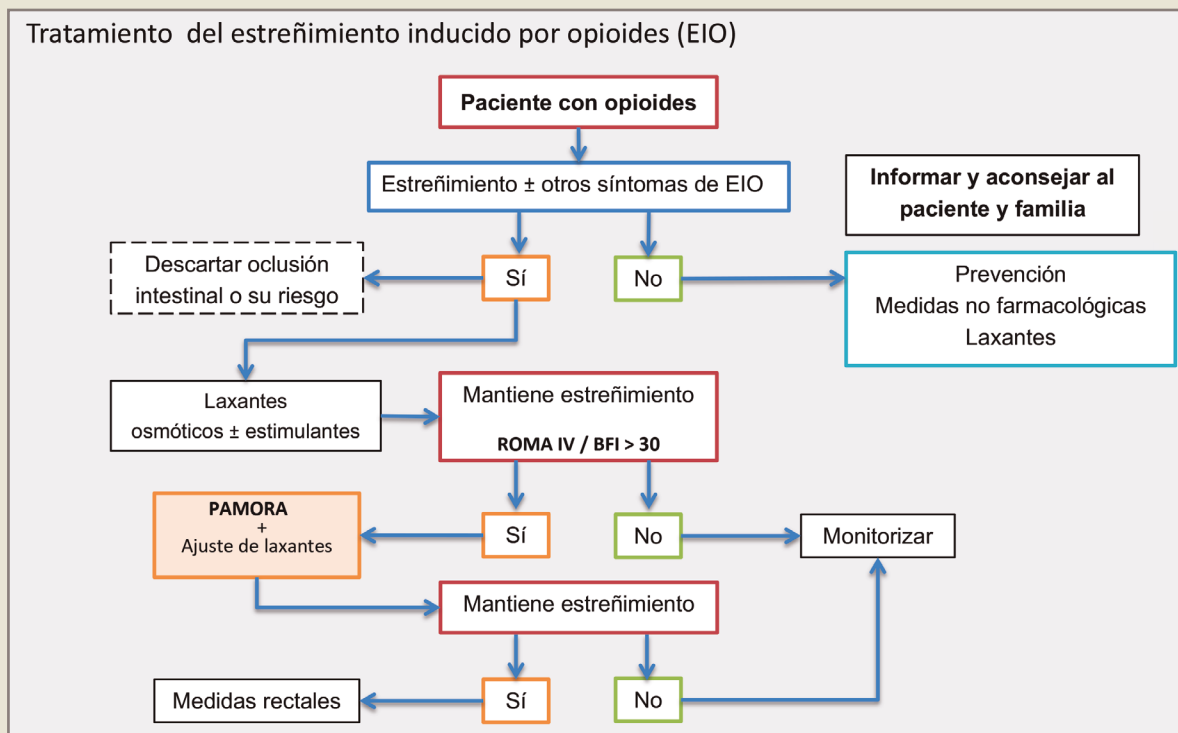




# RESED Revista de la Sociedad Española del Dolor



## EDITORIAL

Estreñimiento inducido por opioides: la otra epidemia

## AVANCES EN DOLOR

Novedades en el tratamiento del dolor de espalda: ¿son el futuro las terapias celulares?

Estimulación medular modulada automáticamente. Evidencia de los sistemas de estimulación cerrada: hacia el marcapasos del dolor

## ORIGINALES

Estudio cuasi experimental sobre la efectividad de la musicoterapia para reducir la ansiedad ante una técnica intervencionista en la unidad del dolor

Eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en el dolor neuropático verificado por el análisis de la curva-p

Efectividad de la analgesia controlada por el paciente en el dolor agudo y crónico después de cirugía cardíaca: estudio prospectivo

## REVISIÓN

Antagonistas periféricos de los receptores opioides Mu en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides: revisión

## NOTAS CLÍNICAS

Eficacia de la asociación de lacosamida en neuralgia del trigémino

Revisión del impacto del tratamiento con acupuntura en el manejo del dolor lumbar inespecífico

## CASO CLÍNICO

Radiofrecuencia convencional de nervios geniculados para en tratamiento de la artrosis de rodilla



# 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: [javier.vidal@sedolor.es](mailto:javier.vidal@sedolor.es)

© 2020 REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR.

© 2020 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. Dirijase 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.

Puede enviar sus artículos a través del gestor de envíos de la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*: [www.gestoreditorial.resed.es](http://www.gestoreditorial.resed.es)  
Acceda a la revista a través de [www.resed.es](http://www.resed.es)



# 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

#### Psicología:

**Antoni Castel Riu**

Unidad del Dolor, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona

#### Intervencionismo:

**David Abejón González**

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

#### Epidemiología:

**Inmaculada Failde Martínez**

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

#### Farmacología:

**Carlos Goicoechea García**

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

#### 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

### Comité Editorial:

#### Acupuntura

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

#### Básica

**F. Cervero** (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)  
**C. Margarit** (Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Alicante)  
**A. Montero** (Servicio de Anestesiología. Hospital Arnau de Vilanova, Lérida)  
**J. L. Ortega** (Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Puerto Real, 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)  
**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

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

#### Intervencionismo

**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 Reanimación. Hospital Virgen de las Nieves, 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. Fenollosa** (Unidad del Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario La Fe, Valencia)



# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

VOLUMEN 27, N.º 1 ENERO-FEBRERO 2020

### SUMARIO

|                           |    |  |
|---------------------------|----|--|
| <b>EDITORIAL</b>          | 1  | Estreñimiento inducido por opioides: la otra epidemia<br><i>J. Vidal Fuentes</i>   |
| <b>AVANCES EN DOLOR</b>   | 3  | Novedades en el tratamiento del dolor de espalda: ¿son el futuro las terapias celulares?<br><i>C. Pérez Hernández</i>  |
|                           | 5  | Estimulación medular modulada automáticamente. Evidencia de los sistemas de estimulación cerrada: hacia el marcapasos del dolor<br><i>D. Abejón González</i>   |
| <b>ORIGINALES</b>         | 7  | Estudio cuasi experimental sobre la efectividad de la musicoterapia para reducir la ansiedad ante una técnica intervencionista en la unidad del dolor<br><i>M. M. Monerri, M. J. Medina Gómez, A. Caparrós Giménez, M. Aguas Compaired y M. J. Simón Solano</i>  |
|                           | 16 | Eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en el dolor neuropático verificado por el análisis de la curva-p<br><i>J. C. Roche Bueno</i>   |
|                           | 24 | Efectividad de la analgesia controlada por el paciente en el dolor agudo y crónico después de cirugía cardíaca: estudio prospectivo<br><i>N. Esteve-Pérez, J. Iborra-Escalona, G. Gómez-Romero, C. Sansaloni-Perelló, A. M. Verger-Bennasar, S. Tejada-Gavela, M. Riera-Sagrera y L. C. Mora-Fernández</i> |
| <b>REVISIÓN</b>           | 37 | Antagonistas periféricos de los receptores opioides Mu en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides: revisión<br><i>A. Libran Oriol, C. Cruz-Sequeiros, A. Luque-Blanco y J. Porta-Sales</i>  |
| <b>NOTAS CLÍNICAS</b>     | 50 | Eficacia de la asociación de lacosamida en neuralgia del trigémino<br><i>A. A. Sanabria Sanchinel y M. A. Livengood-Ordóñez</i>  |
|                           | 53 | Revisión del impacto del tratamiento con acupuntura en el manejo del dolor lumbar inespecífico<br><i>J. M. Esparza-Miñana y R. Vicedo-Lillo</i>  |
| <b>CASO CLÍNICO</b>       | 59 | Radiofrecuencia convencional de nervios geniculados para en tratamiento de la artrosis de rodilla<br><i>J. L. Ortega García, V. Aceña Fabián, A. Ramallo Bravo, D. Portilla Huerta y O. Lozano Cintado</i>   |
| <b>CARTAS AL DIRECTOR</b> | 61 | Formulaciones opioides que disuaden de su uso recreativo: más preguntas que respuestas sobre su utilidad<br><i>B. Mugabure Bujedo</i>  |
|                           | 63 | El autocuidado analgésico<br><i>M. Monleón Just</i>  |
|                           | 65 | Tramadol: la ruleta analgésica<br><i>G. Picco, R. Ríos Cabrera, I. Erquiaga y M. Errasti</i>   |
|                           | 66 | ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte x: ¿dónde y cómo busco información científica fiable y de calidad?<br><i>V. Pérez-Galdavini, R. Aguilera-Eguía, M. J. Muñoz Leal y B. Y. Herrera-Serna</i>                                       |



**RESED**

**Revista de la Sociedad Española del Dolor**

VOLUME 27, N.º 1 JANUARY-FEBRUARY 2020

**CONTENTS**

---

|                  |   |  |
|------------------|---|--|
| <b>EDITORIAL</b> | 1 | Opioid-induced constipation: the other epidemic<br><i>J. Vidal Fuentes</i> |
|------------------|---|--|

---

|                         |   |   |
|-------------------------|---|---|
| <b>ADVANCES IN PAIN</b> | 3 | News in the treatment of back pain: are the future cell therapies?<br><i>C. Pérez Hernández</i>   |
|                         | 5 | Spinal stimulation modulated automatically. Evidence of closed stimulation systems: towards the pain pacemaker<br><i>D. Abejón González</i> |

---

|                  |    |   |
|------------------|----|---|
| <b>ORIGINALS</b> | 7  | Quasi-experimental study on effectiveness of music therapy to reduce anxiety before an interventional technique in the pain unit<br><i>M. M. Moneris, M. J. Medina Gómez, A. Caparrós Giménez, M. Aguas Compained and M. J. Simón Solano</i>  |
|                  | 16 | Efficacy of pregabalin, gabapentin and duloxetine in neuropathic pain verified by the p-curve analysis<br><i>J. C. Roche Bueno</i>  |
|                  | 24 | Effectiveness of patient-controlled analgesia in acute and chronic pain after cardiac surgery: a prospective study<br><i>N. Esteve-Pérez, J. Iborra-Escalona, G. Gómez-Romero, C. Sansaloni-Perelló, A. M. Verger-Bennasar, S. Tejada-Gavela, M. Riera-Sagrera and L. C. Mora-Fernández</i> |

---

|               |    |   |
|---------------|----|---|
| <b>REVIEW</b> | 37 | Peripheral acting Mu opioid receptor antagonists in the treatment of the opioid-induced constipation: review<br><i>A. Libran Oriol, C. Cruz-Sequeiros, A. Luque-Blanco and J. Porta-Sales</i> |
|---------------|----|---|

---

|                       |    |   |
|-----------------------|----|---|
| <b>CLINICAL NOTES</b> | 50 | Effectiveness of the association of lacosamide in trigeminal neuralgia<br><i>A. A. Sanabria Sanchinel and M. A. Livengood-Ordóñez</i>           |
|                       | 53 | Review of the impact of acupuncture treatment on the management of nonspecific low back pain<br><i>J. M. Esparza-Miñana and R. Vicedo-Lillo</i> |

---

|                      |    |   |
|----------------------|----|---|
| <b>CLINICAL CASE</b> | 59 | Conventional radiofrequency for genicular nerves in treatment of knee osteoarthritis<br><i>J. L. Ortega García, V. Aceña Fabián, A. Ramallo Bravo, D. Portilla Huerta and O. Lozano Cintado</i> |
|----------------------|----|---|

---

|                            |    |  |
|----------------------------|----|--|
| <b>LETTERS OF DIRECTOR</b> | 61 | Opioid formulations that prevent the recreational use: more questions than answers about their utility<br><i>B. Mugabure Bujedo</i>  |
|                            | 63 | Analgesic self-care<br><i>M. Monleón Just</i>  |
|                            | 65 | Tramadol: analgesic roulette<br><i>G. Picco, R. Ríos Cabrera, I. Erquiaga and M. Errasti</i>   |
|                            | 66 | How to answer our research questions specifically and not die trying? Part x: where and how do i look for reliable and quality scientific information?<br><i>V. Pérez-Galdavini, R. Aguilera-Eguía, M. J. Muñoz Leal and B. Y. Herrera-Serna</i> |

---



## ***Estreñimiento inducido por opioides: la otra epidemia*** *Opioid-induced constipation: the other epidemic*

Tradicionalmente, España ha sido un país con un bajo consumo de opioides que ha aumentado progresivamente con la aparición de nuevos opioides, especialmente el tramadol (opioide débil) y el fentanilo transdérmico, la mejora de la calidad asistencial, las guías de práctica clínica, las necesidades de la población y la elevada prevalencia de las patologías dolorosas [1].

En la última encuesta de salud de la población española del 2017, realizada por el Ministerio de Sanidad, se pone de manifiesto que la artrosis afecta al 18 % de la población, la cervicalgia al 16 % y el dolor lumbar crónico al 19 %. Adicionalmente, los procesos oncológicos afectan al 1,8 % de la población. Específicamente el dolor está presente en las últimas cuatro semanas en el 45 % de la población, siendo de intensidad severa en el 9 %, llegando al 15 % en los mayores de 75 años. Además, este dolor interfiere con las actividades de la vida diaria en el 14 % de la población, incrementándose al 20 % en los mayores de 65 años. Por tanto, la necesidad de los tratamientos analgésicos es elevada [2].

En los informes de la Agencia Española de Medicamentos, los analgésicos simples y antiinflamatorios representan las principales categorías de consumo de fármacos. Los opioides representan el 2 % de todo el consumo farmacéutico por el número de envases [1].

El consumo de opioides está ligado al grado de progreso económico de los países y a los medios sanitarios disponibles, que es mucho mayor en los países desarrollados. Sin embargo, los datos de consumo de opioides es diferente entre estos países [3]. En el año 2015 España tenía un consumo de opioides en dosis equivalentes de morfina de 303 mg/habitante, mientras que en EE. UU. era de 667 mg/habitante, en Canadá de 821 mg/habitante, en Alemania de 612 mg/habitante, en Inglaterra de 281 mg/habitante, en Italia de 216 mg/habitante y en Francia de 203 mg/habitante [3].

El consumo de opioides en España ha pasado de 7,25 DHD (dosis diaria definida por mil habitantes y día) en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015, lo que supone un incremento del 83,59 % [1].

La llamada epidemia en Estados Unidos no está relacionada con un consumo excesivo a nivel clínico, sino especialmente por el consumo ilegal de estupefacientes, sustancias sintéticas y heroína, que se relaciona con sobredosis y fallecimientos asociados por diversos motivos, incluidos el suicidio y el consumo asociado con benzodiazepinas [4].

En EE. UU., un 25 % de los habitantes consumen opioides, y en el 25 % aproximadamente se asocia con benzodiazepinas. En España, el consumo de opioides se estima en un 13 % de la población [4].

La verdadera epidemia en el manejo del dolor con el uso de opioides son los efectos secundarios, entre ellos el estreñimiento (por ser el más prevalente y persistente y por su impacto). En un metanálisis muy reciente, en 54 EC en dolor no oncológico comparando opioides vs. placebo, la incidencia de estreñimiento estuvo presente en el 16,2 % de los pacientes tratados con opioides vs. 5,3 % en el grupo placebo, RR 3,08 [5]. Sin embargo, otros estudios dan cifras que llegan al 41 % en dolor no oncológico y al 90 % en dolor oncológico [6].

El estreñimiento es un síntoma con frecuencia infradiagnosticado o infravalorado, debido a la variabilidad individual del ritmo intestinal y a la subjetividad del malestar que provoca. Se considera un ritmo intestinal normal presentar más de tres deposiciones semanales, con una expulsión fácil y una evacuación satisfactoria en opinión del propio sujeto. Se considera estreñimiento agudo cuando su evolución es menor a 1 semana y crónico cuando es superior a 3 meses [7].

Los fármacos opioides inducen efectos secundarios gastrointestinales significativos por su propio mecanismo de acción, dando lugar a lo que se conoce como disfunción intestinal

inducida por opioides (DIO). El plexo mioentérico expresa también receptores opioides, esencialmente Mu, que están relacionados con la disminución de la motilidad y la secreción intestinal y el aumento de tono de esfínteres [8].

La variedad de síntomas que dan lugar al DIO incluyen sequedad de boca, reflujo esofágico, náuseas, vómitos, molestias abdominales, hinchazón, dolor abdominal y síntomas de estreñimiento. Estos efectos secundarios gastrointestinales no se resuelven con el tiempo, son bastante incapacitantes y afectan a la calidad de vida del paciente, lo que en muchas ocasiones conduce a la interrupción del tratamiento [9].

Los criterios consensuados en su versión más reciente ROMA IV permiten homogeneizar los requisitos diagnósticos del estreñimiento, así como distinguir entre el estreñimiento inducido por opioides (EIO) y el resto [10].

La prevención, la evaluación y el tratamiento son los ejes para el manejo del DIO. Se fundamentan en la combinación de hábitos de vida saludables/medidas higiénico-dietéticas, ingesta de líquidos y fibra, y la utilización de laxantes de diferente tipo: formadores de masa, osmóticos, estimulantes, emolientes y específicamente los antagonistas de los receptores opioides periféricos (PAMORA).

En este número de *RESED*, Porta Sales y cols. realizan una revisión sobre el uso de los PAMORA en DIO [11]. Resulta muy interesante poder tener una visión de conjunto, objetiva y exhaustiva de las características farmacológicas de los tres principales fármacos, de su eficacia según los distintos EC y su oportunidad de uso en casos seleccionados. Parece claro que la utilización de medidas preventivas generales y la utilización de laxantes, sobre todo la combinación de estimulantes y osmóticos, son la base de su control. El fracaso de estas medidas y la severidad del estreñimiento son la guía para la utilización de los PAMORA. Metilnatexona (como medicación extranjera) y naloxegol son las opciones disponibles, pero solo este último es de administración por vía oral y tiene estudios a largo plazo (1 año), llegando ser eficaz en un 50 % de los pacientes. En ficha técnica está indicado en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes. Si bien ha sido financiado con condiciones de visado de inspección únicamente en pacientes oncológicos, sería necesario reevaluar las posibilidades de uso, sobre todo en poblaciones más vulnerables, como ancianos, o en pacientes con comorbilidades, y conocer mejor el coste-beneficio real de su utilización, incluso en fases más tempranas.

J. Vidal Fuentes

Unidad del Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. UAH, Madrid

Correspondencia: Javier Vidal Fuentes

Javier.vidal@sedolor.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
2. Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
3. Cleary JF, Maurer MA. Pain and Policy Studies Group: Two Decades of Working to Address Regulatory Barriers to Improve Opioid Availability and Accessibility Around the World. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2S):S121-S134. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.029.
4. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain—Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1253-63. DOI: 10.1056/NEJMra1507771.
5. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448-60. DOI: 10.1001/jama.2018.18472.
6. Blair HA. Naldemedine: A Review in Opioid-Induced Constipation. *Drugs*. 2019;79(11):1241-7. DOI: 10.1007/s40265-019-01160-7.
7. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095. DOI: 10.1038/nrdp.2017.95.
8. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1338-49. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.014.
9. Thapa N, Kappus M, Hurt R, Diamond S. Implications of the Opioid Epidemic for the Clinical Gastroenterology Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(9):44. DOI: 10.1007/s11894-019-0712-7.
10. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(4):15. DOI: 10.1007/s11894-017-0554-0.
11. Libran Oriol A, Cruz-Sequeiros C, Luque-Blanco A, Porta-Sales J. Antagonistas periféricos de los receptores opioides mu en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides: revisión. *Rev Soc Esp Dolor*. 2020;27(1):37-49. DOI: 10.20986/resed.2020.3717/2018.



## ***Novedades en el tratamiento del dolor de espalda: ¿son el futuro las terapias celulares?***

### *News in the treatment of back pain: are the future cell therapies?*

C. Pérez Hernández

*Jefa de Unidad del Dolor. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. Universidad Alfonso X el Sabio (UAX). Madrid, España*

Es indudable la repercusión que el dolor de espalda crónico tiene en la salud de la población; de hecho es la primera causa de discapacidad en el mundo y en nuestro país [1]. Además, sabemos que el impacto que produce tanto en costes sanitarios como en laborales es muy elevado. Todo esto, añadido al incremento de la supervivencia y la inversión de la pirámide poblacional, hace que se estime que este problema será cada vez más prevalente y consumirá más recursos [2].

En la actualidad el abordaje del dolor de espalda está lejos de ser óptimo. Sí que existe un consenso en la necesidad de un abordaje multidisciplinar y multimodal, especialmente en los pacientes complejos. Dentro de este abordaje multimodal los tratamientos farmacológico e intervencionista actuales no han aportado una solución definitiva al problema.

Si nos centramos en el intervencionismo, existen múltiples tratamientos según la etiología del dolor avalados en las cuatro guías publicadas hasta 2018 que, a pesar de no estar actualizadas desde el 2013, mantienen un nivel de evidencia bien documentado [3]. Sin embargo, ninguna de las guías valoradas en esta revisión analiza los tratamientos intervencionistas de la llamada medicina regenerativa. En este sentido, en el mes de enero de 2019 apareció una guía de la Sociedad Americana de Intervencionismo (ASIPP), novedosa y con un buen nivel de calidad, analizada con los criterios de Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica (AHRQ), que posiciona la evidencia disponible con respecto a las infiltraciones con plasma rico en factores (PRP) y con células mesenquimales (CM) en el dolor espinal [4].

La guía concluye con una evidencia de nivel 3 (niveles de 1 a 5; nivel 3 es nivel de evidencia débil) para la infiltración intradiscal tanto de PRP como de CM (basado en un ensayo randomizado de alta calidad y múltiples estudios observacionales de moderada calidad); un nivel 4 (evidencia limitada) para la infiltración epidural (basa-

do en un ensayo randomizado de alta calidad y múltiples estudios observacionales de moderada calidad); un nivel 4 para la infiltración de articulación facetaria (basado en un ensayo randomizado controlado y dos estudios observacionales de calidad moderada); y un nivel 4 para la infiltración sacroiliaca (basado en un ensayo randomizado controlado de buena calidad, un estudio de calidad moderada observacional y un caso de baja calidad).

Nos podemos preguntar si esta guía realmente presenta el inicio de terapias con posibilidad de cambiar algunas de nuestras pautas en el futuro; la respuesta es claramente que sí. El motivo es sencillo: en los últimos años ha habido numerosos trabajos que explican por qué el disco intervertebral está presente en gran parte de la fisiopatología del dolor de espalda y cómo el abordaje desde el punto de vista de restauración de la homeostasis normal con PRP o CM, e incluso con novedosos tratamientos biológicos desarrollados para la reconstrucción discal, pueden ser importantes en la resolución del dolor de espalda en un futuro no muy lejano [5-7].

A pesar de ello, en la actualidad el abordaje con PRP o CM está limitado a casos refractarios debido a la escasa evidencia y a la falta de ensayos clínicos bien diseñados y de adecuado tamaño [4]. Uno de los problemas añadidos a la hora de consolidar la evidencia con estos tratamientos es la variedad de conceptos y tratamientos en los PRP y las CM.

Los PRP pueden ser ricos o pobres en leucocitos, y ricos o pobres en fibrina; también según su producción pueden ser PRP simples, PRP-sobrenadante, PRP-lisados, y ser obtenidos en circuito abierto o cerrado. Las diferencias especialmente en su composición podrían ser determinantes para la eficacia en la regeneración según el tejido dañado [8]. En la patología de espalda serían los pobres en fibrina y leucocitos, especialmente en la primera los más adecuados. Si son realizados en circuito abierto lo más adecuado sería una doble

centrifugación a más de 3500 rpm durante 10-15 min cada centrifugación, y activado con cloruro cálcico (que es lo que hacemos en nuestro grupo) o con trombina; este método permitiría obtener un PRP rico en plaquetas y citoquinas y pobre o ausente en leucocitos y eritrocitos [9, 10]. En cuanto a la seguridad de los PRP, en nuestro país, al ser considerado un medicamento, es obligatorio reportar los efectos adversos a través de la AEMPS [11]. La acción biológica del PRP se debe a la presencia de factores de crecimiento y citoquinas localizados en el interior de los gránulos alfa de las plaquetas, haciendo similar su acción a otras células mesenquimales con funciones paracrina, pero diferenciándose de ellas porque al no tener núcleo no pueden restaurar las proteínas.

En el otro lado de las terapias analizadas en el artículo están las CM, que nuevamente da un amplio espectro de variedades dentro de las mismas; aunque inicialmente se consideraban solo las derivadas de médula ósea, en la actualidad, especialmente en las terapias de la espalda, las más utilizadas son las derivadas de tejido mesenquimal graso adulto de los adipocitos y, al igual que con los PRP, pueden ser obtenidas por muy diferentes métodos, tanto con dispositivos comercializados como a través de sistemas abiertos, de los cuales el más utilizado es el método de Coleman [8]. En España están reguladas como terapia celular [12]. Los mecanismos de acción reparadora de las CM se basan en tres principios: la capacidad de diferenciación en diferentes tipos celulares, su función paracrina secretadora de citoquinas y los factores de crecimiento y sus propiedades inmunomoduladoras [13]. Se sabe que son especialmente útiles en las patologías en las que predomina la degeneración sobre la inflamación [4].

Respecto a las contraindicaciones de uso, los autores de la guía determinan: discrasias hematológicas, disfunción plaquetaria, septicemia, infección en el área de inyección o fiebre, hemoglobina < 10 g/dl, cáncer, enfermedades genéticas con un mosaico del 100 % y las contraindicaciones para procesos intervencionistas. Y advierten de las dudas sobre sus efectos adversos especialmente en enfermedades mediadas por priones, como podrían ser el párkinson o el alzheimer.

La guía analiza también algunas recomendaciones de cómo usarlas y el pre y postinfiltración; creemos importante recordar la necesidad de evitar AINE y corticoides desde 2-3 semanas previas hasta 10 días después, el reposo posterior de días a 2 semanas, y no retrasar la inyección una vez obtenidas para evitar la degeneración del PRP o las CM. Respecto a los efectos adversos parece ser una terapia segura y simplemente sin efectos importantes detectados hasta la actualidad.

Como conclusión, es evidente que la llamada medicina regenerativa está consolidándose como una posibilidad novedosa de tratamiento del dolor; no solo a nivel musculotendinoso sino también a nivel de la patología espinal. En los próximos años asistiremos probablemente al desarrollo de muchas dianas terapéuticas en este sentido, pero en la actualidad ya disponemos de tratamientos que permiten un abordaje diferente en pacientes refractarios avalados en esta guía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability for 310 Diseases and Injuries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2017. Resumen ejecutivo. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Centro ed publicaciones; 2017. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2017/ResumenEjecutivo2017.pdf>
3. Hoydonckx Y, Kumar P, Flamer D, Costanzi M, Raja SN, Peng P, et al. Quality of Chronic Pain Interventional Treatment Guidelines From Pain Societies: Assessment With the AGREE II Instrument. *Eur J Pain*. 2019. DOI: 10.1002/ejp.1524.
4. Navani A, Manchikanti L, Albers SL, Latchaw RE, Sanapati J, Kaye JA, et al. Responsible, Safe, and Effective Use of Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2019;22(1S):S1-S74.
5. Hodgkinson T, Shen B, Diwan A, Hoyland JA, Richardson SM. Therapeutic potential of growth differentiation factors in the treatment of degenerative disc diseases. *JOR Spine*. 2019;2(1):e1045. DOI: 10.1002/jsp2.1045.
6. Anitua E, Padilla S. Biologic Therapies to Enhance Intervertebral Disc Repair. *Regen Med*. 2018;13(1):55-72. DOI: 10.2217/rme-2017-0111.
7. Chu G, Shi C, Wang H, Zhang W, Yang H, Li B. Strategies for Annulus Fibrosus Regeneration: From Biological Therapies to Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6:90. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00090.
8. Andia I, Maffulli N. A Contemporary View of Platelet-Rich Plasma Therapies: Moving Toward Refined Clinical Protocols and Precise Indications. *Regen Med*. 2018;13(6):717-28. DOI: 10.2217/rme-2018-0042.
9. Martínez-Martínez A, Ruiz-Santiago F, García-Espinosa J. Plasma rico en plaquetas: ¿mito o realidad? *Radiología*. 2018;60(6):465-75. DOI: 10.1016/j.rx.2018.08.006.
10. Urits I, Viswanath O, Galasso AC, Sottosani ER, Mahan KM, Aiudi CM, et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Low Back Pain: A Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(7):52. DOI: 10.1007/s11916-019-0797-6.
11. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. INFORME/V1/23052013. Fecha de publicación: 23 de mayo de 2013.
12. Directrices de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre la nomenclatura de las sustancias activas de los medicamentos en investigación de terapia avanzada que contengan células. Versión 2. Fecha de publicación: 4 de septiembre de 2013.
13. Torres-Torrillas M, Rubio M, Damia E, Cuervo C, del Romero A, Peláez P, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Promising Tool in the Treatment of Musculoskeletal Diseases. *J Mol Sci*. 2019;20(12):2-22. DOI: 10.3390/ijms20123105.



## ***Estimulación medular modulada automáticamente. Evidencia de los sistemas de estimulación cerrada: hacia el marcapasos del dolor***

*Spinal stimulation modulated automatically. Evidence of closed stimulation systems: towards the pain pacemaker*

D. Abejón González

*Director del Departamento de Unidad del Dolor. Hospital Universitario Quirón. Madrid. Profesor asociado de la Universidad Europea de Madrid, España*

La estimulación de cordones posteriores (SCS) se lleva empleando en el tratamiento del dolor desde hace más de 50 años con grandes avances en la terapia, aunque con dificultad para poder conocer el verdadero mecanismo de acción, y con el desarrollo de diferentes sistemas, aunque todos con la misma filosofía. El avance en los dispositivos de neuroestimulación y las diferentes modalidades de estimulación han mejorado y ampliado su utilidad bajo las adecuadas normas de aplicación recomendadas [1].

La SCS tiene reconocidas indicaciones en el tratamiento del dolor por polineuropatía diabética, cirugía fallida de espalda y dolor regional complejo. También se ha empleado en otras indicaciones de dolor con menor evidencia [1]. En España, las unidades del dolor atienden un 18,2 % de casos de lumbociática crónica y un 4,3 de casos de cirugía de espalda fallida [2].

Los resultados globales de la SCS en cirugía fallida de espalda, según la evidencia de más calidad, beneficia al 50 % de los pacientes, con el criterio de un alivio del dolor del 50 % [3]; por tanto, de carácter relevante. No obstante, las fluctuaciones en la percepción de parestesias son causadas en gran medida por la variación en la distancia entre los electrodos fijos y la médula espinal, como consecuencia del movimientos voluntarios o involuntarios del paciente con sub o hiperestimulación. Los pacientes emplean múltiples estrategias con diferentes éxitos para manejar las fluctuaciones relacionadas con la posición en la percepción de estimulación, lo que puede resultar en la administración de una terapia subóptima [4].

Mekhail y el grupo del estudio Evoke publican en *Lancet neurology* un valioso estudio a 12 meses, aleatorizado, doble ciego, en 67 pacientes por brazo con dolor lumbar y de extremidades inferiores, comparando la SCS con un sistema de estimulación abierto y salida fija frente a un sistema de estimulación cerrada y salida automáticamente modulada [5].

La estimulación de la médula espinal de circuito abierto y salida fija ofrece una salida fija de corriente de estimulación. Los sistemas de estimulación de la médula espinal disponibles actualmente no miden una respuesta neurofisiológica a la estimulación y, por lo tanto, se desconoce la activación de la médula espinal. En la estimulación de la médula espinal de circuito cerrado, la corriente de estimulación se ajusta automáticamente en tiempo real a través de la retroalimentación de la respuesta neurofisiológica medida (mediante el registro de ECAP = potencial de acción compuesto evocado) a la estimulación para mantener la respuesta objetivo. Por lo tanto, el objetivo de la estimulación de la médula espinal de asa cerrada es igualar los requisitos del paciente para producir una activación constante.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto una disminución superior en el dolor global de la estimulación de circuito cerrado (ECC) del 72,3 % (29,0) vs. la estimulación de circuito abierto (ECA), 56,2 % (38,5) a 12 meses, y similar a los 3 meses, con un grado de disminución del dolor similar a nivel lumbar y en EEL. En cuanto al porcentaje de pacientes con un alivio del 50 %, este tuvo lugar el 83 % en el grupo ECC y el 61 % en el grupo SCA. El resto de variables evaluada, de función, calidad de vida y estado emocional, fueron mejores con el sistema ESC.

Los autores vuelven a presentar un estudio de no inferioridad en 3 y 12 meses, con pacientes que representan la causa más frecuente de implantes, los pacientes con dolor en la zona lumbar y en piernas, que han sido refractarios a diferentes tratamientos. Los resultados del estudio presentan una mejoría más importante en los pacientes que emplearon el sistema de circuito cerrado frente a los pacientes en los que se implantó el sistema de circuito abierto o el sistema "convencional", como se podía prever, sin ninguna diferencia en las complicaciones, siendo la

más frecuente, como en otros estudios, la migración de los electrodos.

Como digo, el sistema de circuito cerrado era previsiblemente mejor por el control a tiempo real de la intensidad de la estimulación, según datos previos [6]. El sistema no solo controla los cambios posturales, sino que realiza la activación del sistema dependiendo de los potenciales evocados, controlando de esta manera todos los cambios que se producen con respecto a una señal electromiografía. Del sistema que nos presentan puede representar una nueva forma de estimulación con un registro a tiempo real de los cambios que se producen, con el consiguiente ahorro de energía y el confort del enfermo implantado. El estudio observacional AVALON, con este sistema de ESC, ha desmontado su utilidad [7], pero el estudio EVOKE confirma con la evidencia de mejor calidad la eficacia real y superior a la estimulación convencional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Deer TR, Krames E, Mekhail N, Pope J, Leong M, Stanton-Hicks M, et al. Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. The appropriate use of neurostimulation: new and evolving neurostimulation therapies and applicable treatment for chronic pain and selected disease states. *Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee*. 2014;17(6):599-615. DOI: 10.1111/ner.12204. PubMed PMID: 25112892.
2. Montero Matamala A, Samper Bernal D, Vidal Fuentes J, Rodríguez Dinten MJ, Jiménez Cosmes L. Estudio para evaluar el perfil del paciente que acude en primera visita a Unidades de Dolor de centros hospitalarios españoles (estudio PANDHORA). *Rev Soc Esp Dolor*. 2011;18(4):219-27.
3. Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, Taylor RJ. Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. *Pain Pract*. 2014;14(6):489-505. DOI: 10.1111/papr.12095.
4. Ross E, Abejón D. Improving patient experience with spinal cord stimulation: implications of position-related changes in neurostimulation. *Neuromodulation*. 2014;17(Supl. 1):36-41. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2011.00407.x.
5. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, et al. Evoke Study Group. Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):123-34. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30414-4.
6. Schultz DM, Webster L, Kosek P, Dar U, Tan Y, Sun M. Sensor-driver position adaptive spinal cord stimulation for chronic pain. *Pain Physician*. 2012;15(1):1-12.
7. Russo M, Cousins MJ, Brooker C. Effective relief of pain and associated symptoms with close-loop spinal cord stimulation system: preliminary results of the Avalon study *Neuromodulation*. 2018;21(1):38-47. 10.1111/ner.12684.



# ***Estudio cuasi experimental sobre la efectividad de la musicoterapia para reducir la ansiedad ante una técnica intervencionista en la unidad del dolor***

*Quasi-experimental study on effectiveness of music therapy to reduce anxiety before an interventional technique in the pain unit*

M. M. Monerri<sup>1</sup>, M. J. Medina Gómez<sup>2</sup>, A. Caparrós Giménez<sup>2</sup>, M. Aguas Compaired<sup>3</sup> y M. J. Simón Solano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Enfermería Quirúrgica. Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona, España

## **ABSTRACT**

**Objective:** To assess the efficacy of music therapy in reducing anxiety in patients undergoing interventional technique (IT) in the Pain Unit (UD) of the University Hospital Sagrat Cor in Barcelona.

**Material and method:** Quasi-experimental study with a control group, prospective, pre- and post-intervention, transversal, non-randomized. Approved by the Research Ethics Committee IDC Salud Catalunya. Study population: patients scheduled to perform IT in the UD. Inclusion criteria: > 18 years old. IT indication. Exclusion criteria: psychiatric disorder; inability to answer study variables. Intervention group: IT has been performed by randomly playing the chosen music, free of noise pollution. Control group: IT has been performed without music therapy.

The modified analog visual scale has been used as a measuring instrument to assess the level of anxiety.

**Results:** 80 patients (71.6 % women, mean age 66.7 (SD 14) years, 49.4 % average studies, 64.2 % pensioners). 60.5 % do not perform treatment with anxiolytics. 59 % have low back pain, caudal epidural block is performed. 33.3 % underwent interventional technique for the first time.

In the control group the value of intra VAS is 5.83 (SD 3.2) and in the music therapy group 5.0 (SD 2.2), this difference is not statistically significant ( $F = 1.614$ ,  $p = 0.208$ ). The same happens in the value of post-intervention EVA.

## **RESUMEN**

**Objetivos:** Valorar la eficacia de la musicoterapia en la disminución de la ansiedad en pacientes a los que se les realiza técnica intervencionista (TI) en la Unidad del Dolor (UD) del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona.

**Material y método:** Estudio cuasi experimental con grupo control, prospectivo, pre y postintervención, transversal, no aleatorizado. Aprobado por el Comité Ético de Investigación IDC Salud Catalunya. Población estudio: pacientes programados para realización de TI en la UD. Criterios inclusión: > 18 años de edad. Indicación de TI. Criterios exclusión: trastorno psiquiátrico, incapacidad contestar variables de estudio. Grupo intervención: se ha realizado la TI reproduciéndose aleatoriamente la música elegida, libre de contaminación acústica. Grupo control: se ha realizado la TI sin musicoterapia.

Se ha empleado la escala visual análoga modificada como instrumento de medida para valorar el nivel de ansiedad.

**Resultados:** 80 pacientes (71,6 % mujeres, media de edad 66,7 [SD 14] años, 49,4 % estudios medios, 64,2 % pensionistas). El 60,5 % no realiza tratamiento con ansiolíticos. El 59 % presenta lumborradiculargia, se les realiza bloqueo epidural caudal. Al 33,3 % se les realiza técnica intervencionista por primera vez.

En el grupo control el valor de EVA intra es de 5,83 (SD 3,2) y en el grupo de musicoterapia de 5,0 (SD 2,2), esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $F =$

In the control group the value of post VAS is 3.7 (SD 3.3) and in the music therapy group 3.1 (SD 2.4), this difference is not statistically significant ( $F = 0.755$ ,  $p = 0.387$ ).

In the control group the value of the intra analog visual scale is 4.3 (SD 3.1) and in the music therapy group 3.0 (SD 2.0), this difference is statistically significant ( $F = 4.83$ ,  $p = 0.031$ ).

In the control group the value of the post analog visual scale is 2.7 (SD 2.8) and in the music therapy group 1.3 (SD 1.5), this difference is also statistically significant ( $F = 7.427$ ,  $p = 0.008$ ).

81.5 % consider that they have received enough information about the interventionist technique and 18.5 % are satisfied.

95.1 % consider that the professionals have given him confidence and security and the remaining 4.9 % are considered satisfied.

Of those who have assessed (40 patients) if music has created a relaxed atmosphere, 80% are considered very satisfied and the remaining 20 % satisfied.

*Conclusion:* Although pain is not significantly improved in the interventionist group, anxiety does in both the intra and post-IT phases.

Patients feel very satisfied about the information received and consider the confidence and security provided by professionals very satisfactory. In addition, the music therapy group considers, in general, the relaxed atmosphere created by the music.

Music therapy is an excellent therapeutic tool, easy to use, accessible and economical, which can be used as an adjunct in IT in the UD.

**Key words:** Pain, anxiety, music therapy, interventional techniques.

1,614,  $p = 0,208$ ). En el valor de EVA postintervención sucede lo mismo.

En el grupo control el valor de EVA post es de 3,7 (SD 3,3) y en el grupo de musicoterapia de 3,1 (SD 2,4); esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $F = 0,755$ ,  $p = 0,387$ ).

En el grupo control el valor de la escala visual analógica intra es de 4,3 (SD 3,1) y en el grupo de musicoterapia de 3,0 (SD 2,0), esta diferencia sí es estadísticamente significativa ( $F = 4,83$ ,  $p = 0,031$ ).

En el grupo control el valor de la escala visual analógica post es de 2,7 (SD 2,8) y en el grupo de musicoterapia de 1,3 (SD 1,5); esta diferencia también es estadísticamente significativa ( $F = 7,427$ ,  $p = 0,008$ ).

El 81,5 % considera que ha recibido suficiente información sobre la técnica intervencionista y el 18,5 % están satisfechos.

El 95,1 % considera que los profesionales le han aportado confianza y seguridad y el 4,9 % restante se consideran satisfechos.

De los que han valorado (40 pacientes) si la música ha creado un ambiente relajado el 80 % se consideran muy satisfechos y el 20 % restante satisfechos.

*Conclusión:* Aunque el dolor no se ve mejorado significativamente en el grupo intervencionista sí lo hace la ansiedad tanto en la fase intra como en la post TI.

Los pacientes se sienten muy satisfechos sobre la información recibida y consideran muy satisfactoria la confianza y seguridad que les aportan los profesionales. Además, el grupo de musicoterapia considera, en general, muy satisfactorio el ambiente relajado que les crea la música.

La musicoterapia es una excelente herramienta terapéutica, fácil de usar, accesible y económica, que puede utilizarse como coadyuvante en las TI en la UD.

**Palabras clave:** Dolor, ansiedad, musicoterapia, técnicas intervencionistas.

## INTRODUCCIÓN

La ansiedad es una sensación anormal, abrumadora, de aprensión y miedo, que produce cambios fisiológicos como diaforesis, hipertensión y taquicardia. Se produce por dudas respecto a la realidad y naturaleza de la amenaza o por inseguridad de la propia capacidad para hacer frente a ella [1,2].

Actualmente existe un creciente interés por aliviar la ansiedad de los pacientes [3] en cualquier situación que se desarrolle en el ambiente hospitalario.

La intervención musical es un recurso terapéutico que está siendo cada vez más utilizado como terapia complementaria, para promover relajación, confort emocional y espiritual, distracción, sensación de bienestar y alivio del dolor [4].

La música siempre ha estado vinculada a la vida social del hombre, cumpliendo diferentes funciones sociales [5]. Una de estas funciones es la aplicación de la música en la medicina. En un contexto hospitalario,

la musicoterapia se ha mostrado eficaz, principalmente como forma de reducir la ansiedad [6].

Al hablar de musicoterapia nos estamos refiriendo a cómo puede ser utilizada la música de manera estudiada y controlada para modular las respuestas de las personas que la escuchan. Estos efectos pueden ser estimulantes y sedantes, ansiolíticos, analgésicos, etc. [7].

Ante una situación de ansiedad la respiración suele verse bloqueada. La música puede actuar como guía para acompañar y controlar la respiración y ayudar a focalizar la atención en el ejercicio de relajación [7], mejorando la motivación y los sentimientos positivos de autocontrol frente al dolor [8].

Numerosos estudios han demostrado la interacción entre ansiedad y dolor. La ansiedad es la forma más común de deterioro del bienestar subjetivo en pacientes con dolor crónico, destacando la ansiedad situacional causada por situaciones como procedimientos invasivos [9].

Los pacientes que acuden a la Unidad del Dolor frecuentemente presentan estrés y ansiedad ante la realización de una técnica intervencionista.

Un ambiente tranquilo y confortable, sin contaminación acústica, junto con una colocación adecuada del paciente en la camilla de procedimientos, son puntos clave de la asistencia durante la realización de una técnica intervencionista. Precisa de conocimientos del personal sanitario, así como estar familiarizado con la técnica intervencionista programada. Se deberá también tener en cuenta la técnica intervencionista a realizar, los fármacos a administrar, edad, talla, peso, antecedentes del paciente y las medidas de seguridad (posición del cuerpo, el perfecto funcionamiento de la camilla de procedimientos, las normas de protección del paciente y la previsión del equipo necesario).

### Justificación del estudio

Bringuer [10], en el año 2009, realizó un estudio comparativo de la utilización de la escala visual análoga modificada para ansiedad con la *State-Trait Anxiety Inventory for Children* (STAIC) y la *Yale Preoperative anxiety scale modified* en el perioperatorio para medir ansiedad en niños de 7 a 16 años, llegando a la conclusión de la utilidad y validez de la escala visual análoga modificada para ansiedad [11].

Uno de los instrumentos de medida que vamos a utilizar para poder valorar el nivel de ansiedad en el paciente es la escala visual análoga modificada utilizada en el estudio de Sepúlveda-Vildósola (2014) sobre la utilización de la musicoterapia para disminuir la ansiedad en pacientes pediátricos sometidos a tratamiento con quimioterapia intravenosa ambulatoria [2].

El dolor crónico desencadena frecuentemente un cuadro de ansiedad, generando un deterioro del bienestar subjetivo en los pacientes. Cuando los pacientes precisan de alguna técnica intervencionista y acuden a la Unidad del Dolor, apreciamos ansiedad situacional.

Desde el entorno hospitalario es fundamental realizar medidas terapéuticas para mejorar la comodidad y la seguridad de los pacientes. Dado que en la actualidad no hay estudios sobre la efectividad de la musicoterapia para reducir la ansiedad ante una técnica intervencionista en la Unidad del Dolor, consideramos que la realización de este estudio está justificada para demostrar que la musicoterapia es una herramienta útil y sencilla, que ayuda a disminuir la ansiedad en las personas que acuden a la Unidad del Dolor para someterse a una técnica intervencionista.

### Hipótesis

La musicoterapia empleada en aquellos pacientes a los que se realiza una técnica intervencionista en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona disminuye el nivel de ansiedad.

### Objetivos

El objetivo principal es valorar la eficacia de la musicoterapia en la disminución del nivel de ansiedad en

aquellos pacientes a los que se les realiza una técnica intervencionista en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona.

Como objetivos secundarios nos planteamos: valorar la mejoría en la intensidad del dolor según escala visual analógica, cuantificar la variabilidad en los parámetros fisiológicos, valorar si las variables recogidas modifican el grado de ansiedad y determinar la satisfacción de los pacientes tras la realización de la técnica intervencionista con musicoterapia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio cuasi experimental con grupo control, prospectivo, transversal y no aleatorizado.

### Población y muestra

La población a estudio son los pacientes programados para la realización de una técnica intervencionista en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona, dos días a la semana, en el turno de mañana, durante tres meses.

En la bibliografía consultada se encuentra una reducción de la ansiedad intensa de un 70 % a un 20 % en pacientes sometidos a odontología tras tratamiento con musicoterapia [11]. En este estudio para una prueba unilateral con nivel de confianza del 95 %, un poder estadístico del 80 % y una reducción de la ansiedad intensa de un 70 a un 40 %, se necesitarían 33 pacientes en cada grupo. Considerando que la pérdida en el seguimiento de estos pacientes durante la intervención puede ser de un máximo del 15 %, se necesitarían un total de 39 pacientes en cada grupo.

### Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son pacientes mayores de 18 años de edad y que tengan la indicación de la técnica intervencionista (bloqueos, radiofrecuencia). Los criterios de exclusión son pacientes con trastorno psiquiátrico y/o incapaces de contestar las variables del estudio.

### Descripción de las variables del estudio

Las variables que se recogen en el estudio, son las siguientes:

- Variable dependiente: grado de ansiedad: medida según escala visual análoga (Figura 1) en los momentos preintervención, intraintervención y postintervención (técnica intervencionista). Esta escala es una modificación utilizada en un estudio de Sepúlveda-Vildósola (2014).
- Variable independiente: técnica intervencionista a realizar según la indicación y diagnóstico valorado en la visita médica en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona.
- Variables secundarias: edad (años), sexo del paciente, actividad laboral (recogida según el

### ¿Cómo te sientes ahora?

Considera que 0 es “sin preocupación ni miedo” y 10 es “la peor preocupación o miedo”

Selecciona conforme los números y las caras lo que mejor describa tu nivel de ansiedad

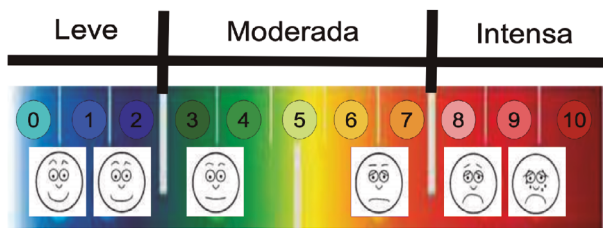


Fig. 1. Escala visual análoga modificada para medir nivel de ansiedad (Sepúlveda-Vildósola, 2014).

paciente se encuentre en activo, de baja, pensionista o desempleado), nivel de estudios (primarios, medios o superiores), diagnóstico y técnica intervencionista a realizar y si esta se realiza por primera vez, tratamiento ansiolítico de manera crónica o puntual, registro de constantes vitales (frecuencia cardíaca en latidos por minutos, saturación de oxígeno por pulsioximetría y tensión arterial no invasiva sistólica y diastólica en milímetros de mercurio) en el preintervención, 2 minutos, 5 minutos, 7 minutos, 10 minutos, 13 minutos, 15 minutos, 20 minutos y postintervención (técnica intervencionista), intensidad del dolor según escala visual análoga (EVA) y grado de satisfacción del paciente según escala de tipo Likert.

### Descripción y desarrollo del estudio

El reclutamiento de los pacientes ha sido el siguiente: los pacientes visitados las tardes de los martes y jueves se han reclutado para el grupo intervención (musicoterapia), la técnica intervencionista se ha realizado el jueves por la mañana. Los pacientes visitados los miércoles y los jueves por la mañana se han reclutado para el grupo control, la técnica intervencionista se ha realizado el martes por la mañana. De esta manera, los pacientes se han reclutado tanto en el grupo intervención (musicoterapia) como en el grupo control durante dos días de visita a la semana y la técnica intervencionista se ha realizado por el facultativo que les ha visitado.

El reclutamiento de los pacientes no ha sido aleatorio, pero el estudio es prospectivo, controlado, y ha seguido la lista de comprobación TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) publicada en el año 2004 [12].

El día de la visita médica en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona, en la cual se ha programado la técnica intervencionista, el paciente recibe la “Hoja de información para el pacien-

te” junto con el “Consentimiento informado” y el “Consentimiento informado de la técnica intervencionista” a realizar; dichos consentimientos los aporta firmados el día de la realización de la técnica intervencionista. La información tanto de la técnica intervencionista como del estudio la realiza el facultativo que posteriormente realizará la técnica intervencionista.

El paciente acude a la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor para la realización de la técnica intervencionista acompañado y con dichos consentimientos firmados.

El personal de enfermería recoge los consentimientos firmados y posteriormente se lleva a cabo el listado de seguridad de verificación para realizar la técnica intervencionista: comprobación de la identidad del paciente, alergias, correcta pauta de retirada y/o sustitución en caso de tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes para la realización de la técnica y confirmación de la técnica programada.

El paciente pasa al vestuario, donde se le entrega la ropa pertinente para realizar la técnica intervencionista de manera aséptica.

En los pacientes del grupo intervención (musicoterapia), la sala se ha mantenido con las puertas cerradas y también se han hecho visibles letreros solicitando silencio para crear un espacio libre de contaminación acústica. La música elegida ha sido reproducida mediante el dispositivo electrónico Samsung Galaxy Tab A de forma aleatoria; se ha realizado sobre 184 melodías empleadas en medicina complementaria y alternativa [13,14] una selección de 8 melodías que se han reproducido aleatoriamente; a continuación se describen las mismas: *Mantra of Awalokaeshvara: The Meditative Sound of Buddhist Chants, Contemplation: Simply Karma Disc 1, Dreamers: Simply Karma Disc 1, One By One: A Day Without Rain (Enya), Flight Over Africa (John Barry), Beach At Night (John Barry), Over the Horizon: Brand Music y Mozart: Fantasia In D Minor*.

Antes de realizar la técnica intervencionista se han registrado los datos demográficos (edad, sexo, actividad laboral, nivel de estudios), si realiza o no tratamiento con ansiolíticos, el diagnóstico y la técnica intervencionista a realizar y si es la primera vez que se realiza la misma.

Se ha evaluado la intensidad del dolor según escala visual análoga (EVA) y la ansiedad según escala visual análoga; simultáneamente se han registrado las constantes vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial no invasiva y saturación de oxígeno por pulsioximetría).

Durante la realización de la técnica intervencionista (intraprocedimiento), se evalúa la intensidad del dolor según EVA y la ansiedad según escala visual análoga, y se registran las constantes vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial no invasiva y saturación de oxígeno por pulsioximetría).

Al finalizar la técnica intervencionista (postprocedimiento), se traslada al paciente a la sala de recuperación para monitorizar posibles efectos adversos y se vuelve a evaluar la intensidad del dolor según EVA y la ansiedad según escala visual análoga; también se registran las constantes vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial no invasiva y saturación de oxígeno por pulsioximetría).

Al alta del paciente de la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona, se le realiza también un cuestionario de satisfacción.

Durante todo el tiempo en el que ha permanecido el paciente en la Unidad del Dolor, se ha mantenido un ambiente agradable, sin contaminación acústica, y se ha reproducido mediante el dispositivo electrónico Samsung Galaxy Tab A la selección de melodías.

En los pacientes del grupo control, se ha realizado la técnica intervencionista con la misma metodología pero no se les ha aplicado musicoterapia.

### Recogida de datos

De manera prospectiva y transversal, se han recogido por el personal de enfermería las variables descritas anteriormente para su posterior introducción en una base de datos y análisis posterior.

### Análisis de los datos

El periodo de reclutamiento ha sido de tres meses (inclusión del primer caso en junio de 2017, recogida del último caso en febrero de 2018).

Se ha realizado un análisis descriptivo mediante el cálculo de las medias, desviaciones estándar para las variables cuantitativas y el porcentaje para las variables cualitativas.

Para comparar los dos grupos de pacientes, en las variables cualitativas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado o la corrección de Yates, y en las variables cuantitativas la prueba de T de Student para variables normales o la U de Man-Whitney en el caso de variables de distribución no normal o de varianzas no homogéneas.

Se considera un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

En el tratamiento estadístico de datos se ha utilizado la aplicación estadística Statistics Package Social Sciences (SPSS) versión 19.0.

### Aspectos éticos

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético Local de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona (2017/13-UD-HUSC).

Todos los documentos del estudio serán custodiados en el archivo del hospital por un periodo de diez años, posteriores a su publicación.

El proyecto se ha realizado siguiendo las directrices señaladas por las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación y con la Declaración de Helsinki y revisiones sucesivas (versión actualizada en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal", la identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos durante el estudio se documentan de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de centro y paciente).

## RESULTADOS

Se han reclutado en el estudio un total de 80 sujetos. El 71,6 % han sido mujeres; la edad media de los sujetos ha sido de 66,7 (SD 14) años, el 49,4 % tiene un nivel estudios medios y el 64,2 % son pensionistas.

El 60,5 % de los sujetos no realiza tratamiento con ansiolíticos.

El 59 % de los participantes del estudio presenta lumborradiculalgia y se les ha realizado bloqueo epidural.

En un 33,3 % de los sujetos se les ha realizado la técnica intervencionista por primera vez.

Al comparar el sexo, edad, actividad laboral, nivel de estudios, diagnóstico y técnica intervencionista, tratamiento previo con ansiolíticos, realización de la técnica por primera vez, constantes (frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y tensión arterial), valoración del dolor según escala EVA y valoración de la ansiedad según escala visual análoga antes de la técnica intervencionista, se obtuvo que no había ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes del grupo control y a los que se les realizó la intervención de musicoterapia. Es decir, que los grupos son homogéneos y por lo tanto comparables (Tabla I).

En el grupo control el valor de EVA intraintervención es de 5,83 (SD 3,2) y en el grupo de musicoterapia es inferior, con un valor de EVA de 5,0 (SD 2,2). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $F = 1,614$ ,  $p = 0,208$ ).

En el grupo control el valor de la escala visual análoga (ansiedad) intraintervención es de 4,3 (SD 3,1) y en el grupo de musicoterapia es inferior, con un valor de 3,0 (SD 2,0). Esta diferencia sí es estadísticamente significativa ( $F = 4,83$ ,  $p = 0,031$ ) (Figura 2).

En el valor de EVA postintervención sucede lo mismo. En el grupo control el valor de EVA postintervención es de 3,7 (SD 3,3) y en el grupo de musicoterapia es inferior, con un valor de EVA de 3,1 (SD 2,4). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $F = 0,755$ ,  $p = 0,387$ ).

En el grupo control el valor de la escala visual análoga (ansiedad) postintervención es de 2,7 (SD 2,8) y en el grupo de musicoterapia es inferior, con un valor de 1,3 (SD 1,5). Esta diferencia también es estadísticamente significativa ( $F = 7,427$ ,  $p = 0,008$ ) (Figura 3).

El 81,5 % del total de sujetos que ha participado en el estudio considera que está muy satisfecho y el 18,5 % está satisfecho respecto a haber recibido suficiente información sobre la técnica que se le ha realizado.

El 95,1 % del total de sujetos que han participado en el estudio considera que está muy satisfecho y el 4,9 % está satisfecho, ya que los profesionales sanitarios les han aportado confianza y seguridad.

Los sujetos del grupo intervención refieren que con el empleo de la musicoterapia se ha creado un ambiente relajado y en un 80 % se consideran muy satisfechos y en el 20 % restante se consideran satisfechos.

## DISCUSIÓN

Debido a que los pacientes que acuden a la Unidad del Dolor frecuentemente presentan ansiedad, la finalidad de

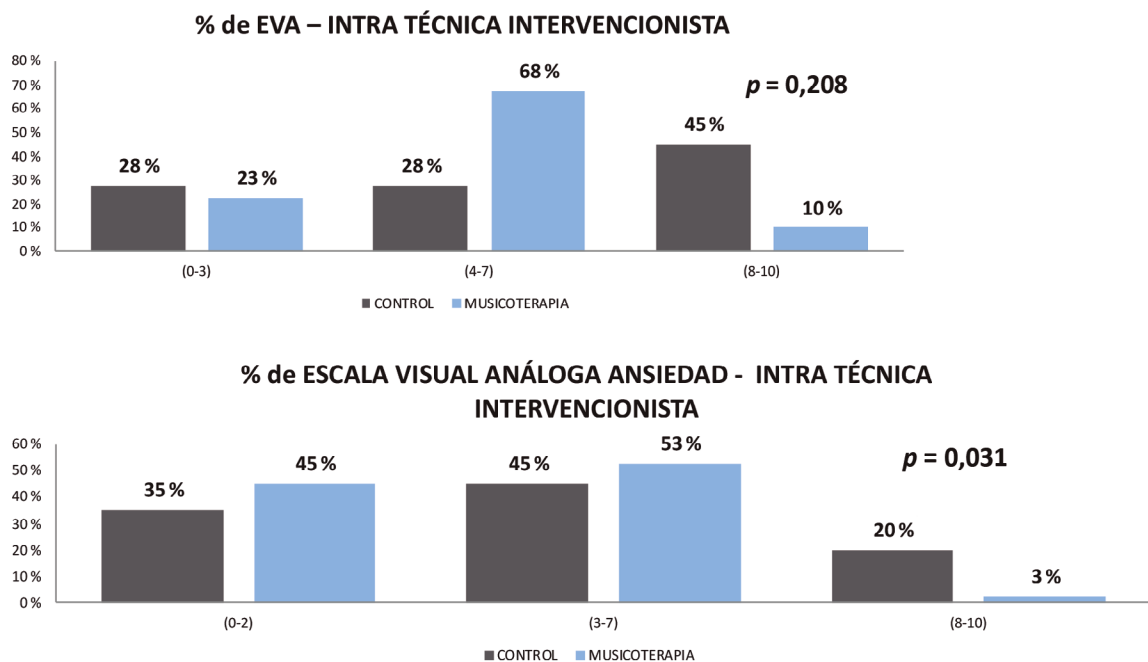
**TABLA I**  
**VARIABLES RECOGIDAS PREINTERVENCIÓN**

| <i>Variables estudio preintervención</i>         | <i>Grupo control</i> | <i>Grupo musicoterapia</i> | <i>Total</i> | <i>Significación estadística</i> |
|--|----------------------|----------------------------|--------------|----------------------------------|
|  | %                    | %                          | %            | p                                |
| <b>Sexo</b>                                      |                      |                            |              |                                  |
| Hombre   | 26,8                 | 30                         | 28,4         | 0,472                            |
| Mujer  | 73,2                 | 70                         | 71,6         |                                  |
| <b>Actividad laboral</b>                         |                      |                            |              |                                  |
| Activo   | 7,3                  | 30                         | 18,5         | 0,052                            |
| Baja   | 14,6                 | 12,5                       | 13,6         |                                  |
| Desempleado                                      | 2,4                  | 5                          | 3,7          |                                  |
| Pensionista                                      | 75,6                 | 52,5                       | 64,2         |                                  |
| <b>Estudios</b>                                  |                      |                            |              |                                  |
| Primarios  | 41,5                 | 30                         | 35,8         | 0,336                            |
| Medios   | 48,8                 | 50                         | 49,4         |                                  |
| Superiores                                       | 9,8                  | 20                         | 14,8         |                                  |
| <b>Diagnóstico</b>                               |                      |                            |              |                                  |
| Cefalea cervicogénica                            | 0                    | 2,5                        | 1,2          | 0,564                            |
| Coxalgia   | 0                    | 2,5                        | 1,2          |                                  |
| Gonalgia   | 9,8                  | 15                         | 12,3         |                                  |
| Lumborradiculalgia                               | 61                   | 55                         | 58           |                                  |
| Omalgia  | 7,3                  | 7,5                        | 7,4          |                                  |
| Síndrome facetario                               | 17,2                 | 7,5                        | 12,3         |                                  |
| Síndrome miofascial                              | 4,9                  | 10                         | 7,4          |                                  |
| <b>Técnica intervencionista</b>                  |                      |                            |              |                                  |
| Bloqueo epidural                                 | 61                   | 55                         | 58           | 0,306                            |
| Bloqueo facetario                                | 17,1                 | 7,5                        | 12,3         |                                  |
| Bloqueo interfascial                             | 4,9                  | 10                         | 7,4          |                                  |
| Bloqueo nervio occipital mayor                   | 0                    | 2,5                        | 1,2          |                                  |
| Bloqueo nervio supraescapular                    | 7,3                  | 2,5                        | 4,9          |                                  |
| Bloqueo punto gatillo                            | 0                    | 5                          | 2,5          |                                  |
| Radiofrecuencia cadera                           | 0                    | 2,5                        | 1,2          |                                  |
| Radiofrecuencia geniculares                      | 9,8                  | 10                         | 9,9          |                                  |
| Radiofrecuencia supraescapular                   | 0                    | 5                          | 2,5          |                                  |
| <b>Tratamiento con ansiolíticos</b>              |                      |                            |              |                                  |
| No   | 56,1                 | 65                         | 60,5         | 0,124                            |
| Sí, crónico                                      | 34,1                 | 35                         | 34,6         |                                  |
| Sí, puntual                                      | 9,8                  | 0                          | 4,9          |                                  |
| <b>Realización de la técnica por primera vez</b> |                      |                            |              |                                  |
| Sí   | 34,1                 | 32,5                       | 33,3         | 0,531                            |
| No   | 65,9                 | 67,5                       | 66,7         |                                  |

(Continúa en la página siguiente)

**TABLA I (CONT.)**  
VARIABLES RECOGIDAS PREINTERVENCIÓN

| <i>Variables estudio preintervención</i>                | <i>Grupo control</i> | <i>Grupo musicoterapia</i> | <i>Total</i>      | <i>Significación estadística</i> |
|---|----------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------------|
|   | %                    | %                          | %                 | p                                |
|   | <i>Media (SD)</i>    | <i>Media (SD)</i>          | <i>Media (SD)</i> | <i>P</i>                         |
| <b>Edad (años)</b>                                      | 69,1 (14,1)          | 64,3 (13,7)                | 66,7 (14)         | 0,123                            |
| <b>EVA (dolor) preintervención</b>                      | 5,83 (2,6)           | 5,8 (2,4)                  | 5,8 (2,4)         | 0,958                            |
| <b>Escala Visual Análoga (ansiedad) preintervención</b> | 4,1 (3,3)            | 4 (2,2)                    | 4 (2,8)           | 0,910                            |
| Frecuencia cardíaca (lpm)                               | 79,7 (11,9)          | 76,4 (11,8)                | 78,1 (11,9)       | 0,222                            |
| Saturación oxígeno (%)                                  | 97 (2)               | 97,3 (1,9)                 | 97,2 (2)          | 0,503                            |
| Tensión arterial (mmHg)                                 | 141,3 (25,3)         | 142 (20,1)                 | 141,6 (22,8)      | 0,89                             |



**Fig. 2.** Resultados intraintervención.

este estudio ha sido demostrar la importancia de reducir el nivel de ansiedad ante la realización de una técnica intervencionista en la Unidad del Dolor.

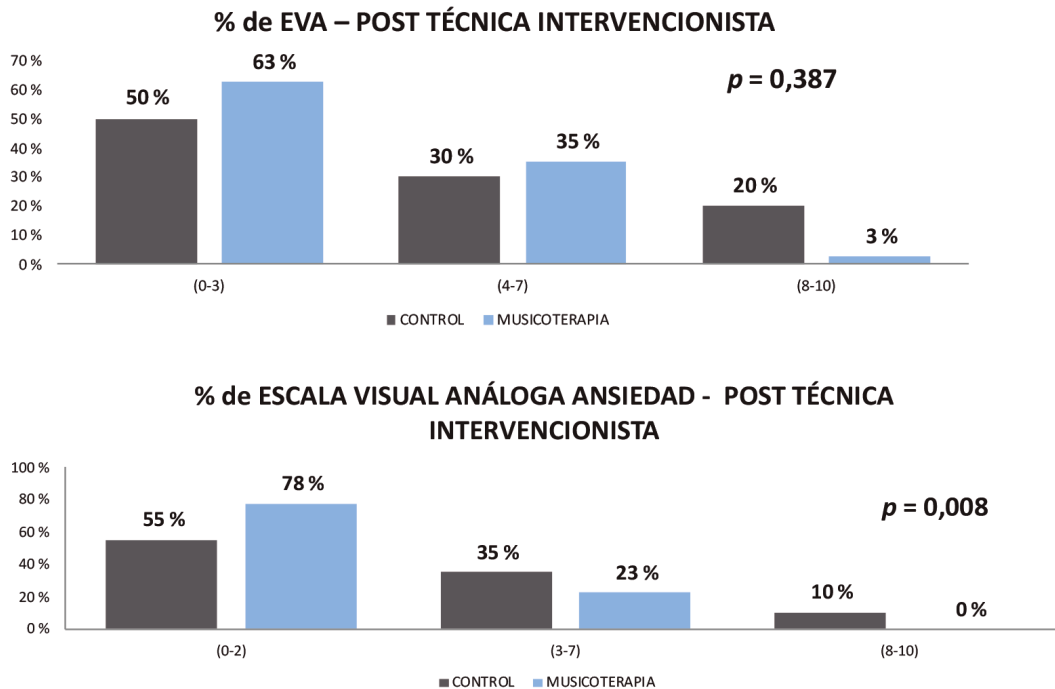
La musicoterapia consiste en una interacción entre el profesional, el paciente, la música y el medio utilizado para ofrecerla [2]. Tiene como fin obtener beneficios fisiológicos, sociales, psicológicos e intelectuales de los pacientes a los que se les aplica, disminuyendo la ansiedad que está asociada a un estado de estrés negativo, y aumentando el bienestar [15].

Un ambiente tranquilo y confortable, sin contaminación acústica, junto con una colocación adecuada del paciente en la camilla de procedimientos son puntos clave de la asistencia durante la realización de una técnica intervencionista.

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor como “una experiencia angustiante

asociada con daño tisular real o potencial con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales” [16]; precisamente es en el componente emocional sobre el que hemos aplicado la musicoterapia para reducir la ansiedad ante la realización de una técnica intervencionista [17].

Hasta la actualidad, los estudios publicados [18-25] referentes a la ansiedad, el dolor y la musicoterapia han sido realizados en grupos de pacientes sometidos a endoscopias, cistoscopias y colposcopias, biopsias (mama, próstata), curas de pacientes quemados, pacientes trasplantados, mujeres en trabajo de parto y en el postparto, cirugías (cadera, rodilla, cardíaca) y su postoperatorio, pacientes oncológicos y en cuidados paliativos, pacientes sometidos a litotricia extracorpórea con ondas de choque, pacientes con esclerosis múltiple, pacientes sometidos a procedimientos



**Fig. 3.** Resultados postintervención.

radiológicos (nefrostomías, cateterismos) u otro tipo de procedimientos (estética, oftalmológicos, dentales, pleurales). En todos ellos se ha objetivado una disminución en los niveles de ansiedad y en la intensidad del dolor gracias a la musicoterapia, bien por disminución en los requerimientos de fármacos ansiolíticos y/o analgésicos.

Decidimos utilizar como instrumento de medida del nivel de ansiedad la escala visual análoga modificada de Sepúlveda-Vildósola [2] por varias razones: es una escala que se utilizó para valorar el nivel de ansiedad ante la realización de una técnica potencialmente estresante y dolorosa; es un instrumento fácilmente comprensible y de rápida cumplimentación; y se ajusta a los tiempos empleados en la realización de una técnica intervencionista en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona.

Los resultados obtenidos son similares a los trabajos de Bringuier [10] y Sepúlveda-Vildósola [2] respecto al nivel de ansiedad. Dichos autores estudiaron el nivel de ansiedad en población pediátrica (7-16 años) que presentaba dolor postoperatorio [10] o que se le administraba quimioterapia intravenosa [2]; ambas situaciones, obviamente dolorosas, generan un nivel de ansiedad pre, intra y post.

Nosotros, consideramos extrapolable a la población adulta ambos estudios, ya que en el rango de edad (7-16 años), los sujetos comprenden y manifiestan sus niveles de ansiedad, siendo prácticamente comparables a los pacientes que acuden a la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona para la realización de una técnica intervencionista.

En nuestro estudio, mediante el empleo de musicoterapia, hemos obtenido tanto intraintervención como postintervención (técnica intervencionista), una mejora clínicamente relevante en la intensidad del dolor medida mediante la escala visual análoga (EVA) y una disminución significativa medida mediante escala visual análoga en la ansiedad tanto intraintervención como postintervención (técnica intervencionista) en el grupo de musicoterapia.

Igualmente, los pacientes se sienten muy satisfechos sobre la información recibida y consideran como muy satisfactorio la confianza y seguridad que les aportan los profesionales sanitarios. Además, el grupo de musicoterapia considera en general muy satisfactorio el ambiente relajado que les crea la música.

Por tanto, tras la valoración de los resultados obtenidos en este estudio, consideramos que la musicoterapia es una excelente herramienta terapéutica, fácil de usar, accesible y económica, con nulos efectos adversos, que puede utilizarse como coadyuvante en las técnicas intervencionistas en la Unidad del Dolor.

No obstante, no podemos atribuir el éxito de estos resultados exclusivamente a la musicoterapia. Hay otros factores externos que han podido influir y que debemos tener en cuenta (ambiente confortable, espacio libre de contaminación acústica, conocimiento de los profesionales sanitarios y espacio donde se realiza la técnica intervencionista).

Como línea de futuro, en función de los resultados obtenidos, consideramos aplicar la musicoterapia como parte integral en la realización de las técnicas intervencionistas en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Sagrat Cor de Barcelona.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- NANDA taxonomía etiquetas. Disponible en: <https://enfermeriaactual.com/nanda-taxonomia-etiquetas/>
- Sepúlveda-Vildósola AC, Herrera-Zaragoza OR, Jaramillo-Villanueva L, Anaya-Segura A. La musicoterapia para disminuir la ansiedad. Su empleo en pacientes pediátricos con cáncer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):50-4.
- Iriarte Roteta A. Efectividad de la musicoterapia para promover la relajación en pacientes sometidos a ventilación mecánica. *Enfermería intensiva*. 2003;14(2):43-8. DOI: 10.1016/S1130-2399(03)78103-6.
- Franzoi MA, Goulart CB, Lara EO, Martins G. Music listening for anxiety relief in children in the preoperative period: a randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2841. DOI: 10.1590/1518-8345.1121.2841.
- Sánchez-Camacho P. Musicoterapia: culto al cuerpo y la mente. *Envejecimiento activo, envejecimiento en positivo*. Logroño: Universidad de la Rioja; 2006. p. 155-88.
- Ortega E, Esteban L, Estévez AF, Alonso D. Aplicaciones de la musicoterapia en educación especial y en los hospitales. *Eur J Educ Psychol*. 2009;2(2). DOI: 10.30552/ejep.v2i2.22.
- Clancy C, Martí P, Mercadal M. La musicoterapia en el contexto quirúrgico. En: 6.º Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología y Enfermería en Salud Mental. *Interpsiquis*; 2005. 1-5. Disponible en: <http://psiqu.com/1-2686>.
- Alonso-Cardaño A, Hernaez-Martínez M, Martí-Auge P. Tratamiento multidisciplinar para el dolor lumbar crónico: Programa de musicoterapia. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(4):228-33.
- Plata-Muñoz, MA, Castillo-Olivares, MA, Guevara-López, UM. Evaluación de afrontamiento, depresión, ansiedad e incapacidad funcional en pacientes con dolor crónico. *Rev Mex Anest*. 2004;27(1):16-23.
- Bringuier S, Dadure C, Raux O, Dubois A, Picot MC, Capdevila X. The perioperative validity of the visual analog anxiety scale in children: a discriminant and useful instrument in routine clinical practice to optimize postoperative pain management. *Anesth Analg*. 2009;109(3):737-44. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181af00e4.
- Gómez-Scarpetta RA, Durán-Arismendy L, Cabra-Sosa LJ, Pinzón-Vargas CT, Rodríguez-Becerra NR. Musicoterapia para el control de ansiedad odontológica en niños con síndrome de Down. *Revista hacia la Promoción de la Salud*. 2012;17(2):13-24.
- Des Jarlais DC, Lyles C, Crepez N, TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94(3):361-6. DOI: 10.2105/ajph.94.3.361.
- World Health Organization. Legal status of traditional medicine and complementary/alternative medicine: a worldwide review. Geneva WHO, 2001. Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2943e/h2943e.pdf>
- National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). What is Complementary and Alternative Medicine [internet]. Disponible en: <http://nccam.nih.gov>.
- De la Rubia Ortí JE, Sancho Espinós P, Cabañes Irazo C. Impacto fisiológico de la musicoterapia en la depresión, ansiedad, y bienestar del paciente con demencia tipo Alzheimer. Valoración de la utilización de cuestionarios para cuantificarlo. *Eur J investig health psychol educa*. 2014;4(2):131-40. DOI: 10.30552/ejihpe.v4i2.69.
- Williams AC, Craig KD. Pain. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016; Nov 157 (11): 2420-2423. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000613.
- Orjuela-Rojas JM. Efecto ansiolítico de la musicoterapia: aspectos neurobiológicos y cognoscitivos del procesamiento musical. *Rev. Colomb Psiquiat*. 2011;40(4):748-59. DOI: 10.1016/S0034-7450(14)60162-1.
- Xiao Y, Li L, Xie Y, Xu J, Liu Y. Effects of aroma therapy and music intervention on pain and anxious for breast cancer patients in the perioperative period. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;43(6):656-61. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.06.013.
- Choi S, Park SG, Lee HH. The analgesic effect of music on cold pressor pain responses: The influence of anxiety and attitude toward pain. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201897. DOI: 10.1371/journal.pone.0201897.
- Wright J, Adams D, Vohra S. Complementary, holistic, and integrative medicine: music for procedural pain. *Pediatr Rev*. 2013;34(11):e42-6. DOI: 10.1542/pir.34-11-e42.
- Kulkarni S, Johnson PC, Kettles S, Kasthuri RS. Music during interventional radiological procedures, effect on sedation, pain and anxiety: a randomised controlled trial. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):1059-63. DOI: 10.1259/brj/71897605.
- Nguyen TN, Nilsson S, Hellström AL, Bengtson A. Music therapy to reduce pain and anxiety in children with cancer undergoing lumbar puncture: a randomized clinical trial. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010;27(3):146-55. DOI: 10.1177/1043454209355983.
- Nilsson U. The anxiety- and pain-reducing effects of music interventions: a systematic review. *AORN J*. 2008;87(4):780-807. DOI: 10.1016/j.aorn.2007.09.013.
- Hoareau SG, De Diego E, Guétin S. Pain management and music therapy. *Rev Infirm*. 2016;(217):31-3. DOI: 10.1016/revinf.2015.10.025.
- Yinger OS, Gooding LF. A systematic review of music-based interventions for procedural support. *J Music Ther*. 2015;52(1):1-77. DOI: 10.1093/jmt/thv004.



# ***Eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en el dolor neuropático verificado por el análisis de la curva-p***

## *Efficacy of pregabalin, gabapentin and duloxetine in neuropathic pain verified by the p-curve analysis*

J. C. Roche Bueno

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España*

### **ABSTRACT**

*Introduction:* There is a growing concern among clinicians and researchers that many results published in scientific journals are false positives.

*Objective:* To determine the value of evidence or integrity of the body of the published literature on the efficacy of pregabalin, gabapentin and duloxetine in the treatment of neuropathic pain.

*Methods:* A literature search was conducted selecting randomized clinical trials that evaluated the efficacy of pregabalin, gabapentin and duloxetine in neuropathic pain. The p-curve analysis of the studies with statistically significant results was applied to study their distribution.

*Results:* It was demonstrated that there was a significant asymmetry to the right in the p-curve of the three drugs (continuous test  $p < 0.0001$ ) confirming the value of evidence from the studies.

*Conclusions:* Clinicians, scientists and scientific publications should be aware of the growing problem with "p-hacking" and its harmful effects. All parties share the responsibility to maintain the scientific integrity of the published literature.

**Key words:** P-curve, duloxetine, pregabalin, gabapentin, neuropathic pain, treatment.

### **RESUMEN**

*Introducción:* Existe una preocupación creciente entre los clínicos y los investigadores de que muchos resultados publicados en revistas científicas se tratan de falsos positivos.

*Objetivo:* Determinar el valor de evidencia o integridad del cuerpo de la literatura publicada sobre la eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en el tratamiento del dolor neuropático.

*Métodos:* Se realizó una búsqueda bibliográfica seleccionando ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban la eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en dolor neuropático. Se aplicó el análisis de curva-p de los estudios con resultados estadísticamente significativos para estudiar su distribución.

*Resultados:* Se demostró que existía una asimetría significativa a la derecha en la curva-p de los tres fármacos (test continuo  $p < 0,0001$ ) confirmando el valor de evidencia de los estudios.

*Conclusiones:* Los clínicos, los científicos y las publicaciones científicas deben ser conscientes del problema creciente con el "p-hacking" y sus efectos perjudiciales. Todas las partes comparten la responsabilidad en mantener la integridad científica de la literatura publicada.

**Palabras clave:** Curva-p, duloxetina, pregabalina, gabapentina, dolor neuropático, tratamiento.

Recibido: 21-02-2019

Aceptado: 05-11-2019

## INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático está causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial [1]. Supone un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes y una carga económica en la sociedad [2-4]. El dolor neuropático se considera una entidad clínica específica con múltiples etiologías [1].

Metanálisis recientes recomiendan con un grado de evidencia fuerte el uso como primera línea de tratamiento de gabapentina, pregabalina, duloxetina, venlafaxina y antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor neuropático [5]. De los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que recoge este metanálisis, 7 trabajos de 9 publicados eran positivos con duloxetina, 9 de 14 con gabapentina, 4 de 6 con gabapentina enacarbil y 18 de 25 con pregabalina. La mayoría de estos estudios han sido realizados en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética y lesiones medulares. Sin embargo, en estudios reales o de práctica clínica la tasa de mejoría clínica es inferior. Esto puede ser debido a una inexactitud diagnóstica, a una ineficacia relativa de los fármacos o a un conocimiento insuficiente de la efectividad de estos fármacos [6].

Hay que considerar que existe una preocupación creciente entre los clínicos y los investigadores de que muchos resultados publicados en revistas científicas se tratan de falsos positivos, es decir, de errores tipo I, como ocurre en otras disciplinas [7]. Hay evidencias de que las revistas, especialmente las de mayor impacto, publican desproporcionalmente resultados significativos [8].

Existen dos tipos reconocidos de sesgos de publicación: a) el efecto "file-drawer", que tiene lugar cuando el investigador tiende a no enviar sus hallazgos cuando estos han sido negativos [9]; y b) el informe selectivo o "p-hacking", que ocurre cuando los autores manipulan, intencionadamente o no, los datos a través de varios métodos estadísticos hasta obtener hallazgos estadísticamente significativos [10,11]. Entre estas técnicas incorrectas podemos incluir los análisis intermedios en la recogida de datos, la inclusión o no de datos extremos, la modificación de los criterios de inclusión, las comparaciones múltiples y los análisis por subgrupos sin correcciones estadísticas. La publicación de falsos positivos es muy perjudicial para el desarrollo de la medicina porque conduce a explorar y a aplicar falsas teorías que suponen desperdicios de recursos económicos y humanos para los investigadores, para los administradores públicos con cambios en la política sanitaria y para los pacientes. Por tanto, la cuantificación de los informes selectivos es de vital importancia [12].

La curva-p es la distribución de los valores de las  $p$  estadísticamente significativas [9]. Analizando su distribución podemos inferir si los hallazgos de los diferentes estudios tienen valor de evidencia o no. Si la hipótesis nula es cierta (no hay un efecto real de la eficacia del fármaco que queremos estudiar), en un 5 % de los estudios realizados obtendríamos un  $p$  valor  $< 0,05$ , en un 4 % un  $p$  valor de  $< 0,04$ , en un 3 % un  $p$  valor de  $< 0,03$  y así sucesivamente. La curva-p sería plana u horizontal. Si por el contrario la frecuencia de los  $p$  valores muestra una asimetría hacia la derecha (es decir, están más próximos al valor 0,01 que al de 0,05), esto es indicativo de evidencia. De forma inversa, si

la mayoría de los valores están cercanos al umbral 0,05, estaríamos ante un claro ejemplo de "p-hacking" o manipulación de resultados.

El objetivo principal del estudio es analizar la eficacia de pregabalina, duloxetina y gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático aplicando el análisis de la curva-p.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, en octubre de 2018 para términos relacionados con "pregabalin", "duloxetine", "gabapentin" y "therapeutics". Se aplicaron los filtros de "Randomized Controlled Studies" y "humans". Los criterios de inclusión requerían el análisis de eficacia de uno de los fármacos diana (gabapentina, pregabalina, duloxetina) controlado con placebo en cualquier etiología conocida de dolor neuropático. Se obtuvo un único  $p$  valor significativo para cada uno de los estudios, el primer informado, para evitar correlaciones entre los valores del mismo estudio (diferentes dosis, diferentes escalas que estudian el grado de dolor, etc.). La búsqueda obtuvo 237 trabajos, de los cuales 156 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (77 no evaluaron la eficacia del fármaco o no existió un grupo placebo, 46 no tuvieron una finalidad terapéutica como objetivo principal, 16 no analizaron una etiología conocida de dolor neuropático, 11 eran metanálisis y 6 eran protocolos o registros previos a un ensayo clínico). De los 81 estudios restantes se tuvieron que excluir 31 trabajos por no encontrarse hallazgos significativos, no indicarse el  $p$  valor o describirse como  $p < 0,05$  sin mayor exactitud (Figura 1).

De esta forma, este análisis de la curva-p comprendió los hallazgos de 50 estudios que investigaron la eficacia de pregabalina, duloxetina o gabapentina en las diferentes causas de dolor neuropático (Tabla I). Los valores inferiores a  $< 0,0001$  fueron convertidos a 0,0001. Todos los estudios incluidos fueron publicados en revistas de revisión por pares.

### Análisis estadístico

El análisis de la curva-p fue realizado por el software de uso público, <http://p-curve.com>, basado en el trabajo teórico y práctico de Simonsohn y cols. [9]. Este programa permite introducir los  $p$  valores de los trabajos originales, con los que desarrolla dos tipos de análisis estadísticos: test binomiales y continuos. Los test binomiales comparan la proporción esperada de hallazgos estadísticamente significativos que son inferiores a  $p < 0,025$  (dado que todos los estudios publicados en la literatura médica emplean una valor  $\alpha$  de 0,05) cuando no hay un efecto real asumiendo un 33 % de potencia. La potencia se define como la probabilidad de encontrar un hallazgo positivo cuando verdaderamente lo es. En la mayoría de los ensayos clínicos se suele emplear una potencia en torno al 80 %, de tal forma que el 33 % da una curva conservadora que afloja los valores esperados. Los test continuos

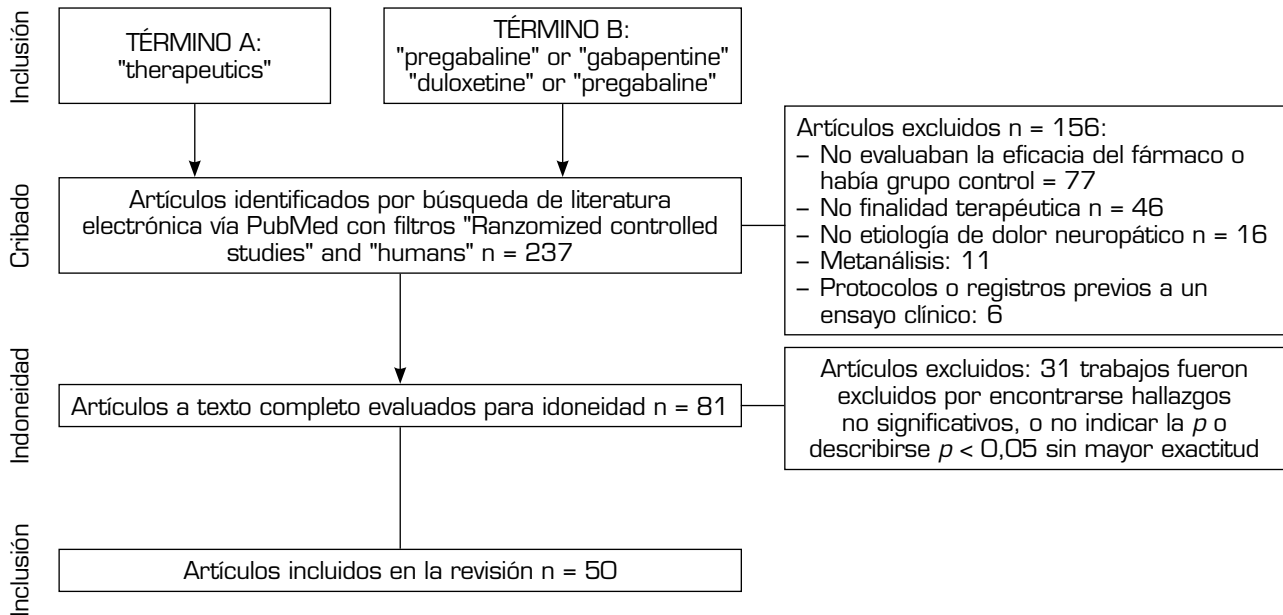


Fig. 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos.

convierten los *p*-valores en puntuación *Z*, suma las puntuaciones *Z*, lo divide por la raíz cuadrada del número de *p* valores incluidos en el análisis, en nuestro estudio corresponde al número de trabajos, para obtener una puntuación promedio *Z*. Esto es conocido como el método de Stouffer. Esta puntuación promedio *Z* es comparada con la hipótesis nula ( $Z = 0$ ).

Con ambas técnicas, test binomial y test continuo, podemos determinar un test de asimetría a la derecha para evaluar si los estudios contienen valor de evidencia, un test de asimetría a la izquierda para determinar si los estudios demuestran un intenso "*p-hacking*", y un test conocido como de horizontalidad que determina si el valor de evidencia de los estudios es inadecuado. El análisis de la curva-*p* solo emplea *p* valores significativos inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

De los 50 estudios que informaban *p* valores significativos, 9 correspondían a trabajos con duloxetina, 18 con gabapentina y 24 con pregabalina. La Tabla I muestra los datos de los 50 estudios incluidos en el análisis en los que se muestra el fármaco que se estudia y la *p* analizada. Uno de los estudios evaluaba la eficacia de gabapentina, pregabalina y placebo.

### Duloxetina

El 89 % de los valores informaban un valor de 0,01 o menos, 0 % informaban un *p* valor de aproximadamente 0,02 o 0,03, 11 % de 0,04 y 0 % de 0,05 (Figura 2). Los resultados indican que los estudios en el análisis contienen valor de evidencia indicado por una asimetría derecha estadísticamente significativa de los

*p* valores tanto con el test binomial ( $p = 0,0195$ ) como con el test continuo ( $Z = -5,36$ ,  $p < 0,0001$ ) como se muestra en la Tabla II. Además, la distribución no mostraba asimetría a la izquierda indicando que no había "*p-hacking*". El test de horizontalidad era no significativo tanto por el test binomial ( $p = 0,9517$ ) como con el test continuo ( $Z = 2,89$ ,  $p = 0,9987$ ). Por tanto, los estudios no carecen de valor de evidencia. Finalmente, el análisis *post hoc* de potencia estadística indica que la potencia promedio de los test incluidos en la curva-*p* es del 83 % con un intervalo de confianza del 58-95 %.

### Gabapentina

El 67 % de los valores informaban un valor de 0,01 o menos, el 11 % correspondían a un *p* valor de aproximadamente 0,02, el 0 % a un *p* valor de 0,03, el 17 % de 0,04 y el 6 % de 0,05 (Figura 2). Los resultados indican que los estudios en el análisis contienen valor de evidencia indicado por una asimetría derecha estadísticamente significativamente (test binomial,  $p = 0,0154$ ; test continuo,  $Z = -5,36$ ,  $p < 0,0001$  [Tabla II]). No había evidencia de "*p-hacking*". El test de horizontalidad era no significativo (test binomial,  $p = 0,8014$ ; test continuo,  $Z = 1,05$ ,  $p = 0,8526$ ). Los estudios no carecen de valor de evidencia. La potencia promedio es del 50 % con un intervalo de confianza del 24-73 %.

### Pregabalina

El 83 % de los valores informaban un valor de 0,01 o menos, el 8 % correspondían a un *p* valor de aproximadamente 0,02, 0 % a un *p* valor de 0,03, 4 % de 0,04 y 4 % de 0,05 (Figura 2). Los resultados indican que los estudios en el análisis contienen valor de eviden-

TABLA I  
ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LA CURVA-P

| Trabajo         | Evaluación                    | Fármaco     | Dosis (mg)             | Tiempo (semanas) | Nº Pacientes | Etiología                             | P        |
|-----------------|-------------------------------|-------------|------------------------|------------------|--------------|---------------------------------------|----------|
| Raskin, 2005    | Escala de Likert de 11 puntos | Duloxetina  | 120 mg/placebo         | 52               | 110/47       | Neuropatía diabética dolorosa         | < 0,001  |
| Wernicke, 2006  | Escala de Likert de 11 puntos | Duloxetina  | 60/120/placebo         | 12               | 114/118/112  | Neuropatía diabética dolorosa         | < 0,001  |
| Vollmer, 2014   | Escala de Likert de 11 puntos | Duloxetina  | 60/placebo             | 6                | 118/121      | Esclerosis múltiple                   | 0,001    |
| Raskin, 2006    | Cambio de dolor promedio      | Duloxetina  | 60/120                 | 28               | 334/115      | Neuropatía diabética dolorosa         | < 0,001  |
| Kajdasz, 2007   | Short Form 36                 | Duloxetina  | 60/120/placebo         | 12               | 344/341/339  | Neuropatía diabética dolorosa         | < 0,0001 |
| Smith, 2013     | Short Form 36                 | Duloxetina  | 60/placebo             | 6                | 115/116      | Quimioterapia dolor neuropático       | 0,003    |
| Schukro, 2016   | Escala analógica visual (EVA) | Duloxetina  | 120/placebo            | 10               | 21/21        | Lumbalgia crónica con dolor radicular | 0,001    |
| Gao, 2015       | Cambio de dolor promedio      | Duloxetina  | 60/placebo             | 12               | 203/202      | Neuropatía diabética dolorosa         | 0,03     |
| Zhang, 2013     | Cambio de dolor promedio      | Gabapentina | 1200/2400/3600/placebo | 14               | 107/82/87/95 | Neuralgia postherpética               | 0,013    |
| Irving, 2009    | Cambio de dolor promedio      | Gabapentina | 1800/600-1200/placebo  | 4                | 52/52/52     | Neuralgia postherpética               | 0,0089   |
| Backonja, 2011  | Cambio de dolor promedio      | Gabapentina | 1200/placebo           | 2                | 47/54        | Neuralgia postherpética               | 0,0321   |
| Ho, 2009        | Cambio de dolor promedio      | Gabapentina | 900-4800/placebo       | 1                | 8/8          | Neuropatía fibra fina idiopática      | 0,001    |
| Brogly, 2008    | Cambio de dolor promedio      | Gabapentina | 1600/placebo           | 4                | 29/30        | Plexopatía cervical                   | 0,04     |
| Pandey, 2002    | Escala analógica visual (EVA) | Gabapentina | 15mg/kg/día            | 54               | 18/18        | Síndrome de Guillain-Barré            | < 0,001  |
| Rowbotham, 1998 | Escala analógica visual (EVA) | Gabapentina | 3600/placebo           | 8                | 113/116      | Neuralgia postherpética               | < 0,001  |
| Serpelli, 2002  | Cambio de dolor promedio      | Gabapentina | 2800/placebo           | 8                | 153/152      | Dolor neuropático                     | 0,048    |
| Bone, 2002      | Escala analógica visual (EVA) | Gabapentina | 2400/placebo           | 6                | 19/19        | Dolor de extremidad fantasma          | 0,03     |

(Continúa en la página siguiente)

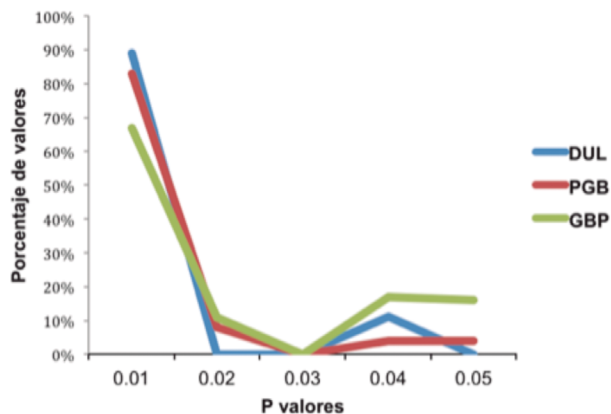
ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LA CURVA-P  
 TABLA I (CONT.)

| Trabajo        | Evaluación                                    | Fármaco                 | Dosis (mg)                 | Tiempo (semanas) | Nº Pacientes | Etiología                        | P        |
|----------------|---|-------------------------|----------------------------|------------------|--------------|----------------------------------|----------|
| Rice, 2001     | Cambio de dolor promedio                      | Gabapentina             | 1200/2400/placebo          | 7                | 115/108/111  | Neuralgia postherpética          | < 0,01   |
| Naini, 2007    | Escala analógica visual (EVA)                 | Gabapentina             | 400/placebo                | 4                | 17/17        | Prurito urémico                  | < 0,001  |
| Sang, 2013     | Cambio de dolor promedio                      | Gabapentina             | 1800/placebo               | 11               | 221/231      | Neuralgia postherpética          | 0,013    |
| Calkins, 2016  | Cambio de dolor promedio                      | Gabapentina             | 1200/2400/3600/<br>placebo | 10               | 102/87/107/  | Neuralgia postherpética          | 0,07     |
| Rauk, 2013     | Cambio de dolor promedio                      | Gabapentina             | 1800/placebo               | 10               | 357/364      | Neuralgia postherpética          | 0,0025   |
| Jensen, 2012   | Cambio de dolor promedio                      | Gabapentina             | 1800/placebo               | 10               | 279/270      | Neuralgia postherpética          | 0,003    |
| Caraceni, 2004 | Cambio de dolor promedio                      | Gabapentina             | 600-1800/placebo           | 10               | 79/41        | Dolor neuropático por cáncer     | 0,025    |
| Yaksi, 2007    | Cambio de dolor promedio                      | Gabapentina             | 2400/placebo               | 17               | 28/27        | Estenosis lumbar espinal         | 0,006    |
| Mishra, 2012   | Escala analógica visual (EVA)                 | AT, GBP, PG/<br>placebo | 50/2400/300/<br>placebo    | 19               | 30/30/30/30  | Dolor neuropático por cáncer     | < 0,001  |
| Mishra, 2012   | Escala analógica visual (EVA)                 | AT, GBP, PG/<br>placebo | 50/2400/300/<br>placebo    | 3                | 30/30/30/30  | Dolor neuropático por cáncer     | < 0,001  |
| Cardenas, 2013 | Cambio de dolor promedio                      | Pregabalina             | 150-600/placebo            | 17               | 108/112      | Lesionados medulares             | 0,003    |
| Liu, 2017      | Escala de Likert de 11 puntos                 | Pregabalina             | 300/placebo                | 8                | 111/109      | Neuralgia postherpética          | 0,0002   |
| Huffman, 2017  | Tiempo a la pérdida de eficacia mayor al 30 % | Pregabalina             | 660/placebo                | 13               | 208/205      | Neuralgia postherpética          | < 0,0001 |
| Arezzo, 2008   | Escala de Likert de 11 puntos                 | Pregabalina             | 600/placebo                | 12               | 82/85        | Neuropatía diabética dolorosa    | < 0,001  |
| Sato, 2011     | Cambio de dolor promedio                      | Pregabalina             | 300/600/placebo            | 15               | 132/44/132   | Neuropatía diabética dolorosa    | 0,0075   |
| Dou, 2017      | Decremento en la dosis de morfina             | Pregabalina             | 300/placebo                | 12               | 20/20        | Dolor neuropático por cáncer     | < 0,001  |
| Moon, 2010     | Decremento en la dosis de morfina             | Pregabalina             | 150-600/placebo            | 10               | 162/78       | Dolor neuropático multifactorial | 0,049    |

(Continúa en la página siguiente)

ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LA CURVA-P  
 TABLA I (CONT.)

| Trabajo               | Evaluación                           | Fármaco     | Dosis (mg)              | Tiempo (semanas) | N° Pacientes | Etiología  | P        |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------|------------------|--------------|--|----------|
| van Seventer, 2006    | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150/300/600/<br>placebo | 13               | 87/98/90/93  | Neuralgia postherpética                            | 0,0077   |
| Guan, 2011            | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150-600/placebo         | 8                | 206/102      | Neuralgia postherpética y diabética                | 0,005    |
| Freyhagen, 2005       | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150-600/placebo         | 12               | 141/65       | Neuralgia postherpética y diabética                | 0,002    |
| Buvanendran, 2010     | Escala de dolor neuropático de Leeds | Pregabalina | 300/placebo             | 6                | 113/115      | Artropatía de rodilla con dolor neuropático        | 0,014    |
| Gilron, 2011          | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 300-600/placebo         | 9                | 80/78        | Neuralgia postherpética y dolor diabético doloroso | 0,002    |
| Stacey, 2008          | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150-600/300/<br>placebo | 4                | 91/88/90     | Neuralgia postherpética                            | < 0,0001 |
| Tolle, 2008           | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150/300/600/<br>placebo | 12               | 96/99/99/101 | Neuropatía diabética dolorosa                      | 0,036    |
| Dworkin, 2003         | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 600/placebo             | 8                | 89/84        | Neuralgia postherpética                            | 0,0001   |
| Siddall, 2006         | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150-600/placebo         | 12               | 70/67        | Lesionados medulares                               | < 0,001  |
| Vranken, 2008         | Escala analógica visual (EVA)        | Pregabalina | 600/placebo             | 4                | 20/20        | Dolor neuropático central                          | 0,016    |
| Gray, 2011            | Escala de tasa numérica              | Pregabalina | 600/placebo             | 6                | 46/44        | Quemados   | 0,01     |
| van Seventer, 2010    | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150-600/placebo         | 8                | 127/127      | Dolor neuropático posttraumático                   | 0,01     |
| Sabatowski, 2004      | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150/300/placebo         | 8                | 81/76/81     | Neuralgia postherpética                            | 0,0060   |
| Lesser, 2004          | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 75/300/600/<br>placebo  | 5                | 77/81/82/97  | Neuropatía diabética dolorosa                      | 0,0001   |
| Richter, 2005         | Cambio de dolor promedio             | Pregabalina | 150/600/placebo         | 6                | 79/82/85     | Neuropatía diabética dolorosa                      | 0,0002   |
| González-Duarte, 2016 | Escala de tasa numérica              | Pregabalina | 300/placebo             | 9                | 27/27        | Neuropatía diabética dolorosa                      | 0,000    |



DUL: duloxetina. PFG: pregabalina. GBP: gabapentina.

**Fig. 2.** Distribución de los valores observados en los estudios con resultados positivos que valoraban la eficacia de duloxetina, pregabalina y gabapentina.

cia indicado por una asimetría derecha estadísticamente significativamente (test binomial,  $p < 0,0001$ ; test continuo,  $Z = -7,68$ ,  $p < 0,0001$  [Tabla II]). No había evidencia de “p-hacking”. El test de horizontalidad era no significativo (test binomial,  $p = 0,9967$ ; test continuo,  $Z = 3,8$ ,  $p = 0,9999$ ). Los estudios no carecen de valor de evidencia. La potencia promedio es del 77 % con un intervalo de confianza del 61-88 %.

## DISCUSIÓN

El análisis de la curva- $p$  realizado en nuestro estudio sugiere que los resultados de las publicaciones que evalúan la eficacia terapéutica frente a placebo de duloxetina, gabapentina y pregabalina en diferentes tipos de dolor neuropático demuestran valor de evidencia como se demuestra con la asimetría a la derecha en cada uno de los fármacos examinados. El análisis no mostraba indicios de “p-hacking”. El registro previo de los ensayos clínicos con el principal objetivo del estudio mitiga la posibilidad del “p-hacking”. Sin embargo, la no publicación de estudios con resultados negativos dificulta la extrapolación del verdadero efecto de un fármaco. En el caso concreto que nos ocupa, se estima que podría sobreestimarse la eficacia real de estos fármacos en un 10 %, considerando los trabajos registrados que no

llegaron a publicarse. Tres revisiones de la Cochrane Database avalan la eficacia con calidad baja a moderada para el dolor neuropático de duloxetina a dosis entre 60 y 120 mg/día con un buen perfil de seguridad al compararse con otros antidepresivos o frente a pregabalina. En estas revisiones pregabalina ha demostrado eficacia en la mayoría de pacientes con dolor neuropático crónico, con una minoría sin respuesta y con un porcentaje menor que no notará efectos beneficiosos o que no tolerarán por efectos secundarios. Con la gabapentina se obtenía hasta un 50 % de reducción del dolor que repercutía en la calidad del sueño, en la fatiga, en la depresión y en la calidad de vida [5-8]. De esta forma, nuestros resultados complementan estos hallazgos confirmando que los resultados positivos se tratan de verdaderos positivos, eliminando la duda de la existencia de supuestos falsos positivos o de efectos de la manipulación de los resultados a partir de los estudios pivotales. El estudio de curva  $p$  demuestra así la calidad del cuerpo de la literatura disponible.

Cuando Ronald Fisher introdujo el concepto de  $p$  valor en la década de 1920, su intención no era que fuese un test definitivo para juzgar la evidencia sobre la hipótesis que se quería estudiar, sino un aviso de que se requería una segunda mirada o un estudio confirmatorio. Fisher apuntó que cuanto más pequeño fuese el valor de  $p$ , mayor sería la probabilidad de que la hipótesis nula fuese falsa. Sin embargo, con el paso de los años, obtener un valor de  $p$  de 0,05 ha llegado ser el principal objetivo de muchos trabajos científicos y la medicina de investigación actual presenta una tasa de replicación de estudios baja [7].

Es necesario subrayar que el análisis de la curva- $p$  es diferente, pero a la vez complementario, de un metanálisis. Ambos tipos de análisis estadísticos tratan de aclarar si un efecto o intervención médica es real. Un metanálisis estima con mayor fuerza el tamaño real del efecto en comparación con los estudios pivotales. En cambio, un análisis de la curva- $p$  evalúa la integridad de los hallazgos más que la magnitud del efecto. Respondería a la pregunta de si los resultados positivos reflejan sesgos de publicación o son el resultado de la manipulación estadística de los datos.

El principal inconveniente del presente trabajo es que la mayoría de los estudios estaban dirigidos a poblaciones con polineuropatía diabética dolorosa y neuralgia postherpética mientras que el resto de causas de dolor neuropático no están tan bien representadas [13-23]. Por este motivo es más difícil extrapolar nuestros datos para las diferentes etiologías de dolor neuropático, ya sea central o periférico.

**TABLA II**  
TEST BINOMIAL Y CONTINUO PARA LA VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA

| Fármaco     | Número de p valores |                     | Test binomial | Test continuo |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------|---------------|
|             | $0 a < 0,025$       | $\geq 0,025 a 0,05$ |               |               |
| Duloxetina  | 8                   | 1                   | 0,0195        | $< 0,0001$    |
| Gabapentina | 13                  | 5                   | 0,0154        | $< 0,0001$    |
| Pregabalina | 22                  | 2                   | $< 0,0001$    | $< 0,0001$    |

## CONCLUSIONES

Los clínicos, científicos y las publicaciones científicas deben ser conscientes del problema creciente con el “*p-hacking*” y sus efectos perjudiciales. Todas las partes comparten la responsabilidad en mantener la integridad científica de la literatura publicada.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declaran conflictos de interés ni fuentes de financiación.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido fuentes de financiación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
2. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain*. 2011;152(12):2836-43. DOI: 10.1016/j.pain.2011.09.014.
3. Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain*. 2010;149(2):338-44. DOI: 10.1016/j.pain.2010.02.034.
4. Langley PC, Van LC, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ*. 2013;16(1):85-95. DOI: 10.3111/13696998.2012.729548.
5. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.
6. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
7. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007115. DOI: 10.20344/amp.6286.
8. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
9. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain*. 2013;154(5):690-9. DOI: 10.1016/j.pain.2012.12.022.
10. Ioannidis JPA. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology*. 2008;19(5):640-8. DOI: 10.1097/EDE.Ob013e31818131e7.
11. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*. 2012;90(3):891-904.
12. Simonsohn U, Nelson LD, Simmons JP. P-curve: a key to the file-drawer. *J Exp Psychol Gen*. 2014;143(2):534-47. DOI: 10.1037/a0033242.
13. Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychol Sci*. 2011;22(11):1359-66. DOI: 10.1177/0956797611417632.
14. Gadbury GL, Allison DB. Inappropriate fiddling with statistical analyses to obtain a desirable p-value: tests to detect its presence in published literature. *PLoS One*. 2012;7(10):e46363. DOI: 10.1371/journal.pone.0046363.
15. Nuzzo R. Scientific method: statistical errors. *Nature*. 2014;506(7487):150-2. DOI: 10.1038/506150a.
16. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67(10):1792-800. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244422.45278.ff.
17. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013;80(6):533-9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318281546b.
18. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004;63(11):2104-10. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145767.36287.a1.
19. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*. 2005;6(4):253-60. DOI: 10.1016/j.jpain.2004.12.007.
20. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004;110(3):628-38. DOI: 10.1016/j.pain.2004.05.001.
21. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005;115(3):254-63. DOI: 10.1016/j.pain.2005.02.032.
22. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr., Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(8):1274-83. DOI: 10.1212/01.wnl.0000055433.55136.55.
23. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pain*. 2004;109(1-2):26-35. DOI: 10.1016/j.pain.2004.01.001.



## Efectividad de la analgesia controlada por el paciente en el dolor agudo y crónico después de cirugía cardíaca: estudio prospectivo

### Effectiveness of patient-controlled analgesia in acute and chronic pain after cardiac surgery: a prospective study

N. Esteve-Pérez<sup>1,2</sup>, J. Iborra-Escalona<sup>1</sup>, G. Gómez-Romero<sup>1,2</sup>, C. Sansaloni-Perelló<sup>1</sup>, A. M. Verger-Bennasar<sup>1</sup>, S. Tejada-Gavela<sup>3</sup>, M. Riera-Sagrera<sup>4</sup> y L. C. Mora-Fernández<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBA), Palma de Mallorca, España. <sup>3</sup>Departamento de Biología de la Universidad de las Islas Baleares. CIBEROBN (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Palma de Mallorca, España. <sup>4</sup>Jefe de Sección de la Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España. <sup>5</sup>Jefe de Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España

#### ABSTRACT

**Introduction:** The intensity of postoperative moderate/intense pain after cardiac surgery (CC), varies according to the different studies, from 45 % to 85 %. There is no evidence about which is the optimal analgesic regimen in the postoperative period.

The main objective of this study is to evaluate the effectiveness of the application of a multimodal analgesic protocol, based on patient-controlled analgesia (PCA) with morphine, in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation (ECC).

**Patients and methods:** Prospective observational study of all patients undergoing CS with ECC, during the first 3 days postoperatively. There were included 102 patients in two periods, first, in November 2016 with conventional analgesia and second, in January - February 2017 with PCA.

**Results:** The pain at rest was controlled (median numerical scale <3). An average of 27 % of moderate and intense pain was recorded. There was no difference in pain intensity between patients with CA and those with PCA. The PCA group required less rescue analgesia in the first postoperative days (63 % vs. 44 % p = 0.0487). The incidence of Post-surgical Chronic Pain was 39 %

#### RESUMEN

**Introducción:** La intensidad del dolor postoperatorio moderado-intenso después de una cirugía cardíaca (CC) varía, según los estudios, de un 45 a un 85 %. No existe evidencia sobre cuál es la pauta analgésica óptima en el postoperatorio de estos pacientes.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de la aplicación de un protocolo analgésico multimodal, basado en la analgesia controlada por el paciente (PCA) con morfina, en pacientes sometidos a CC con circulación extracorpórea (CEC).

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo de todos los pacientes sometidos a CC con CEC, durante los primeros 3 días del postoperatorio (DPO). Se incluyeron 102 pacientes en dos periodos, noviembre de 2016, con analgesia convencional (AC) y enero-febrero de 2017 con PCA.

**Resultados:** El dolor en reposo se mantuvo controlado (mediana escala numérica < 3). Se registró un 27 % de pacientes con dolor moderado e intenso. No hubo diferencias en la intensidad del dolor entre los pacientes con AC y los de PCA. El grupo de PCA precisó menos analgesia de rescate (63 vs. 44 %, p = 0,0487). La incidencia de dolor crónico postquirúrgico fue de un

at three months, and 3 % at one year. There was a correlation between preoperative pain and anxiety with the intensity of the dynamic pain ( $r = 0.287$ ,  $p = 0.03$ ).

**Conclusions:** PCA with on-demand opioids and multimodal analgesia is an effective alternative after cardiac surgery. Good control of postoperative pain is obtained without increasing adverse effects, and requiring less rescue analgesia administered by the nursing staff.

**Key words:** Postoperative Analgesia, cardiac surgery, multimodal analgesia, patient controlled analgesia (PCA).

39 % a los tres meses y un 3 % al año. El dolor y la ansiedad preoperatorios se correlacionaron con la intensidad del dolor dinámico ( $r = 0,287$ ,  $p = 0,03$ ).

**Conclusiones:** La PCA con opioides a demanda y analgesia multimodal es una alternativa efectiva después de la CC. Se obtiene un buen control del dolor postoperatorio sin incrementar los efectos adversos y precisando menos analgesia de rescate administrada por enfermería.

**Palabras clave:** Analgesia postoperatoria, cirugía cardíaca, analgesia multimodal, analgesia controlada por el paciente (PCA).

## INTRODUCCIÓN

El control eficaz del dolor agudo postoperatorio (DAP) se ha convertido en una parte esencial de los cuidados perioperatorios y su adecuado tratamiento, junto a otros factores como la movilización y la nutrición precoz, se relacionan con la disminución de las complicaciones postoperatorias y de la estancia hospitalaria [1]. La presencia de DAP se ha asociado a un aumento de la morbilidad y de los costes [2], a una disminución del bienestar del paciente y a un riesgo más elevado de desarrollar dolor crónico [3].

El DAP tras cirugía cardíaca (CC) se describe como de moderado a intenso y con una repercusión fisiopatológica potencial importante. El máximo grado de dolor se percibe durante los dos primeros días del postoperatorio. Comienza a disminuir a partir del tercer día tras la cirugía y se considera leve a partir de la primera semana [4]. Se origina en diversos puntos anatómicos: esternotomía, retracción esternal y costal, pericardiotoxía, disección de la arteria mamaria interna, de la vena safena, manipulación de la pleura parietal, inserción de tubos torácicos (mediastínicos y pleurales), canulación de vías venosas o arteriales y otros traumatismos musculoesqueléticos [5].

La prevalencia del DAP en CC varía mucho según los estudios. Navarro y cols. [6] describieron que un 45 % de los pacientes presentaban dolor de moderado a intenso en las primeras 24 horas. Keawnantawat y cols. [7] registraron un 70 % y Bjørnnes y cols. [8] un 85 %. Los estudios son muy heterogéneos, por lo que es difícil obtener conclusiones válidas. No obstante, los autores coinciden en que la incidencia de dolor moderado a intenso en la CC es elevada, y que probablemente se prescriban tratamientos analgésicos insuficientes. Por otro lado, no existe evidencia concluyente sobre cuál es la pauta analgésica óptima en el postoperatorio de estos pacientes [9].

El objetivo principal de este estudio es evaluar la efectividad de la aplicación de un protocolo analgésico multimodal, basado en la analgesia controlada por el paciente con morfina intravenosa, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), durante los 3 primeros días del postoperatorio.

La intensidad del dolor se relaciona con las variables demográficas, la comorbilidad de los pacientes, los datos intra y postoperatorios y también con la presencia de dolor crónico postquirúrgico (DCPQ), al año de la intervención.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio prospectivo, observacional, mediante entrevista y revisión de la historia clínica, de todos los pacientes sometidos a CC con CEC, durante los 3 primeros días del postoperatorio, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en la planta de hospitalización. Se incluyen todos los pacientes antes y después de la implementación de un protocolo de analgesia multimodal perioperatoria, basada en la analgesia controlada por el paciente con morfina.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de las Islas Baleares, (N.º IB 3376/16 PI) y se siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, referente a la investigación en biomedicina. Todos los pacientes fueron informados sobre el protocolo del estudio antes de firmar el consentimiento informado específico.

### Población

Se incluyeron todos los pacientes en dos periodos consecutivos, en noviembre de 2016 con analgesia convencional (grupo AC), y en enero-febrero 2017 con analgesia controlada por el paciente (grupo PCA).

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, que aceptaron participar en el estudio y que firmaron el consentimiento informado, programados para CC con CEC y posterior ingreso en UCI. Se excluyeron los pacientes menores de edad, pacientes que rechazaron participar en el estudio, pacientes con déficit cognitivo o imposibilidad de comunicación verbal o pacientes cuya conexión a ventilación mecánica invasiva se prolongó más de 24 horas posteriores a la cirugía.

## Procedimientos

Los pacientes fueron sometidos a cirugía coronaria, cirugía valvular o ambas, programada o urgente. El protocolo quirúrgico incluyó esternotomía media, o toracotomía o abordaje mínimamente invasivo, circulación extracorpórea con moderada hipotermia (32 °C), y disección de la arteria mamaria interna, de la vena safena o de ambas.

El protocolo anestésico incluyó la monitorización hemodinámica invasiva, ventilatoria y de la profundidad anestésica. Se aplicó la oximetría cerebral no invasiva y la ecocardiografía transesofágica según indicación del anestesiólogo. La inducción se realizó con midazolam, fentanilo y propofol. El mantenimiento con sevofurano o propofol, según preferencias del anestesiólogo. La analgesia intraoperatoria se realizó con bolos a demanda de fentanilo (dosis total 10-15 µg kg<sup>-1</sup>) o perfusión de remifentanilo (dosis < 0,2 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>). Para la relajación muscular se utilizó rocuronio o cisatracurio. Se aplicó analgesia preventiva como parte del protocolo analgésico a los pacientes del grupo PCA, 30 minutos antes de la salida de quirófano, con dexketoprofeno (50 mg) o metamizol (2 g), paracetamol (1 g), dexametasona (8 mg) y tramadol (100 mg) o morfina (5 mg). Los pacientes se trasladaron a UCI, siendo extubados cuando cumplieron criterios de estabilidad hemodinámica y respiratoria.

En el grupo AC, tras la extubación, se pautó dexketoprofeno (50 mg/8 h) o metamizol (2 g/8 h) y paracetamol (1 g/6 h) con 5 mg intravenosos de morfina, como analgesia de rescate, cuando la EN > 4.

## Intervención

En el grupo PCA, tras la extubación, se pautó una bomba de PCA con morfina (1 mg/1 ml), a demanda, con bolos de 1 mg, tiempo de cierre de 10 min y un máximo de 6 bolos/hora. Además se administró dexketoprofeno (50 mg/8 h) o metamizol (2 g / 8 h) y paracetamol (1 g/6 h) y bolos de 5 mg intravenosos de morfina, como analgesia de rescate, cuando la EN > 4. La bomba se retiró a las 48 horas, si el dolor estaba controlado (EN < 4) y se consumieron menos de 10 bolos /24 h.

## Registro de datos

Los pacientes incluidos en el estudio respondieron a tres encuestas diferentes: una encuesta preoperatoria, una postoperatoria del DAP en los tres primeros días del postoperatorio, y una encuesta telefónica postoperatoria del DCPQ que se cumplimentó a los 3, 6 y 12 meses del postoperatorio. Además, se recogieron los datos de la historia clínica de los pacientes.

Las encuestas a los pacientes fueron realizadas por tres miembros del equipo del estudio, entrenados en la evaluación del dolor postoperatorio.

La encuesta preoperatoria, adaptada del Brief Pain Inventory [10] (BPI) (Anexo 1), explora la presencia de dolor, ansiedad, depresión y catastrofismo.

La encuesta postoperatoria del DAP (Anexo 2) se basa en el cuestionario adaptado de la Sociedad Americana del Dolor [11]. Se registró la intensidad del dolor en

reposo y en movimiento medida con la escala numérica verbal (EN 0 a 10, 0 = no dolor, 10 = máximo dolor). El grado de dolor fue registrado en el momento de la entrevista (dolor observado), así como la máxima intensidad que refirió el paciente en el postoperatorio (dolor máximo percibido). Los pacientes se clasificaron según el grado de dolor: ausencia de dolor o dolor leve (EN < 3), dolor moderado (EN 4-6), dolor intenso (EN > 6) y cualquier grado de dolor (EN > 4). Se registró también la localización del dolor en tres áreas (la esternotomía, la salida de los drenajes y dolor musculoesquelético), la necesidad de analgesia de rescate, los posibles efectos adversos de los analgésicos y el grado de descanso nocturno.

Finalmente, se preguntó a los pacientes acerca de las expectativas y la realidad sobre el dolor percibido, y la satisfacción sobre el tratamiento analgésico recibido.

La encuesta postoperatoria del DCPQ (Anexo 3) se basa en el test de Lattinen [12] sobre el dolor crónico. Se repitieron las preguntas sobre el catastrofismo realizadas en la encuesta preoperatoria.

## Variables

Se registraron las variables demográficas, el ASA (American Society of Anesthesiologists), la escala NYHA (New York Heart Association) y el EUROSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) versión I y II.

Como variables de comorbilidad se definieron, *Diabetes mellitus*, riesgo insuficiencia renal (creatinina > 1,2), dolor crónico (dolor de más de 3 meses de duración en cualquier localización, con consumo crónico de analgésicos), síndrome ansioso-depresivo (consumo crónico de benzodiazepinas o psicótrpos), cirugía mayor previa, cirugía cardíaca previa y consumo de opioides o drogas.

Las variables perioperatorias registradas fueron el tipo de cirugía cardíaca, el tipo de abordaje quirúrgico, los tipos de drenajes, la duración de la CCA y la CEC, el manejo anestésico de mantenimiento y analgesia (propofol, sevofurano, remifentanilo, fentanilo o morfina), la administración de analgesia preventiva, los analgésicos pautados en los 3 primeros días del postoperatorio (intravenosos u orales) y la analgesia de rescate.

Las variables de la encuesta postoperatoria del DCPQ que se registraron fueron la intensidad y frecuencia del dolor (de 0 a 4), el consumo de analgésicos (de 0 a 4), la capacidad funcional (de 0 a 4) y la calidad del sueño (de 0 a 4).

## Tamaño de la muestra

Revisada la literatura sobre la efectividad analgésica, esta se definió como una reducción del 20 % en la puntuación de la EN en el grupo PCA [13]. Con un poder de 0,8 y un nivel de significación del 0,05, se necesitarían un mínimo de 26 pacientes en cada grupo.

## Análisis estadístico

Se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS, versión 24.0. Para describir las variables cualitativas

se utilizaron las frecuencias absolutas y los porcentajes. La descripción de las variables cuantitativas se realizó mediante valores medios y desviación estándar o medianas y rango intercuartil (RIQ Q1-Q3). Para comparar las características de los pacientes dependiendo del tipo de pauta analgésica y la identificación de variables relacionadas con el grado de dolor se aplicaron los test U de Mann-Whitney y Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se evaluaron 102 pacientes, 52 con tratamiento analgésico convencional (AC) y 50 con PCA. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo con el protocolo del estudio y los pacientes excluidos. En las Tablas I y II se muestran los datos demográficos, de comorbilidad, y los datos intraoperatorios. No hubo diferencias en los datos demográficos, la comorbilidad, las escalas de riesgo o el tipo de intervención quirúrgica, entre los dos grupos. No se registró ningún fallecimiento.

El dolor en reposo se mantuvo controlado (mediana EN  $< 3$ ), mientras que se registró dolor de moderado a intenso en movimiento, desde la extubación (mediana EN 5, rango intercuartil [RIQ] 2-8) hasta el tercer DPO, (mediana EN 5, RIQ 3-7). Se registró una gran variabilidad interindividual, con rangos máximo y mínimo de 10 y 0 respectivamente. El porcentaje de pacientes con dolor controlado en reposo fue del 68 % en la extubación y del 85 % en el tercer DPO. El dolor moderado e intenso en reposo fue del 27 %, con una evolución desde un 19 % moderado y 14 % intenso en la extu-

bación hasta un 13 % moderado y 4 % intenso en el tercer DPO. El dolor máximo referido por el paciente en reposo se mantuvo por debajo de EN 3, con un 44 % de los pacientes con dolor moderado el primer día postoperatorio, y un 25 % al tercer día.

En la Figura 2 mostramos la evolución del dolor observado desde la extubación hasta el tercer día postoperatorio. En la Figura 3, se muestra la evolución del dolor máximo referido por el paciente.

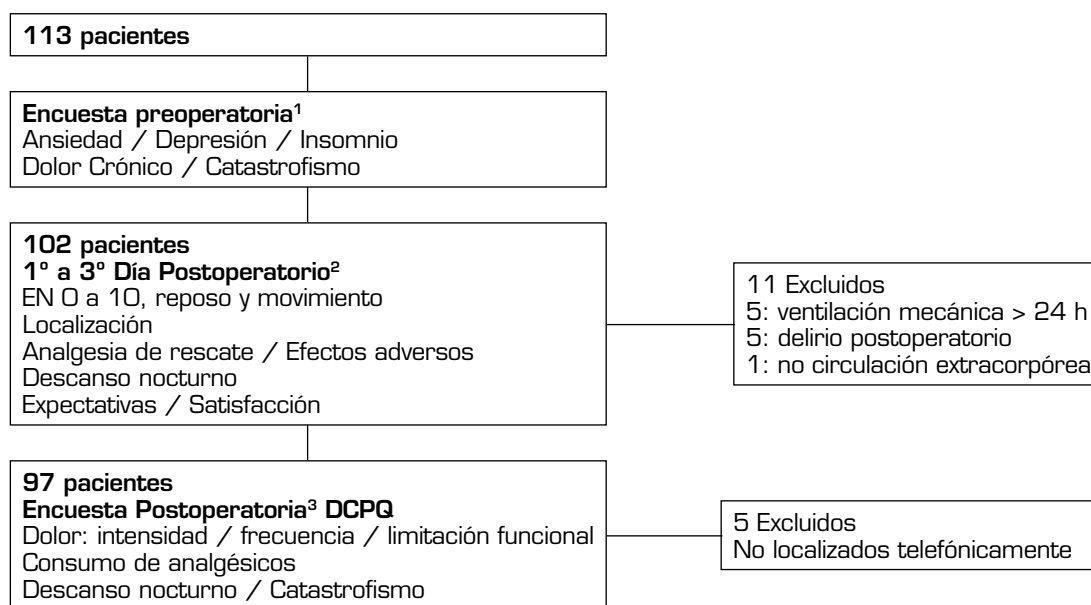
La localización del dolor en la extubación y a lo largo de los primeros 3 días fue de un 89 % en la esternotomía, un 9 % de origen musculoesquelético y un 2 % en los drenajes.

No hubo diferencias en la intensidad del dolor entre los pacientes con AC y los de PCA, ni en reposo ni en movimiento, en los tres DPO (Figura 4).

Precisaron analgesia de rescate el 54 % de los pacientes en la extubación, el 54 % en el primer DPO y el 10 % y el 1 % en el 2 y 3 DPO, respectivamente. El grupo de PCA precisó menos analgesia de rescate en el primer DPO que el grupo con analgesia convencional, (63 % vs. 44 %,  $p = 0,0487$ ) y también menos miligramos de morfina, (1,9 mg/paciente vs. 4,5 mg/paciente,  $p = 0,0461$ ). La conversión de la analgesia a vía oral se realizó al tercer DPO en un 92 % de los pacientes del grupo PCA y en un 46 % de los pacientes del grupo de AC ( $p < 0,001$ ).

Con respecto al descanso nocturno, no pudieron conciliar el sueño un 40 % de los pacientes el primer DPO y un 34 % y 25 % en el 2 y 3 DPO, respectivamente. Sin diferencias entre ambos grupos.

Un 35 % de los pacientes refirieron haber tenido más dolor del que esperaban, sin diferencias entre los dos grupos de pacientes, (PCA 34 % vs. AC 36 %,  $p = 0,788$ ). El 95 % mostró su satisfacción con el



<sup>1</sup>Adaptado del Brief Pain Inventory BPI-SF. <sup>2</sup>Adaptada del cuestionario de la American Society of Pain. <sup>3</sup>Test de Lattinen. EN: Escala Numérica del dolor. DCPQ: Dolor Crónico Postquirúrgico.

Fig. 1. Diagrama de flujo.

TABLA I  
DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE COMORBILIDAD

| Datos demográficos y comorbilidad<br>Media (DS) o porcentaje (frecuencia) |   | AC<br>(n = 52)                 | PCA<br>(n= 50)                | AC vs. PCA |
|---|---|--------------------------------|-------------------------------|------------|
| Sexo  | 72 % hombres (74)                               | 77 % (40)                      | 68 % (34)                     | p = 0,183  |
| Edad  | 65,55 (11,01)                                   | 64,67 (10,1)                   | 66,43 (11,9)                  | p = 0,399  |
| IMC   | 28,15 (4,17)                                    | 28,7 (4,7)                     | 27,6 (3,5)                    | p = 0,052  |
| ASA   | 3 (0,64)<br>% ASA ≥ 4 = 18 % (19)               | % ASA ≥ 4 = 17<br>% (9)        | % ASA ≥ 4 = 20 %<br>(10)      | p = 0,445  |
| NYHA  | 2 (0,76)<br>% NYHA ≥ 3 = 17 % (17)              | % NYHA ≥ 3 = 19<br>% (10)      | % NYHA ≥ 3 = 14<br>% (7)      | p = 0,603  |
| Euroscore I (logarítmico)   | 4,5 (3,14)                                      |                                |                               |            |
| Euroscore II  | 2,4 (1,85)<br>% Euroscore II ≥ 3 = 28 %<br>(29) | % Euroscore II ≥ 3 = 21 % (11) | %Euroscore II ≥ 3 = 36 % (18) | p = 0,124  |
| Dolor crónico preoperatorio   | 25 % (26)                                       | 23 % (12)                      | 28 % (14)                     | p = 0,650  |
| Ansiedad  | 17 % (17)                                       | 21 % (11)                      | 12 % (6)                      | p = 0,214  |
| Insomnio  | 28 % (29)                                       | 29 % (15)                      | 28 % (14)                     | p = 0,444  |
| Catastrofismo   | 17 % (17)                                       | 17 % (9)                       | 16 % (8)                      | p = 0,859  |
| Comorbilidad  | 63 % (64)                                       | 58 % (30)                      | 68 % (34)                     | p = 0,303  |
| <i>Tipo de comorbilidad (n)</i>   |   |                                |                               |            |
| Insuficiencia Renal   | 14  |                                |                               |            |
| Diabetes Mellitus   | 25  |                                |                               |            |
| Dolor Crónico   | 28  |                                |                               |            |
| S. Ansioso-Depresivo  | 31  |                                |                               |            |
| Cirugía Mayor previa  | 5   |                                |                               |            |
| C. Cardíaca previa  | 1   |                                |                               |            |
| Consumo de opioides   | 4   |                                |                               |            |
| Adicto a drogas   | 2   |                                |                               |            |

tratamiento analgésico recibido. No hubo diferencias entre los dos grupos de pacientes (PCA 98 % vs. AC 92 %, p = 0,183).

Se registraron un 7 % de eventos adversos en relación con la analgesia, 3 pacientes con náuseas/vómitos, 3 con síndrome confusional y un íleo postoperatorio. Sin diferencias significativas entre los dos grupos, (PCA 4 % vs. AC 10 %, p = 0,262).

No hubo diferencias en la estancia media (EM) en UCI (2,2 vs. 2,2 días) o en el hospital, (PCA 10,5 vs. AC 10,7 días).

No se registraron diferencias en la intensidad del dolor entre los pacientes con remifentanilo (84 %) o con fentanilo (16 %) (p = 0,201).

La incidencia de DCPQ fue de un 39 % a los tres meses, 11 % a los 6 meses y 3 % al año. El porcentaje de pacientes con DCPQ intenso fue de 9, 1 y 1 %, respectivamente. Sin diferencias significativas entre los

dos grupos de pacientes a los tres meses (PCA 44 % vs. AC 37 %, p = 0,533).

A los tres meses, un 2 % de los pacientes con DCPQ consumió regularmente analgésicos y tuvo una limitación funcional importante, y un 14 % presentó insomnio y perfil catastrofista. Al año, ningún paciente tomaba regularmente analgésicos ni tenía ninguna limitación funcional por el dolor, un 3 % tomaba hipnóticos y 1 % presentaba un perfil catastrofista.

La intensidad del DAP se correlacionó negativamente con la edad, sobre todo en el 2.º DPO (r = -0,311, p = 0,01). Se registró una correlación positiva entre el dolor dinámico, el insomnio, la ansiedad y la presencia de dolor preoperatorios (r = 0,287, p = 0,03). El perfil del paciente catastrofista se relacionó con mayor intensidad de DAP, sobre todo en el 3.º DPO (r = 0,285, p = 0,04). No se encontró correlación entre el DAP y el sexo ni con el tipo y duración de la cirugía.

**TABLA II**  
DATOS INTRAOPERATORIOS, TIPO DE ANESTESIA Y TIPO DE ANALGESIA POSTOPERATORIA

|                                       |                         | AC<br>(n = 52) | PCA<br>(n = 50) | AC vs. PCA |
|---------------------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|------------|
| Duración IQ (minutos)                 | 185,10 (56,56)          | 195,88 (60,34) | 174,31 (50,84)  | p = 0,160  |
| Duración CEC (minutos)                | 88,33 (36,29)           | 89,61 (40,59)  | 87,06 (40,59)   | p = 0,328  |
| <i>Tipo de Cirugía</i>                |                         |                |                 | p = 0,627  |
| Recambio valvular (RV)                | 44 % (45)               | 40 % (21)      | 48 % (24)       |            |
| Cirugía coronaria (CC)                | 37 % (38)               | 38 % (20)      | 36 % (18)       |            |
| RV + CC                               | 12 % (12)               | 12 % (6)       | 12 % (6)        |            |
| Otros                                 | 7 % (7)                 | 10 % (5)       | 4 % (2)         |            |
| <i>Tipo de injerto</i>                |                         |                |                 |            |
| Con injerto                           | 51 % (52)               |                |                 |            |
| Arteria mamaria interna + vena safena | 86 % (45)               |                |                 |            |
| <i>Tipo de drenaje</i>                |                         |                |                 |            |
| Pleural + Retroesternal               | 49 % (48)               |                |                 |            |
| Retroesternal + Pericárdico           | 45 % (44)               |                |                 |            |
| Otros                                 | 8 % (8)                 |                |                 |            |
| <i>Tipo de abordaje</i>               |                         |                |                 |            |
| Esternotomía ampliada                 | 90 % (92)               |                |                 |            |
| Esternotomía                          | 6 % (6)                 |                |                 |            |
| Mínimamente invasivo                  | 4 % (4)                 |                |                 |            |
| <i>Anestesia</i>                      |                         |                |                 |            |
| Mantenimiento                         | Sevofurane 51 % (52)    | 54 % (28)      | 48 % (24)       | p = 0,428  |
|                                       | Propofol 49 % (50)      | 46 % (24)      | 52 % (26)       | p = 0,430  |
| Analgésia*                            | Remifentanilo 84 % (86) | 85 % (44)      | 84 % (42)       | p = 0,586  |
|                                       | Fentanilo 16 % (16)     | 15 % (8)       | 16 % (8)        | p = 0,321  |
| Ventilación mecánica (min)            | 350 (28,88)             |                |                 |            |
| <i>Analgésia postoperatoria</i>       |                         |                |                 |            |
| Analgésia multimodal                  | 100 % (102)             |                |                 |            |
| PCA                                   | 49 % (50)               |                |                 |            |
| Paracetamol                           | 100 % (102)             |                |                 |            |
| Metamizol                             | 73 % (75)               |                |                 |            |
| Dexketoprofeno                        | 18 % (18)               |                |                 |            |
| Tramadol                              | 4 % (4)                 |                |                 |            |
| Otros                                 | 5 % (5)                 |                |                 |            |
| Analgésia preventiva                  | 53 % (54)               |                |                 |            |

AC: Analgesia convencional. PCA: analgesia controlada por el paciente.

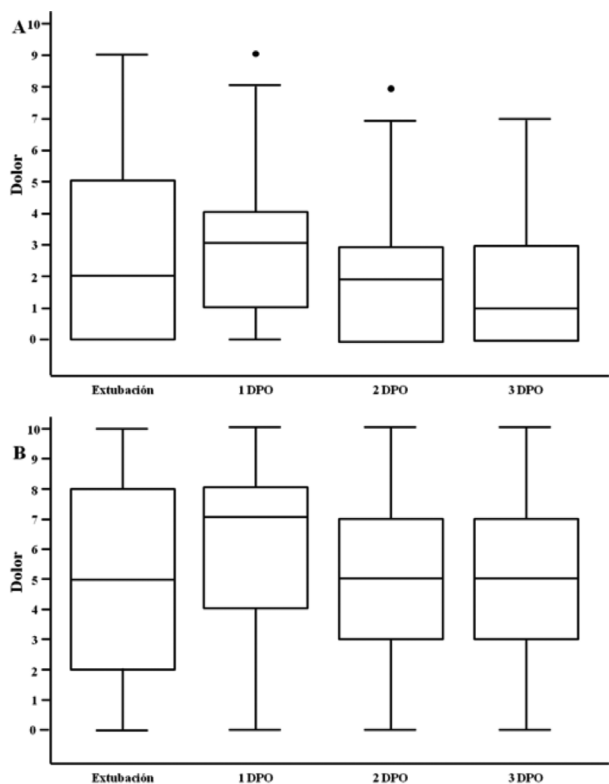
(\*) dosis de remifentanilo < 0,2 µ/kg/min y de fentanilo < 15 µ/kg.

Analgésia preventiva: dexketoprofeno (50 mg) o metamizol (2 g), paracetamol (1 g), dexametasona (8 mg) y tramadol (100 mg) o morfina (5 mg).

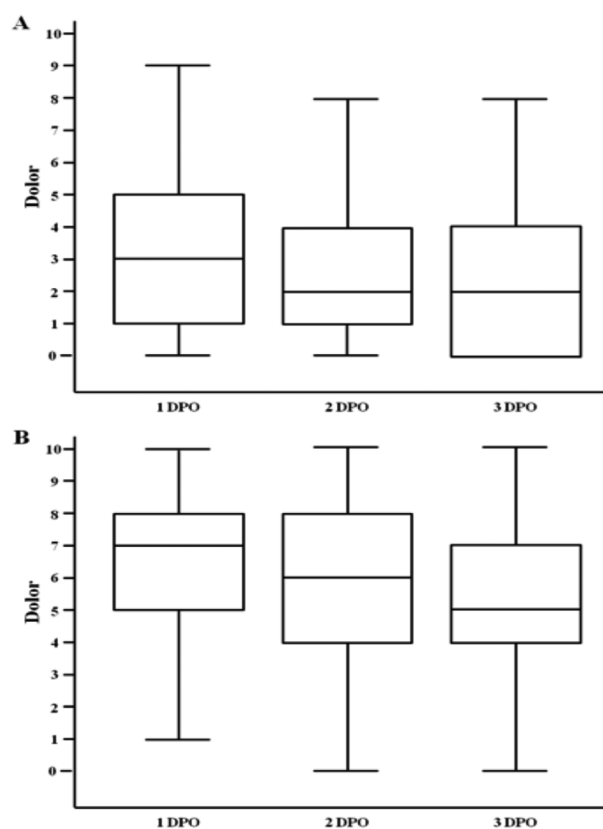
## DISCUSIÓN

Los datos de este estudio muestran una mediana de dolor en reposo inferior a EN 3 para todos los pacien-

tes. Sin embargo, un 20 % de los pacientes tuvieron dolor moderado y un 9 % dolor intenso en reposo. En movimiento se registró un 34 % de dolor moderado y un 38 % de dolor intenso. Estos datos confirman el



**Fig. 2.** Evolución del DAP en reposo (A) y en movimiento (B) desde la extubación hasta el 3º día postoperatorio (DPO), medido con la EN (0 a 10). (Datos expresados en mediana, rango intercuartil y máximo-mínimo-outliers).



**Fig. 3.** Evolución del DAP máximo en reposo (A) y en movimiento (B) en los primeros 3 días postoperatorios (DPO), medido con la EN (0 a 10) (datos expresados en mediana, rango intercuartil y máximo-mínimo).

hecho de que las medias de dolor en un procedimiento quirúrgico no describen adecuadamente la efectividad de los tratamientos analgésicos para todos los pacientes.

El dolor dinámico fue siempre de moderado a intenso. El control del dolor al movimiento en CC es indispensable para garantizar una movilización y fisioterapia respiratoria precoz, un bloqueo de estímulos adrenérgicos, un confort adecuado del paciente y minimizar la posibilidad de presentar dolor crónico postquirúrgico (DCPQ). No obstante, los resultados de la práctica quirúrgica actual [14] cuestionan el hecho de que el control del DAP se base solo en el objetivo de obtener un valor en la EN < 3. Se ha demostrado que el inicio precoz de la deambulación, de la fisioterapia o de la rehabilitación, son factibles con un nivel moderado de dolor. Pretender un dolor dinámico con EN < 3 sin tener en cuenta la repercusión funcional, puede asociarse a inmovilidad del paciente o a efectos secundarios de los analgésicos que retrasen la recuperación. Se plantea el concepto de analgesia óptima postoperatoria [15], que se basa en optimizar el bienestar del paciente, acelerar la recuperación funcional y minimizar efectos secundarios.

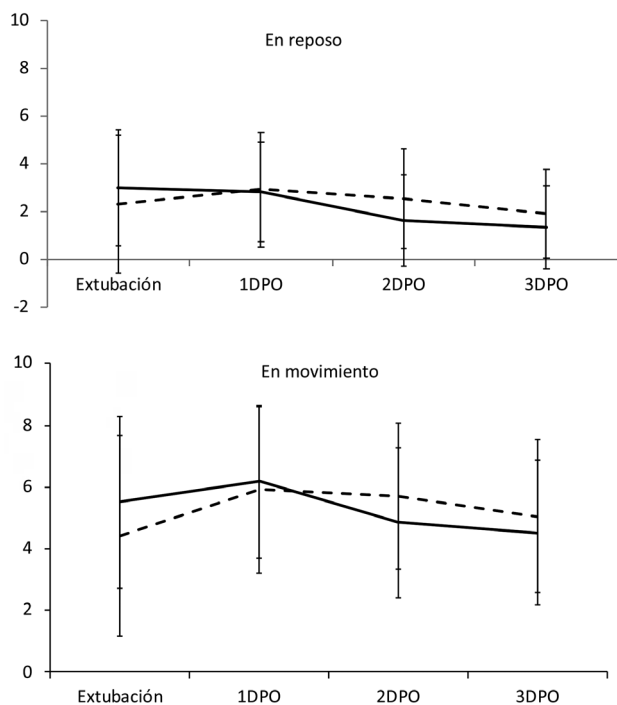
La localización del dolor en la esternotomía en el 89 % de los pacientes, coincide con otros estudios [16]

en los 3 primeros DPO, aunque se ha descrito dolor en el área de la safenectomía a partir del cuarto día, coincidiendo con una mayor deambulación.

No se registraron diferencias significativas en la intensidad del DAP entre los dos grupos de pacientes. El porcentaje de dolor en reposo de moderado a intenso (27 %) es inferior al 45-85 % registrado en otros estudios (6,8). Esto indica que ambas pautas de analgesia fueron eficaces y que, en el grupo de la analgesia convencional, la enfermería actuó con la misma efectividad que los bolos administrados a demanda del paciente en el grupo PCA.

Los pacientes con PCA precisaron menos analgesia de rescate, menos dosis de morfina de rescate y pasaron más rápidamente a la analgesia vía oral.

La percepción del DAP presenta una gran variabilidad interindividual. Los factores que se han asociado a una mayor intensidad del DAP en CC son la edad menor a 65 años, el injerto de arteria mamaria interna, la ansiedad preoperatoria (6) y el catastrofismo [17]. En este estudio, además de la menor edad, la ansiedad y un perfil catastrofista, la presencia de dolor preoperatorio y de insomnio, se asoció también a una mayor intensidad del dolor. Se han descrito consumos medios de morfina intravenosa de  $50 \pm 15$  mg en los tres primeros días del postoperatorio [18]. Estos valores medios



**Fig. 4.** Evolución de la EN del DAP en reposo y en movimiento desde la extubación hasta el 3.er día postoperatorio (DPO), en el grupo con analgesia convencional (AC) y con PCA. Datos expresados en media y DS ( $p > 0,05$ ).

indican que los requerimientos de los pacientes pueden variar mucho. Se registran requerimientos de analgesia de rescate en un 65 % de los pacientes [19]. Este porcentaje es similar al 63 % de los pacientes del grupo de AC que precisaron analgesia de rescate, y mayor que las demandas analgésicas de rescate del grupo PCA, (63 % vs. 44 %,  $p = 0,0487$ ). Estos datos refuerzan la necesidad de pautar siempre analgesia de rescate, además de la pauta analgésica basal, para adecuar el tratamiento a cada paciente. Otros factores que pueden modificar las necesidades analgésicas y que, por tanto, hay que tener en cuenta al planificar la analgesia postoperatoria son: el consumo previo de opioides, la reintervención quirúrgica, la duración prolongada de la intervención, el síndrome ansioso-depresivo u otra intervención quirúrgica asociada.

La detección en el preoperatorio de estos grupos de pacientes con mayor riesgo de presentar dolor intenso en el postoperatorio, permitiría aplicar medidas terapéuticas específicas, como la PCA en modo continuo, la analgesia regional o los fármacos coadyuvantes que puedan potenciar los analgésicos.

Los opioides i.v. son los analgésicos más efectivos en el tratamiento dolor de moderado a intenso. No obstante, hoy en día se aplican pautas de ahorro de opioides (*opioid-sparing* o *low-opioid*) para minimizar sus potenciales efectos adversos y contribuir a una recuperación postoperatoria precoz. El modo de administración más efectivo es el controlado por el paciente [19-21] (PCA), que se ha demostrado que disminuye el consu-

mo de morfina, controla mejor el dolor y se adapta a las necesidades individuales de cada paciente, además de disminuir las cargas de trabajo de enfermería. Sin embargo, en este estudio no registramos diferencias entre la PCA y la analgesia convencional con dosis a demanda administradas por la enfermería. En la revisión sistemática de Nachiyunde y cols. [21] se describen también diferentes resultados según los estudios. Este hecho se basa en la presencia de factores determinantes, como son la formación de la enfermería con respecto a la analgesia, la ratio enfermera/paciente y la existencia de protocolos analgésicos específicos [8]. Por otro lado, la efectividad de la PCA [22] es mayor en cirugías que presentan mayor intensidad de dolor en reposo, como la cirugía abdominal mayor abierta o la toracotomía.

No detectamos diferencias en la satisfacción del paciente, según el tipo de analgesia. Aunque el porcentaje de satisfacción fue superior en el grupo PCA, no alcanzó diferencias significativas, (PCA 98 % vs. AC 92 %,  $p = 0,183$ ). Este es un indicador complejo, relacionado con las expectativas del paciente y también con las experiencias previas. Por ello, pueden darse tasas de satisfacción elevadas junto a un control deficiente del dolor.

Se ha demostrado que la analgesia multimodal disminuye el consumo de opioides y sus efectos secundarios [5]. En este estudio, el 100 % de los pacientes recibieron analgesia multimodal. Un 100 % de paracetamol, un 73 % de metamizol, además de la morfina en PCA o en dosis de rescate.

En CCA existe controversia sobre el uso de los AINE [20]. Se han demostrado seguros en pacientes menores de 70 años y con función renal preoperatoria normal. Su uso durante un corto periodo de tiempo, en estos pacientes, no se ha asociado a mayor mortalidad, infarto de miocardio, disfunción renal o sangrado gastrointestinal [19,20].

Se han descrito otras opciones analgésicas efectivas desde un punto de vista multimodal [23,24], sin que haya suficiente evidencia para su recomendación generalizada. Se ha utilizado la analgesia epidural [25], la pregabalina [26], la oxycodona vía oral [27], la dexmedetomidina o la analgesia regional (bloqueo paravertebral [28], bloqueo intercostal o bloqueo paraesternal [29]).

Se han registrado incidencias de DCPQ en CC entre un 11 y 46 % de los pacientes, aunque solo de un 2 a un 10 % de los mismos presentan dolor severo [24,29]. La incidencia registrada en este estudio de un 3 % de DCPQ al año es inferior a otras series, como la de Hoogd y cols. [30] de un 19 % o la de Lahtinen y cols. [31] de un 16 %. Todos coinciden en que el porcentaje de pacientes con dolor intenso y limitación funcional al año es bajo. En nuestro caso fue de un 1 %, sin diferencias entre los dos grupos de pacientes. Hay que destacar la heterogeneidad de los estudios y de los métodos de evaluación del DCPQ. Así, por ejemplo, Setälä y cols. [32] señalaban la discordancia entre los datos registrados por un cuestionario telefónico (38 %) y por la exploración clínica (15 %).

El 84 % de los pacientes recibieron una perfusión de remifentanilo con dosis inferiores a  $< 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . El uso de remifentanilo se ha asociado a mayor intensidad de DAP y a mayor incidencia de DCPQ. No obstante, los datos son controvertidos. En el estudio de Hoogd

y cols. [33] se registra más dolor y más consumo de opioides postoperatorios junto a mayor incidencia de DCPQ a los 3 meses, pero no al año. Esto puede explicar los resultados contradictorios de los distintos trabajos. Nuestros resultados no muestran relación entre el uso de remifentanilo o fentanilo y el DAP o el DCPQ. No obstante, el grupo con fentanilo fue muy bajo (16 %).

No hubo diferencias en la estancia media en la UCI o en el hospital. Sin embargo, la validez de la EM como indicador de efectividad analgésica es limitada, porque depende de otros factores como la variabilidad de la práctica clínica o las distintas formas de organización hospitalaria.

Las limitaciones de este estudio se derivan de su carácter observacional y de la evaluación antes-después de la aplicación del protocolo analgésico de PCA. A pesar de la homogeneidad de ambos grupos de pacientes, no se pueden descartar sesgos por la falta de aleatorización.

## CONCLUSIONES

La PCA con opioides a demanda y analgesia multimodal es una alternativa efectiva después de una cirugía cardíaca. Se obtiene un buen control del dolor, un paso rápido a la analgesia vía oral, sin incrementar efectos adversos y precisando menos analgesia de res-

cate administrada por enfermería. El tipo de analgesia no influyó en la estancia media ni en la incidencia de DCPQ. Se registra un porcentaje de pacientes con dolor moderado e intenso que precisarían protocolos analgésicos específicos para poder mejorar los resultados postoperatorios.

## AGRADECIMIENTOS

A la sección de anestesiólogos de Cirugía Cardíaca, al Dr. J. I. Sáez de Ibarra-Sánchez, Jefe de Servicio y al equipo de cirujanos del Servicio de Cirugía Cardíaca, a la Dra. L. Vidal-Bonet del Servicio de Cardiología, a la enfermería de la Unidad de Recuperación Postanestésica y a la enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos, cuya colaboración ha sido imprescindible para la realización de este trabajo.

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### ANEXO 1 Dolor postoperatorio en cirugía cardíaca. 2017 Encuesta preoperatoria

Paciente: \_\_\_\_\_ N.º H.º: \_\_\_\_\_ Fecha: / /

1. ¿Padece insomnio?

Sí  No

2. ¿Toma medicamentos para dormir?

Sí  No

3. ¿Sufre ansiedad/depresión?

Sí  No

4. ¿Toma medicamentos para la ansiedad o la depresión?

Sí  No

5. ¿Padece dolor crónico?

Sí  No

6. ¿Tiene dolor en este momento?

Sí  No

7. ¿Cuánto dolor? De 0 a 10

(Continúa en la página siguiente)

Si padece **dolor crónico**:

8. ¿El dolor le ha afectado en los siguientes aspectos de la vida, durante la última semana?

- Actividades en general: Sí  No   
 Estado de ánimo: Sí  No   
 Capacidad de caminar: Sí  No   
 Trabajo habitual (incluye tareas domésticas): Sí  No   
 Relaciones personales: Sí  No   
 Sueño: Sí  No

¿Está de acuerdo o se identifica con alguna de estas frases?

9. No dejo de pensar en lo mucho que me duele

Sí  No

10. No hay nada que pueda hacer para aliviar la intensidad del dolor

Sí  No

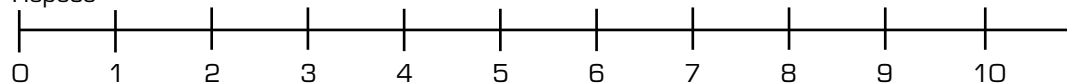
11. Temo que el dolor empeore

Sí  No

## ANEXO 2

### Encuesta de dolor postoperatorio CC - 2017

Reposo



|                                |                     | Extubación | 1° DPO | 2° DPO | 3° DPO |
|--------------------------------|---------------------|------------|--------|--------|--------|
| En reposo                      |                     |            |        |        |        |
| En movimiento                  |                     |            |        |        |        |
| Localización<br>(máximo dolor) | Esternotomía        |            |        |        |        |
|                                | Músculo-esquelético |            |        |        |        |
|                                | Drenajes            |            |        |        |        |
| En máximo reposo               |                     |            |        |        |        |
| En máximo movimiento           |                     |            |        |        |        |
| Analgésia de rescate           | Sí                  |            |        |        |        |
|                                | No                  |            |        |        |        |
| Descanso noc                   | Sí                  | -          |        |        |        |
|                                | No                  | -          |        |        |        |

#### Preguntas en el 3.º DPO

**Comparado con el dolor que esperaba, ¿cuánto dolor ha tenido después de esta operación?**

- Mucho más de lo esperado  Algo más de lo esperado  Como esperaba  Un poco menos de lo esperado  Mucho menos de lo esperado

**¿Cree usted que puede aliviarse el dolor tras una operación quirúrgica como la suya?**

- Poco  Algo  Mucho  Alivio total

**¿Cuál es su grado de satisfacción con el tratamiento del dolor?**

- Muy insatisfecho  Insatisfecho  Satisfecho  Muy satisfecho

**ANEXO 3**  
**Dolor postoperatorio en cirugía cardíaca**  
**Encuesta postoperatoria - 2017**

Paciente:

Código:

 3 meses   
 6 meses   
 12 meses 

Fecha: / /

**Test de Lattinen**

|                        |                             |    |
|------------------------|-----------------------------|----|
| Intensidad de dolor    | Nulo                        | 0  |
|                        | Ligero                      | 1  |
|                        | Molesto                     | 2  |
|                        | Intenso                     | 3  |
|                        | Insoportable                | 4  |
| Frecuencia de dolor    | No                          | 0  |
|                        | Raramente                   | 1  |
|                        | Frecuente                   | 2  |
|                        | Muy frecuente               | 3  |
|                        | Continuo                    | 4  |
| Consumo de analgésicos | No                          | 0  |
|                        | Ocasionalmente              | 1  |
|                        | Regular y pocos             | 2  |
|                        | Regular y muchos            | 3  |
|                        | Muchísimos                  | 4  |
| Incapacidad            | No                          | 0  |
|                        | Ligera                      | 1  |
|                        | Moderada                    | 2  |
|                        | Ayuda necesaria             | 3  |
|                        | Total                       | 4  |
| Horas de sueño         | Como siempre                | 0  |
|                        | Algo peor de lo habitual    | 1  |
|                        | Se despierta frecuentemente | 2  |
|                        | Menos de 4 horas            | 3  |
|                        | Precisa hipnóticos          | +1 |
| TOTAL                  |                             |    |

¿Está de acuerdo o se identifica con alguna de estas frases?

1. ¿No deja de pensar en lo mucho que le duele?

Sí  No 

2. ¿No hay nada que pueda hacer para aliviar la intensidad del dolor?

Sí  No 

3. ¿Teme que el dolor empeore?

Sí  No

## BIBLIOGRAFÍA

- Kehlet H. Postoperative pain, analgesia, and recovery-bedfellows that cannot be ignored. *Pain*. 2018;159(Suppl 1):S11-S16. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001243.
- Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(3):160-71. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000366.
- Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Fillingim RB, Gilron I, et al. Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2015;156(7):1184-97. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000191.
- Peláez R, Hortal FJ, Riesgo M. Tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía cardíaca. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2002;49(9):474-84.
- Rafiq S, Steinbrüchel DA, Wanscher MJ, Andersen LW, Navne A, Lilleoer NB, et al. Multimodal analgesia versus traditional opiate based analgesia after cardiac surgery, a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:52. DOI: 10.1186/1749-8090-9-52.
- Navarro MA, Irigoyen MI, De Carlos V, Martínez A, Elizondo A, Indurain S, et al. Evaluación del dolor postoperatorio agudo tras cirugía cardíaca. *Enferm Intensiva*. 2011;22(4):150-9. DOI: 10.1016/j.enfi.2011.04.002.
- Keawnantawat P, Thanasilp S, Preechawong S. Translation and Validation of the Thai Version of a Modified Brief Pain Inventory: A Concise Instrument for Pain Assessment in Postoperative Cardiac Surgery. *Pain Pract*. 2017;17(6):763-73. DOI: 10.1111/papr.12524.
- Bjørnnes AK, Rustøen T, Lie I, Watt-Watson J, Leegaard M. Pain characteristics and analgesic intake before and following cardiac surgery. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2016;15(1):47-54. DOI: 10.1177/1474515114550441.
- Bignami E, Castella A, Pota V, Saglietti F, Scognamiglio A, Trumello C, et al. Perioperative pain management in cardiac surgery: a systematic review. *Minerva Anestesiologia*. 2018;84(4):488-503. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12142-5.
- Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al; Grupo Vesbpi. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(2):52-9. DOI: 10.1016/S0025-7753(03)73601-x.
- Díez-Alvarez E, Arrospide A, Mar J, Cuesta M, Martínez Mdel C, Beitia E, et al. Assessment of acute postoperative pain. *Rev Calid Asist*. 2009;24(5):215-21. DOI: 10.1016/j.cali.2008.12.001.
- González-Escalada JR, Camba A, Muriel C, Rodríguez M, Contreras D, Barutell C. Validation of the Lattinen Index for the assessment of chronic pain patients. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19(4):181-8.
- Doğan Baki E, Kavrut Ozturk N, Ayoğlu RU, Emmiler M, Karşil B, Uzel H. Effects of Parasternal Block on Acute and Chronic Pain in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;20(3):205-12. DOI: 10.1177/1089253215576756.
- Regenbogen SE, Mullan AJ, Peters N, Brooks S, Englesbe MJ, Campbell DA Jr, et al. Hospital Analgesia Practices and Patient-reported Pain After Colorectal Resection. *Ann Surg*. 2016;264(6):1044-50. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001541.
- McEvoy MD, Scott MJ, Gordon DB, Grant SA, Thacker JKM, Wu CL, et al. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on optimal analgesia within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery: part 1-from the preoperative period to PACU. *Perioper Med (Lond)*. 2017;6:8. DOI: 10.1186/s13741-017-0064-5.
- Roca J, Valero R, Gomar C. Pain locations in the postoperative period after cardiac surgery: Chronology of pain and response to treatment. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2017;64(7):391-400. DOI: 10.1016/j.redar.2017.01.002.
- Khan RS, Skapinakis P, Ahmed K, Stefanou DC, Ashrafian H, Darzi A, et al. The association between preoperative pain catastrophizing and postoperative pain intensity in cardiac surgery patients. *Pain Med*. 2012;13(6):820-7. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01386.x.
- Ruetzler K, Blome CJ, Nabecker S, Makarova N, Fischer H, Rinoesl H, et al. A randomised trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery. *J Anesth*. 2014;28(4):580-6. DOI: 10.1007/s00540-013-1770-x.
- Mota FA, Marcolan JF, Pereira MH, Milanez AM, Dallan LA, Diccini S. Comparison study of two different patient-controlled anesthesia regimens after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(1):38-44. DOI: 10.1590/S0102-76382010000100011.
- Bainbridge D, Cheng DC, Martin JE, Novick R; Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. *Can J Anaesth*. 2006;53(1):46-59. DOI: 10.1007/BF03021527.
- Nachiyunde B, Lam L. The efficacy of different modes of analgesia in postoperative pain management and early mobilization in postoperative cardiac surgical patients: A systematic review. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(4):363-70. DOI: 10.4103/aca.ACA\_186\_17.
- Peng L, Ren L, Qin P, Su M. The impact of patient-controlled analgesia on prognosis of patients receiving major abdominal surgery. *Minerva Anestesiologia*. 2016;82(8):827-38.
- Ziyaeifard M, Azarfarin R, Golzari SE. A Review of Current Analgesic Techniques in Cardiac Surgery. Is Epidural Worth it? *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(3):133-40. DOI: 10.15171/jcvtr.2014.001.
- Rovira I. Analgesia postoperatoria para cirugía cardíaca mínimamente invasiva: ¿cuál es la técnica ideal? *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2012;59(9):467-9. DOI: 10.1016/j.redar.2012.07.010.
- Jakobsen CJ. High thoracic epidural in cardiac anesthesia: a review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;19(1):38-48. DOI: 10.1177/1089253214548764.
- Joshi SS, Jagadeesh AM. Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth*. 2013;16(3):180-5. DOI: 10.4103/0971-9784.114239.
- Ruetzler K, Blome CJ, Nabecker S, Makarova N, Fischer H, Rinoesl H, et al. A randomised trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery. *J Anesth*. 2014;28(4):580-6. DOI: 10.1007/s00540-013-1770-x.
- Ho AM, Karmakar MK, Ng SK, Wan S, Ng CS, Wong RH, et al. Local anaesthetic toxicity after bilateral thoracic paravertebral block in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44(5):615-9. DOI: 10.1177/0310057X1604400502.
- Gjeilo KH, Stenseth R, Klepstad P. Risk Factors and Early Pharmacological Interventions to Prevent Chronic Postsurgical Pain Following Cardiac Surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(5):335-42. DOI: 10.1007/s40256-014-0083-2.

30. de Hoogd S, Valkenburg AJ, van Dongen EPA, Daeter EJ, van Rosmalen J, Dahan A, et al. Short- and long-term impact of remifentanil on thermal detection and pain thresholds after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(1):32-9. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000887.
31. Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Pain after cardiac surgery: A prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology.* 2006;105(4):794-800. DOI: 10.1097/00000542-200610000-00026.
32. Setälä P, Kalliomäki ML, Järvelä K, Huhtala H, Sisto T, Puolakka P. Postoperative hyperalgesia does not predict persistent post-sternotomy pain; observational study based on clinical examination. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(4):520-8. DOI: 10.1111/aas.12659.
33. de Hoogd S, Ahlers SJGM, van Dongen EPA, van de Garde EMW, Daeter EJ, Dahan A, et al. Randomized controlled trial on the influence of intraoperative remifentanil versus fentanyl on acute and chronic pain after cardiac surgery. *Pain Pract.* 2018;18:443-51. DOI: 10.1111/papr.12615.



# ***Antagonistas periféricos de los receptores opioides Mu en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides: revisión***

*Peripheral acting Mu opioid receptor antagonists in the treatment of the opioid-induced constipation: review*

A. Libran Oriol<sup>1</sup>, C. Cruz-Sequeiros<sup>2</sup>, A. Luque-Blanco<sup>2</sup> y J. Porta-Sales<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio Cuidados Paliativos. Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Soporte y Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia-Girona. España. <sup>3</sup>Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet de Llobregat. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). Facultad de Medicina y Ciencia de la Salud. Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona, España

## **ABSTRACT**

The opioid induced constipation (OIC) is an emerging clinical problems that worsen the patients' quality of life requiring opioids for their pain relief. Many drugs have been launched as *Peripheral Acting Mu Opioid Receptor Antagonists* o PAMORAs (metylnaltrexone, alvimopam and more recently naloxegol), which antagonize the peripheral effects of opioids without affecting the opioids analgesia. Metylnaltrexone and naloxegol have been licensed for the treatment of OIC, meanwhile alvimopam is approved for the recovery of postoperative ileus after major abdominal surgery. All PAMORAs have shown clinical efficacy but is a matter of debate wich should be their role in the manangement of the OIC. The available information about PAMORAs is reviewed and informed strategy on the use of these drugs is proposed.

**Key words:** Pain, PAMORA, opioid induced constipation (OIC), metylnaltrexone, alvimopam, naloxegol.

## **RESUMEN**

El estreñimiento inducido por opioides (EIO) constituye un problema clínico emergente que empeora la calidad de vida de los pacientes que requieren el uso de opioides para el manejo del dolor. Diferentes fármacos se han comercializado como antagonistas de los receptores opioides Mu periféricos, conocidos con el nombre de *Peripheral Acting Mu Opioid Receptor Antagonists* o PAMORA (metilnaltrexona, alvimopam y más recientemente naloxegol), que permiten la antagonización de los efectos periféricos de los opioides sin interferir en su efecto analgésico. Tanto metilnaltrexona como naloxegol han sido aprobados para el tratamiento del EIO, mientras que alvimopam está aprobado para la recuperación gastrointestinal después de resección intestinal con anastomosis primaria. Todos ellos han mostrado su eficacia clínica, pero es debatido el papel que han de tener en la estrategia global del manejo del EIO. Se revisa la información disponible sobre los PAMORA y se propone estrategia de uso clínico.

**Palabras clave:** Dolor, PAMORA, estreñimiento inducido por opioides (EIO), metilnaltrexona, alvimopam, naloxegol.

## INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un síntoma frecuente, descrito en diferentes enfermedades crónicas (ya sea cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal o enfermedades degenerativas neurológicas), estimándose su prevalencia entorno al 50 % [1,2], de los cuales un 20 % de los pacientes presentarán un estreñimiento severo en algún momento de la evolución de la enfermedad [3]. De hecho la descripción de su prevalencia se ve afectada ampliamente por los factores considerados en su evaluación y definición [4]. Aun en la ausencia de una definición de estreñimiento globalmente aceptada, los criterios propuestos por la *Rome Foundation* han ido ganando aceptación; así pues, los criterios ROMA III de estreñimiento combinan criterios objetivos (como la frecuencia de las deposiciones y la consistencia de las heces) junto con criterios subjetivos (como el esfuerzo defecatorio, la percepción de evacuación incompleta y la sensación de obstrucción anorectal) [5].

El estreñimiento es un síntoma multicausal, en que causas farmacológicas, metabólicas o de otra índole contribuyen a su aparición; ello se ha evidenciado en especial en pacientes con cáncer [6]. El papel del tratamiento opioide se ha reconocido como uno de los factores más importantes en la etiología del estreñimiento en pacientes oncológicos, considerándose relacionados en el 84,5 % de los casos y con una intensidad entre moderada-intensa en el 63 % [7]. El reconocimiento de la relevancia del papel de los opioides ha hecho que en los nuevos criterios ROMA IV se reconozca como entidad específica el estreñimiento inducido por opioides (EIO) [8,9], cuyos criterios diagnósticos se muestran en el Tabla I.

El estreñimiento es el síntoma quizás más evidente de todo un conjunto de alteraciones producidas por los opioides sobre el aparato digestivo, conocido como disfunción intestinal por opioides, caracterizada por el enlentecimiento en el tránsito gastrointestinal (GI), disminución en la secreción de líquidos intestinales e

**TABLA I**  
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EIO. ROMA IV (9)

|   |
|---|
| <p><b>Presencia <math>\geq</math> 2 criterios</b></p> <p>a) Esfuerzo defecatorio <math>\geq</math> 25 % de las deposiciones</p> <p>b) Heces duras o caprinas <math>\geq</math> 25 % de las deposiciones</p> <p>c) Sensación evacuación incompleta <math>\geq</math> 25 % de las deposiciones</p> <p>d) Sensación de obstrucción/bloqueo ano rectal <math>\geq</math> 25 % de las deposiciones</p> <p>e) Maniobras manuales <math>\geq</math> 25 % de las deposiciones</p> <p>f) <math>&lt;</math> 3 defecaciones por semana</p> <p>Raramente deposiciones blandas/líquidas sin laxantes</p> <p><b>Inicio, cambio o incremento en el tratamiento opioide</b></p> |
|---|

incremento del tono esfinteriano [10-12] (Tabla II). El tratamiento habitual del EIO está basado en el uso de laxantes, siendo habitual y más efectivo la combinación de laxantes, frecuentemente osmóticos y estimulantes [13,14], pero su acción es meramente sintomática y no incide en otros síntomas y problemas resultantes de la acción de los opioides sobre el tracto GI.

Desde hace algunos años se dispone de fármacos denominados antagonistas periféricos de los receptores opioides Mu (*Peripheral Acting Mu Opioid Receptor Antagonists*), o PAMORA, que permiten la antagonización de los efectos periféricos de los opioides sin interferir en su efecto analgésico. El presente trabajo pretende revisar la información disponible sobre el uso de los PAMORA y su papel en el tratamiento del EIO.

## ANTAGONISTAS PERIFÉRICOS DE LOS RECEPTORES MU OPIOIDES O PAMORAS

En la actualidad se hallan comercializados tres PAMORA: metilnaltrexona, alvimopan y naloxegol. La combinación comercializada de oxycodona-naloxona basa su mecanismo de acción y eficacia en la baja biodisponibilidad de la naloxona por vía oral [15], lo cual permite una antagonización periférica de los receptores opioides Mu, sin afectar la analgesia central mientras no se superen los 40 mg de naloxona al día. Se ha comunicado la administración de dosis superiores y posible afectación de la analgesia [16]; por tanto, la combinación oxycodona-naloxona no se ha de considerar PAMORA, si no un antagonista de los receptores opioides con absorción sistémica limitada [17].

Respecto a la combinación buprenorfina-naloxona utilizada en el tratamiento de deshabituación de la adicción opioide [18], existen comunicaciones respecto a su beneficio en el alivio del dolor en pacientes con dolor y adicción [19,20], y un potencial beneficio en el EIO [21].

## Metilnaltrexona

El bromuro de metilnaltrexona (MTNX) es una amina cuaternaria que se forma de la N-metilación de la naltrexona; la carga positiva del grupo amonio incrementa su polaridad y reduce su liposolubilidad, disminuyendo su paso a través de la barrera hematoencefálica, y actúa como antagonista periférico de los receptores Mu, reduciendo el tiempo de tránsito oral-cecal sin revertir la analgesia [22].

## Farmacocinética

La metilnaltrexona por vía subcutánea se absorbe rápidamente, observándose su concentración máxima (C<sub>máx</sub>) a los 30 minutos, siendo su biodisponibilidad subcutánea del 82 %. Tras la administración tanto a dosis única como repetida de 0,3 mg/kg/i.v., tiene una vida media de eliminación de  $\approx$ 2,5 horas [23]. Solo un 10 % se metaboliza por glucuronidación en el hígado y no hay interferencia con el sistema del citocromo P450 [24]. El 50 % se elimina inalterada por vía renal y un 40 % por las heces [24]. En pacientes con un

**TABLA II**  
**SÍNTOMAS Y MECANISMOS SUBYACENTES EN LA DISFUNCIÓN INTESTINAL INDUCIDA POR OPIOIDES (10)**

| <i>Mecanismos</i>   | <i>Síntomas</i>  |
|---|--|
| - Disminución de la producción de saliva  | - Xerostomía   |
| - Dismotilidad del esfínter esofágico inferior  | - Reflujo gastroesofágico (raramente disfagia)                                     |
| - Disminución de la secreción gástrica, vaciamiento y motilidad   | - Retraso en la absorción de fármacos, malestar epigástrico                        |
| - Alteración de la secreción y absorción de líquidos  | - Estreñimiento  |
| - Alteración de la motilidad intestinal, aumento del tono intestinal en el intestino delgado y músculos circulares del intestino grueso y disfunción esfinteriana | - Esfuerzo defecatorio, evacuación incompleta, distensión abdominal, estreñimiento |
| - Aumento de las amplitudes de las contracciones no propulsivas segmentarias del intestino  | - Retortijones, estasis del contenido intestinal y heces duras                     |
| - Constricción del esfínter de Oddi   | - Cólico biliar, malestar epigástrico y dolor                                      |
| - Aumento del tono del esfínter anal y alteración del reflejo de relajación durante la distensión rectal  | - Alteración en la evacuación  |
| - Disminución de las secreciones intestinales, pancreática y biliar   | - Heces duras  |
| - Alteración de la motilidad intestinal, aumento de la fermentación y meteorismo, y hiperalgesia inducida por opioides  | - Dolor abdominal crónico  |
| - Efectos centrales de los opioides   | - Náuseas, vómitos y anorexia  |

aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se recomienda una reducción de la dosis de un 50 %. No se recomienda su uso en insuficiencia renal terminal/diálisis ni en insuficiencia hepática severa. La edad no parece tener un efecto significativo en la farmacocinética de MTNX [25]. Zacny y cols. [26], en un estudio aleatorizado, cruzado doble ciego y placebo controlado en 29 voluntarios sanos, observaron que MTNX a dosis de 0,45 mg/kg (aproximadamente el doble de la dosis terapéutica habitual) administrados por vía subcutánea presentaban miosis, lo que sugiere cierto grado de acción central.

### **Estudios clínicos**

Portenoy y cols. [27], en un estudio fase II en que se compararon dosis de MNTX de 1, 5, 12,5 y 20 mg subcutánea a días alternos, en pacientes con cáncer o SIDA avanzado, se mostró benefició en la laxación para dosis  $\geq 5$  mg sin que se viese comprometida la analgesia. Así pues, para una población de peso medio de 64 kg, la dosis de MTNX se situaría entre 0,08 y 0,20 mg/kg. Mori y cols. [28], en un estudio fase II de un solo brazo y no controlado, evaluaron 12 pacientes con cáncer y supervivencia esperada  $> 3$  meses; el 83,3 % de los pacientes tuvieron una deposición espontánea dentro de las primeras 48 h tras la administración de MTNX, con mejoría adicional de la consistencia de las heces. En otro estudio fase II, placebo controlado, en pacientes con EIO agudo tras cirugía ortopédica en tratamiento con opioides, se observó que el 38,9 % de los pacientes

en el brazo de MTNX tenían una deposición espontánea dentro de las 4 h tras administración, frente al 6,7 % del grupo placebo ( $p = 0,046$ ) [29].

Thomas y cols. [30] realizaron un estudio fase III multicéntrico, randomizado, doble ciego y placebo controlado. Fueron aleatorizados 133 pacientes: MTNX 0,15 mg/kg a días alternos vs. placebo. Los dos objetivos principales fueron la deposición dentro de las primeras 4 horas tras la primera administración de MTNX y la deposición dentro de las primeras horas tras la segunda o dosis sucesivas de MTNX. Para ambos objetivos el grupo de MTNX se mostró más eficaz que placebo. El 48 vs. 15 % ( $p < 0,0001$ ) de los pacientes presentaron una deposición dentro de las primeras 4 h tras la primera administración de MTNX y placebo, respectivamente. Para las siguientes dosis, en el grupo de MTNX, el 52 % de los pacientes presentaron deposiciones dentro de las primeras 4 h, mientras que con placebo fue el 8 % ( $p < 0,0001$ ). En el grupo de MTNX mejoró también la consistencia de las heces y el esfuerzo defecatorio. Similares resultados se obtuvieron en un estudio fase III [31] aleatorizado, doble ciego y placebo controlado que incluyó 460 pacientes con dolor no oncológico. Los pacientes fueron aleatorizados en tres ramas: placebo, MTNX 12 mg/s.c./24 h y MTNX 12 mg/s.c./48 h; el porcentaje de pacientes con deposiciones dentro de las 4 h posteriores a la primera dosis fueron: 9,9 %, 33,3 % y 35,1 %, ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Asimismo, mejoró la consistencia de las heces y el esfuerzo defecatorio en los brazos de MNTX. Otro estudio fase III, placebo controlado [32], evaluó 154 pacientes con enfermedad avanzada, a los que se administró una sola dosis

subcutánea de MTNX (0,15 mg/kg o 0,3 mg/kg) o placebo; el 62 % y el 58 % de los pacientes tuvieron una deposición espontánea dentro de las primeras 4 h respectivamente, mientras que en el grupo placebo fue un 14 % ( $p < 0,0001$ , para cada dosis vs. placebo). El 50 % de los respondedores a MTNX defecaron en los primeros 30 minutos tras su administración. El uso de MTNX también ha sido evaluado en dos estudios fase III [33] multicéntricos, doble ciego, placebo controlados, que incluyeron 1048 pacientes, en la recuperación del íleo posquirúrgico tras resección intestinal, sin que se pudiese observar diferencias entre el grupo de MTNX y placebo en un acortamiento en el tiempo entre la cirugía y la primera deposición, ni reducción de la estancia hospitalaria. En ninguno de los estudios anteriores se observaron modificaciones en la analgesia y los efectos secundarios fueron leves, siendo los más frecuentes: dolor abdominal, diarrea y náuseas, y vómitos. Un reciente metanálisis [34] que analiza 6 ensayos clínicos aleatorizados MTNX vs. placebo y que incluyen 1239 pacientes, de los cuales el 48,3 % recibieron MTNX, muestra un significativo ( $p < 0,0001$ ) incremento de las deposiciones espontáneas respecto placebo, tanto para dosis de 15 mg/kg como 30 mg/kg por vía subcutánea y a días alternos, así como su seguridad y no afectación de la analgesia. La eficacia y seguridad de MTNX se evaluó en un estudio [35] abierto de 10 semanas en el que se administraron a días alternos 8 o 12 mg de MTNX para un peso de entre 38 y  $< 62$  kg y  $\geq 62$  kg, respectivamente. Se incluyeron 149 pacientes con una dosis media equivalente de morfina oral de 157 mg/d; el 38,3 % con MTNX 8 mg y el 61,7 % tratados con MTNX 12 mg, observándose un promedio de deposiciones semanales de 2,2 y 3,1, respectivamente. Los principales efectos secundarios observados fueron similares a los observados en otros estudios: dolor abdominal (26,8 %), diarrea (16,1 %) y náuseas (14,1 %).

### Alvimopan

Alvimopan (ALVP) (trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina) es un antagonista competitivo del receptor opioide  $\mu$ , sin actividad significativa sobre los receptores opioide delta y kappa, y baja afinidad para receptores no opioide (adenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y peptidérgicos) disociándose lentamente de la mayoría de los ligandos; adicionalmente su afinidad con los receptores opioide  $\mu$  es mayor que la MTNX y naloxona [36]. Su paso a través de la barrera hematoencefálica se ve limitado debido a su gran tamaño molecular (peso molecular 424,53 g/mol), forma y elevada polaridad [37]. Actualmente está aprobado en el tratamiento del íleo postoperatorio después de una resección parcial del intestino grueso o del intestino delgado con anastomosis primaria, en aquellos pacientes con analgesia postoperatoria con opioides [38].

### Farmacocinética

ALVP tiene una biodisponibilidad del ~6 % [38]; en pacientes no quirúrgicos el alimento disminuye un

54 % la biodisponibilidad, mientras que en pacientes quirúrgicos esta se reduce un 80 % [39]. Alcanza su concentración máxima ( $C_{\max}$ ) tras 2 horas de la administración de una dosis vía oral. Con su administración 2 veces al día durante 5 días se alcanza una media de  $C_{\max}$  de 10,98 ng/ml. Su unión a proteínas (70-80 %) plasmáticas es independiente de su concentración [38]. ALVP es metabolizado por la flora intestinal y su metabolito activo (ADL 08-0011) se absorbe sistémicamente sin que se haya podido demostrar relevancia clínica respecto a la acción de ALVP y sin aporte clínicamente significativo al efecto del fármaco [38]. La eliminación de ALVP es principalmente por la vía biliar (~65 %) y secundariamente tiene un 35 % de excreción renal. La vida media de eliminación de ALVP es de 10 a 17 horas, mientras que la del metabolito intestinal es de 10 a 18 horas. La farmacocinética de ALVP no varía con el peso, el género, índice de masa corporal, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, función renal, antibioterapia, antiácidos o inhibidores de la P-Glicoproteína (amiodarona, diltiazem, ciclosporina, itraconazol, quinina, quinidina, espironolactona o verapamilo) [39]; por otra parte, la farmacocinética de su metabolito ADL 08-0011 sí se ve afectada por el uso de antibióticos orales, raza, enfermedad intestinal inflamatoria, antiácidos, aunque con escasa relevancia clínica [39].

### Estudios clínicos

En un estudio fase II aleatorizado, doble ciego, cruzado y placebo controlado en 14 voluntarios sanos en que se administró morfina (0,05 mg/kg/EV), ALVP (4 mg) y placebo; el tránsito GI se prolongó por la morfina de 69 a 103 minutos, lo cual fue prevenido por ALVP ( $p = 0,005$ ) [37]. En el mismo estudio [37], pero con diseño paralelo, se evaluó el efecto de ALVP sobre la analgesia (morfina 0,15 mg/kg/i.v.) en 45 pacientes sometidos a exodoncia del tercer molar, observándose que la analgesia y la contracción pupilar no se afectaban con ALVP ( $p < 0,002$ ). En otro estudio fase II con 79 pacientes sometidos a colectomía parcial, histerectomía o resección intestinal, se valoró la eficacia de ALVP en acelerar la recuperación GI; se objetivó en el brazo de ALVP una reducción del tiempo para la primera flatulencia 70 vs. 49 h ( $p = 0,01$ ) y primera deposición 91 vs. 68 h ( $p = 0,03$ ). Asimismo, se redujo el tiempo medio para el alta de 91 h a 68 h ( $p = 0,03$ ) [40].

### Íleo post-operatorio

Wolf y cols. [41] en un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y placebo controlado, analizó por intención de tratar (ITT) 469 pacientes sometidos a resección intestinal o histerectomía total que se aleatorizaron para ALVP 6 mg, 12 mg o placebo administrados hasta dos horas antes de la cirugía y postintervención cada 12 h hasta el alta, y como máximo 7 días. El tiempo medio de recuperación GI se aceleró 15 h para ALVP 6 mg ( $p < 0,05$ ) y 22 h para ALVP 12 mg ( $p < 0,001$ ) respecto a placebo, y se redujo el tiempo medio de alta hospitalaria frente placebo (146

h) para la dosis de ALVP 6 mg (133 h) y 12 mg (126 h) ( $p = 0,003$ ). Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas (54,5 %), vómitos (19,9 %) e hipotensión (13,6 %). Similares resultados se obtuvieron en un estudio fase III, que evaluó 451 pacientes, con la excepción que la recuperación de la función GI no fue significativa para ALVP 12 mg ( $p = 0,059$ ) [42], mientras que otro estudio de igual diseño que enroló 615 pacientes mostró eficacia para ALVP 12 mg, pero no para ALVP 6 mg [43] y el estudio de Büchler y cols. [44] (911 pacientes) no mostró eficacia para ninguna de ambas dosis. En un análisis de tres estudios fase III [41-43] mostró una reducción de complicaciones relacionadas con el íleo postoperatorio (uso de SNG, fugas de la anastomosis, náuseas y vómitos, y distensión abdominal) en el brazo de ALVP 12 mg respecto a placebo [45]. Herzog y cols. [46], en un estudio fase III, de igual diseño que los anteriores, en 519 pacientes en que se practicó histerectomía total mostraron beneficio de ALVP 12 mg frente placebo en la recuperación GI.

### **Estreñimiento inducido por opioides**

Webster y cols. [47] investigaron la eficacia y seguridad de ALVP en 522 pacientes con dolor no oncológico y EIO en un estudio fase IIb doble ciego de 6 semanas de duración postaleatorización en cuatro ramas ALVP 0,5 mg/12 h, 1 mg/24 h, 1 mg/12 h y placebo. Los criterios de inclusión fueron: < 3 deposiciones espontáneas semanales y al menos uno de los siguientes síntomas en  $\geq 25$  % de las deposiciones: sensación de evacuación incompleta, esfuerzo defecatorio o heces duras o caprinas. El objetivo primario fue el cambio en el número de deposiciones espontáneas semanales durante las tres primeras semanas de las seis. Las tres dosificaciones de ALVP incrementaron de forma significativa la media de deposiciones espontáneas respecto a placebo ( $p \leq 0,01$ ). La media de pacientes con  $\geq 3$  deposiciones espontáneas semanales para las 6 semanas de seguimiento fueron para placebo (14 %), 0,5 mg/12 h (38,8 %), 1 mg/24 h (39,5 %), 1 mg/12 h (42,1 %). Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron dolor abdominal (17-28 %), diarrea (7-14 %) y náuseas (7-10 %). Tres pacientes presentaron problemas cardíacos en el brazo ALVP 1 mg/24 h, que aunque no se relacionaron con ALVP, condujo a la FDA a limitar ALVP a uso hospitalario y para periodos cortos (15 dosis) y se contraindica en pacientes con más de una semana de tratamiento opioide [48]. Similares resultados de eficacia se obtuvieron en otro estudio fase III que evaluó la respuesta en 518 pacientes aleatorizados en tres brazos: ALVP 0,5 mg/24 h, ALVP 0,5 mg/12 h o placebo durante 12 semanas, aunque el programa de desarrollo de ALVP para EIO ya había sido suspendido. Irving y cols. [49] en un estudio fase III placebo controlado en 485 pacientes con dolor no oncológico e EIO se aleatorizaron a recibir ALVP 0,5 mg/24 h, 0,5 mg/12 h o placebo durante 12 semanas. El objetivo principal era la proporción de pacientes respondedores ( $\geq 3$  deposiciones semanales espontáneas y un incremento promedio  $\geq 1$  de deposiciones semanales espontáneas respecto al inicio del estudio). La proporción de pacientes respondedores no fue significativa respecto placebo

para ninguna de las dosis ensayadas (ALVP 0,5 mg/24 h;  $p = 0,259$  y ALVP 0,5 mg/12 h;  $p = 0,214$ ). Los efectos adversos más frecuentes fueron los observados en estudios previos.

### **Naloxegol**

Naloxegol (NLXG) es un conjugado polienglicol (PEGilado) del naloxol, el cual es, asimismo, un derivado de la naloxona. NLXG posee una estructura basada en un anillo morfinano, que comparte con la metilnaltrexona, pero diferente del alvimopan [38], con un peso molecular de 637,7 g/mol. La PEGilación disminuye el primer paso hepático de NLXG y limita la penetración en el sistema nervioso central mediante la reducción de la permeabilidad pasiva de la barrera hematoencefálica. Actualmente está aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y la US Food and Drug Administration (FDA) en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides [11].

### **Farmacodinámica**

NLXG es un antagonista neutro de los receptores opioides, es decir, carece de actividad intrínseca y, por lo tanto, no da ninguna respuesta en ausencia del agonista, en este caso un opioide. Respecto a naloxona se ha mostrado 33 veces menos potente en la antagonización de la morfina en el tracto GI y es 49 veces menos potente en antagonizar la analgesia producida por la morfina [11]. Asimismo, NLXG ha mostrado una recaptación cerebral 15 veces inferior que naloxona [11]. Respecto a metilnaltrexona, como antagonista opioide ha mostrado 3 veces mayor afinidad por los receptores opioides Mu humanos y 9,4 veces en los receptores opioides Delta humanos; para los receptores Kappa murinos no se hallaron diferencias significativas [11].

### **Farmacocinética**

En voluntarios sanos NLXG 25 mg [50] se absorbe rápidamente por vía oral ( $\sim 15'$ ) alcanzando una  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática de 51 ng/ml en una mediana de tiempo de 1,74 horas (rango 0,25-3,02), con un segundo pico  $\sim 4$  horas, atribuible a recirculación enterohepática. Su biodisponibilidad es  $\sim 62$  %, incrementándose cerca de un 45 % cuando se administra junto a alimentos, lo cual hace recomendable su administración en ayunas [51]. Por otra parte, cuando los comprimidos son triturados y disueltos para su administración por vía oral o por SNG, la biodisponibilidad de NLXG no se ve afectada [52]. Su unión a proteínas plasmáticas es de un 4,2 %. La vida media de eliminación es de 7,88 horas. Se metaboliza rápidamente a través del citocromo P450 (CYP3A4/5) vía demetilación, oxidación, deaquilación y acortamiento de la cadena de polietilenglicol; ello se ha mostrado relevante, ya que fármacos que inhiben el CYP3A4/5 incrementan sustancialmente los niveles plasmáticos de NLXG [53], y aquellos que inducen la acción enzimática, como la rifampicina, los disminuyen marcadamente [53]. La administración concomitante

de un inhibidor débil CYP3A4 y potente de la P-glicoproteína, como la quinidina, no ha mostrado un incremento significativo en atravesar la barrera hematoencefálica por parte de NLXG [54-55]. La administración de morfina y NLXG conjuntamente no alteraron las propiedades farmacocinéticas de ambos fármacos [54-55]. Se han determinado seis metabolitos siendo el carboxi-metil-PEG4-Naloxol el más abundante (9,5 %). La eliminación es esencialmente fecal, eliminándose inalterado un 16 % en heces y un 5,9 % por orina [50].

La administración de NLXG 25 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y severa (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tiene un escaso impacto en la farmacocinética del fármaco, pero a tenor de que la insuficiencia renal puede conllevar una disminución del metabolismo hepático e intestinal y un incremento de la excreción biliar con incremento de la biodisponibilidad de NLXG, se recomienda reducir su dosis un 50 % [56]. Respecto a los pacientes con afectación hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), la farmacocinética de NLXG no se afecta significativamente, por lo que no se requiere ajuste de la dosis [57].

Respecto a la edad, aunque no parece tener un efecto significativo en la farmacocinética de NLXG, se dispone de información de que en pacientes ancianos (edad mediana 72 años) la exposición a NLXG en fase de equilibrio se incrementó un 54 %, por lo es recomendable precaución en la administración repetida [58]. La farmacocinética de NLXG no se ve afectada por el sexo, la raza, el peso corporal o el índice de masa corporal [58].

### Estudios clínicos

En un estudio fase IIb [59] multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado y de escalada de dosis (NLXG 5 mg, 25 mg y 50 mg), incluyó 207 pacientes adultos tratados con opioide, tanto para dolor oncológico como no oncológico, y con una dosis estable de equivalente de morfina oral diaria entre 30 a 1000 mg en las dos semanas previas al screening, que presentasen síntomas de estreñimiento inducido por opioides (< 3 deposiciones espontáneas semanales y al menos uno de los siguientes síntomas: heces duras, esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta, sensación de obstrucción anorectal) y que aceptasen abandonar el tratamiento laxante durante el ensayo. Los pacientes fueron estratificados respecto a la dosis equivalente de morfina oral diaria: baja (30-100 mg) y alta (> 100-1000 mg). El objetivo principal de eficacia fue la media en el cambio de deposiciones espontáneas semanales entre la basal (antes de la inclusión) y las dos semanas de tratamiento. Los pacientes permanecieron en la fase de aleatorización 4 semanas. En el caso de que no hubiese deposiciones en 72 h, se permitía usar bisacodilo de rescate. Tanto los pacientes con dosis de 25 mg ( $p = 0,002$ ) y 50 mg ( $p = 0,0001$ ) obtuvieron un cambio significativo en el objetivo principal, comparados con placebo. Asimismo, durante las 4 semanas de aleatorización, la mediana de cambio respecto al basal se mantuvo significativa para 25 y 50 mg,  $p = 0,0022$  y  $p < 0,0001$ , respectivamente. Los resultados fueron iguales de consistentes

para ambos estratos de dosis de opioide. La mediana de tiempo para la primera deposición espontánea fue de 6,6 h para 25 mg y 2,9 h para 50 mg. En cuanto a la seguridad, hay que destacar que la incidencia de efectos adversos en los pacientes con NLXG 50 mg fue superior que placebo, mientras que en el grupo de 25 mg la incidencia de efectos adversos fue similar a placebo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor abdominal, diarrea y náuseas. Durante el estudio no se observaron variaciones significativas respecto a los requerimientos analgésicos, tampoco se observaron síntomas de privación de opioide. Para la dosis de NLXG de 5 mg no se observó beneficio ni efectos adversos diferentes a placebo. En definitiva, teniendo en cuenta la eficacia y seguridad la administración de NLXG 25 mg una vez al día se consideró la dosificación y posología adecuada para futuros estudios fase III.

Chey y cols. [60] publicaron dos estudios fase III paralelos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlado por placebo para establecer la eficacia y seguridad de NLXG. Se incluyeron 1352 pacientes adultos ambulatorios (18 a 84 años) en tratamiento con opioides por dolor no oncológico con una dosis estable de equivalente de morfina oral diaria entre 30 a 1000 mg y que presentaran síntomas de estreñimiento inducido por opioides (< 3 deposiciones espontáneas semanales o al menos uno de los siguientes síntomas en el 25 % de las deposiciones en las 4 semanas previas al screening: heces duras, esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta, sensación de obstrucción anorectal). Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 en tres brazos: NLXG 12,5 mg/d, 25 mg/d, y placebo, 1 dosis diaria durante 12 semanas por ITT. Durante el estudio no se permitió el uso de laxantes, permitiéndose bisacodilo 10-15 mg y, si fuese preciso, un enema cuando no hubo deposiciones  $\geq 72$  h. El objetivo principal fue la tasa de respuesta durante las 12 semanas de tratamiento; entendiendo como respuesta la existencia de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana y un incremento  $\geq 1$  deposición respecto a las deposiciones en el momento de la inclusión, en  $\geq 9$  de las semanas de las 12 del estudio y  $\geq 3$  semanas de las últimas 4 semanas del periodo de tratamiento.

Respecto a los pacientes, más del 50 % estaban en tratamiento con opioides por dolor lumbar, con una media de tratamiento superior a 3 años. El 71 % de los pacientes tomaban laxantes en las 2 semanas previas a su inclusión; alrededor de un 67 % utilizaba un tipo de laxante, y sobre un 30 % dos tipos de laxantes, habitualmente ablandadores y estimulantes.

Respecto placebo, en uno de los estudios el objetivo se alcanzó tanto para las dosis de naloxegol 12,5 mg ( $p = 0,02$ ) y 25 mg ( $p = 0,001$ ), con tasas de respuestas estadísticamente significativas del 11,5 % y 15 %, respectivamente; mientras que en el otro estudio el objetivo solo se alcanzó con la dosis de 25 mg ( $p = 0,02$ ) con una tasa de respuesta del 10,3 % [95 % CI: 1,7 a 18,9]. Adicionalmente, se observó una mejoría considerable en el esfuerzo defecatorio, consistencia de las heces y la frecuencia de las deposiciones, especialmente con NLXG 25 mg respecto placebo. Asimismo, la proporción de pacientes que requirieron durante el estudio laxantes de rescate fue 72 %, 63,4 % y 54,7 % para placebo, NLXG 12,5 mg y 25 mg, respectivamente. La mediana de tiempo en aparecer la primera deposición

espontánea fue de 5,9 h y 12 h en los grupos de 25 mg. En cuanto a la seguridad, los pacientes estuvieron tomando NLXG ~ 90 % de los días de estudio. Los efectos secundarios fueron leves y ocurrieron con mayor frecuencia en los grupos de 25 mg; especialmente dolor abdominal (12,6-19 %), diarrea (9,1-9,3 %), náuseas (7,5-8,6 %), flatulencia (5,6-6 %) y vómitos (2,8-6 %). En ambos estudios, el 10,3 % presentaron efectos adversos que condujeron a la discontinuación del fármaco. La dosis media de opioide se mantuvo estable a lo largo del periodo de estudio solo 5 pacientes presentaron algún síntoma de privación opioide.

NLXG se intentó estudiar en pacientes oncológicos [61] con EIO pero el reclutamiento tras 10 meses fue del 4 % de la población planificada (14 de 336). Los investigadores adujeron diferentes causas para el bajo reclutamiento como la priorización de otras investigaciones y que el protocolo era demasiado restrictivo o inconsistente con el manejo habitual de los pacientes con cáncer, como la estabilidad de la dosis de opioides durante 4 semanas.

La seguridad y tolerancia de NLXG a largo plazo se estudió en un estudio fase III paralelo, multicéntrico, abierto, aleatorizado de 52 semanas de duración [62]. Se aleatorizaron un total de 844 pacientes, 84 de los anteriores estudios fase III, y 760 como nuevos pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que los descritos previamente para los estudios fase III. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 (NLXG 25 mg/día: tratamiento habitual con laxantes). Las características demográficas de ambos grupos fueron similares, así como las causas de dolor, siendo el 87,4 % de origen musculoesquelético, especialmente el dolor de espalda (52,9 %). Respecto al tipo de opioide y proporción de pacientes que los utilizaban en ambos grupos tampoco había diferencias sustanciales, siendo los analgésicos más usados: hidrocodona + paracetamol (32,3 %), morfina (27,9 %), oxycodona (25 %), oxycodona + paracetamol (18,9 %) y tramadol (13,6 %). Las dosis medias de morfina oral equivalente diaria fueron de 151,5 mg y 136,7 mg, para los grupos de NLXG y laxantes, respectivamente. El tiempo previo de tratamiento medio con opioides fue ~ 4 años en ambos grupos. Adicionalmente, el 98,3 % tomaban otros medicamentos: benzodiacepinas (41,4 %), antidepresivos (31,1 %) y estatinas (30,5 %), entre los más frecuentes. Los pacientes estuvieron tomando NLXG el 73,6 % de los días de estudio y el tratamiento con laxantes el 81,3 %. El 73 % de los pacientes con laxantes no los modificaron durante el estudio. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, aunque más frecuentes en el grupo de NLXG frente al grupo de laxantes: dolor abdominal (17,8 % vs. 3,3 %), diarrea (12,9 % vs. 5,9%) y náuseas (9,4 % vs. 4,1 %), lo cual se interpretó como esperable a tenor del mecanismo de acción de NLXG. Respecto a otros efectos adversos de especial interés como accidentales cardiovasculares (2 pacientes), hipotensión (10), hipertensión (33), Gles (6), perforación intestinal (0), privación opioide (3), todos repartidos de forma similar en ambos brazos del estudio y ninguno atribuible a los fármacos utilizados. Tanto las puntuaciones para el dolor como las dosis de opioides se mantuvieron estables a lo largo del estudio. Finalmente, completaron el estudio en el brazo de NLXG 327 pacientes y 189 en el de tratamiento con laxan-

tes; descontinuo el tratamiento 207 (36,7 %) y 81 (28,8 %), respectivamente. Los resultados muestran que NLXG a 25 mg/día es seguro y bien tolerado sin interferir la analgesia por opioides.

## DISCUSIÓN

Los PAMORA anteriormente descritos han mostrado eficacia en el tratamiento del EIO frente placebo y en distintas poblaciones de pacientes, y en el caso de NLXG frente a laxantes [62]. MTNX se estudió y aprobó para pacientes con dolor oncológico u otras enfermedades en fases avanzadas [30-34], mientras que ALVP [41-46] y NLXG [60,62] lo han sido para pacientes no oncológicos, aunque en la ficha técnica de NLXG es aceptado su uso en pacientes oncológicos. Recientemente ha sido aprobado por la AEMPS la naldemedina como nuevo y prometedor PAMORA en la indicación de EIO [63], aunque no se haya comercializado todavía en España. Con relación a la eficacia de los distintos PAMORA, cada uno ha mostrado ser significativamente más efectivo frente placebo, pero no se disponen de estudios que los comparen entre sí. Una comparación indirecta tampoco es posible, ya que los parámetros de respuesta para los tres fármacos son diferentes: para MTNX la deposición espontánea está dentro de las primeras 4 h tras administración, mientras que para NLXG es la existencia de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana, lo cual se adapta más a los criterios de EIO de ROMA IV [9,64]. En el caso de ALVP el objetivo primario es la recuperación de la función GI tras cirugía, y los estudios para su desarrollo como tratamiento de EIO por vía oral, con iguales criterios de respuesta a los de los estudios de NLXG, fueron suspendidos por el riesgo cardiaco [48]. En cuanto a los efectos secundarios, el perfil de seguridad es similar para los síntomas más prevalentes: dolor abdominal, diarreas, náuseas/vómitos, no tanto para el riesgo cardiaco con ALVP, ya comentado. Adicionalmente, deben tenerse en cuenta las potenciales interacciones de NLXG con los fármacos que comparten la vía del CP450 [53], así como el uso de NLXG [56] y MTNX [24,25] en la insuficiencia renal (Tabla III).

Solo una proporción de pacientes con EIO no respondieron a la administración de PAMORA en los diferentes estudios y precisaron laxantes de rescate; lo anterior sugiere que los mecanismos fisiopatológicos del estreñimiento, aun en presencia de opioides, son más complejos y que otras causas (como los fármacos con acción anticolinérgica [13] o disfunción intestinal relacionada con el uso de quimioterápicos [65]) deben ser tenidas en cuenta. Por lo tanto, aunque los PAMORA constituyen un abordaje etiopatogénico del EIO, ello no obvia el uso de laxantes y pone en cuestión si laxantes y PAMORA deben usarse de forma concomitante, o si bien los PAMORA se deben usar como rescate en pacientes que no responden a los laxantes [66]. El uso de laxantes se ha propuesto como primera línea en el estreñimiento en pacientes con enfermedades avanzadas [6], limitando el uso de PAMORA en los casos refractarios; por otra parte se ha recomendado el uso de PAMORA en aquellos pacientes con un Bowel Functional Index (BFI)  $\geq 30$  [67]. El BFI ha sido validado para el diagnóstico del EIO [68,69] (Tabla IV).

**TABLA III**  
**ASPECTOS RELACIONADOS CON EL USO DE METILNALTREXONA, ALVIMOPAN Y NALOXEGOL**

|                    | <i>Metilnaltrexona</i>   | <i>Alvimopan</i>  | <i>Naloxegol</i>   |
|--------------------|--|---|--|
| Indicación         | EIO enfermedades avanzadas (cáncer)  | Acelerar tránsito GI Post-resección intestinal con anastomosis primaria   | EIO en pacientes no oncológicos y oncológicos  |
| Posología          | 38-62 kg 8 mg<br>62-114 kg 12 mg   | 12 mg 30' antes de la cirugía +<br>12 mg/12 h durante < 7 días<br>Uso hospitalario  | 12,5 mg o 25 mg<br>Una vez al día y en ayunas  |
| Administración     | s.c., cada 48 h o cuando se precise  | v.o.  | v.o.   |
| Precauciones       | FG < 30 ml/min:<br>0,075 mg/kg<br>No precisa ajuste en insuficiencia hepática ni en ancianos | No ajuste de dosis en insuficiencia renal leve  | FG < 60 ml/min: reducir dosis un 50 %<br>No precisa ajuste en inf. hepática<br>Ajustar en pacientes ancianos |
| Contraindicaciones | Obstrucción GI<br>Perforación y lesiones en tracto GI  | Inf. renal o hepática severa<br>Opioides > 7 días previos a su administración > 3 dosis opioides en los 7 días previos a su administración<br>Cirugía por oclusión intestinal | Riesgo elevado o oclusión intestinal<br>Inhibidores potentes de la CYP3A4                                    |
| Efectos adversos   | Dolor abdominal<br>Flatulencia<br>Náuseas<br>Diarrea<br>Mareo                                | Anemia<br>Dispepsia<br>Hipocaliemia<br>Dolor lumbar<br>Retención orina<br>Estreñimiento<br>Flatulencia  | Dolor abdominal<br>Diarrea<br>Náuseas<br>Flatulencia<br>Vómitos<br>Cefalea                                   |
| Interacciones      | No clínicamente relevantes   | No clínicamente relevantes  | Inhibidores potentes de la CYP3A4  |

EIO: estreñimiento inducido por opioides. FG: filtrado glomerular.

A parte del EIO, se ha hipotetizado sobre el uso de PAMORA en el prurito secundario al uso de opioides [70], o en el caso de colestasis [71]; en este sentido se ha comunicado alivio del prurito en colestasis en pacientes con cáncer avanzado con MTNX [72], pero no en el prurito asociado a la administración de opioides espinales [73,74]. Este puede parecer un aspecto marginal por su frecuencia, pero merece ser estudiado, especialmente el prurito asociado a colestasis en pacientes con cáncer avanzado.

A tenor de la información disponible, parece adecuado considerar que una aproximación al paciente en tratamiento opioide (Figura 1) deba continuar considerándose el tratamiento laxante como primera opción, teniendo en cuenta que la combinación de laxantes osmóticos y estimulantes suele ser más efectiva que el laxante único [75]. Si a pesar del tratamiento laxante el paciente cumple los criterios de EIO ROMA IV y el BMI es > 30, el uso de PAMORA debería ser el siguiente paso lógico. En cualquier caso, la comprobación de un limitado efecto de los laxantes no debería demorar la indicación de una PAMORA, aunque posiblemente sea más realista y acorde con la clínica iniciar PAMO-

RA y laxantes de forma concomitante reduciendo las dosis de estos últimos y ajustando las dosis de laxantes según la respuesta del paciente. Todo ello siempre debería sustentarse en una adecuada información de unas expectativas realistas, tanto al propio paciente como a la familia.

Todos los PAMORA descritos anteriormente han sido aprobados por la European Medicines Agency (EMA) y la US Food and Drug Administration (FDA) en el tratamiento del EIO; en el caso particular de ALVP solo para acelerar el tiempo de recuperación GI después de resección intestinal con anastomosis primaria. En España la MTNX se comercializó desde julio 2009 a septiembre 2012, y ALVP no se haya disponible. En la actualidad en España solo se halla disponible NLXG en comprimidos de 12,5 y 25 mg.

## CONCLUSIONES

Parece perentorio un mejor diagnóstico del EIO en el contexto clínico, en que sin duda el uso de instrumentos validados como el BFI y criterios como ROMA IV pueden

**TABLA IV**  
**BOWEL FUNCTION INDEX (67)**

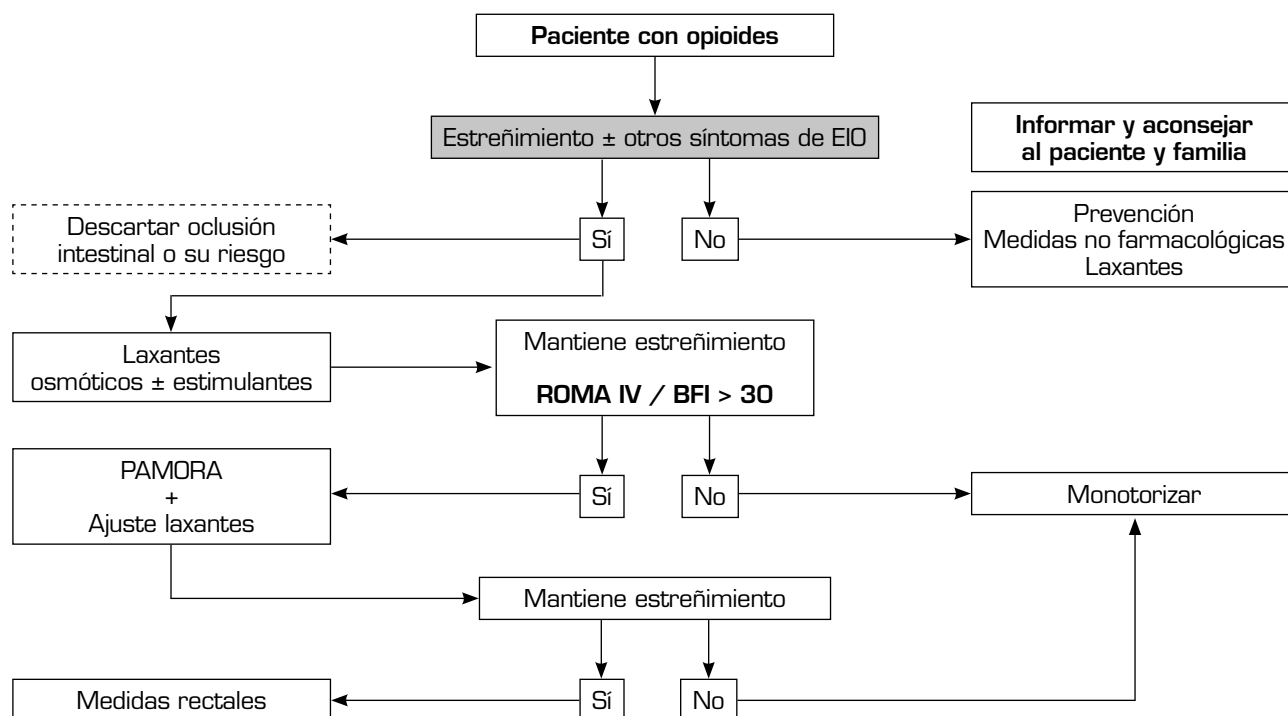
|   |
|---|
| <p><b>Bowel Function Index (BFI): instrucciones para su uso</b></p> <p>El Bowel Function Index (BFI) es un cuestionario de 3 preguntas que evalúa el estreñimiento desde la perspectiva de los pacientes. El personal del estudio debe preguntar a los sujetos las preguntas del BFI. No se pretende que el BFI sea autoadministrado por el paciente, ni aun cuando el personal del estudio explique cómo debe ser completado.</p> <p>Las instrucciones para la administración para cada pregunta del BFI están en gris debajo de cada pregunta. Preguntar a los sujetos cada pregunta. Si los sujetos no entienden las preguntas el personal del estudio puede ofrecer su clarificación tal como se muestra en las secciones en gris que hay bajo cada pregunta. Para evitar cualquier sesgo el personal no debe guiar las respuestas (por ejemplo, no proporcionar ejemplos de las respuestas).</p> |
| <i>Bowel Function Index (BFI)</i>   |
| Por favor, rellene todas las preguntas de esta evaluación.  |
| <p>1. Facilidad en la defecación durante los 7 días previos de acuerdo con la evaluación del paciente.</p> <p>0 = fácil / no dificultosa<br/>100 = extremadamente dificultosa</p> <p><b>Preguntar:</b> <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cómo puntuaría su facilidad de defecar en una escala de 0 a 100, donde 0 = fácil o no dificultosa y 100 = extremadamente dificultosa?”.</i></p> <p><b>Si el sujeto requiere clarificación, pregunte:</b> <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cuán fácil o dificultosa fue ir de vientre en una escala de 0 a 100, donde 0 = fácil o no dificultosa y 100 = extremadamente dificultosa?”.</i></p>   |
| <p>2. Percepción de evacuación incompleta durante los 7 días previos de acuerdo con la evaluación del paciente.</p> <p>0 = en absoluto<br/>100 = muy grande</p> <p><b>Preguntar:</b> <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cómo puntuaría su percepción de evacuación intestinal incompleta en una escala de 0 a 100, donde 0 = ninguna percepción de evacuación incompleta y 100 = una muy gran percepción de evacuación incompleta?”.</i></p> <p><b>Si el sujeto requiere clarificación, pregunte:</b> <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cuán grande es su percepción de que usted no ha vaciado completamente sus intestinos? Por favor, indique en una escala de 0 a 100, donde 0 = ninguna percepción de evacuación incompleta y 100 = una muy gran percepción de evacuación incompleta”.</i></p>  |
| <p>3. Juicio personal del paciente respecto al estreñimiento durante los últimos 7 días.</p> <p>0 = ninguno<br/>100 = muy grande</p> <p><b>Preguntar:</b> <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cómo puntuaría su estreñimiento en una escala de 0 a 100, donde 0 = ninguno y 100 = muy grande?”.</i></p> <p><b>Si el sujeto requiere clarificación, pregunte:</b> <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cómo puntuaría su percepción de ir estreñado en una escala de 0 a 100, donde 0 = ninguna y 100 = muy grande?”.</i></p>   |

(Traducido y adaptado del inglés)

ser de gran ayuda. Todos los PAMORA disponibles han mostrado eficacia en el EIO, pero queda abierto cuál ha de ser su lugar en el esquema terapéutico del tratamiento del EIO, su uso ante EIO refractario a laxantes o su uso concomitante. Adicionalmente, el potencial beneficio de los PAMORA en el prurito refractario por colestasis merita ser evaluado. Todo ello son aspectos claves a abordar en futuros estudios.

**CONFLICTO DE INTERESES**

CCS, ALB y JPS han participado en actividades divulgativas promocionadas por Kiowa Kirin Farmacéutica España.



Modificado de cita bibliográfica 6.

Fig. 1. Aproximación al tratamiento del EIO.

## BIBLIOGRAFÍA

- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(1):58-69. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007.
- Moens K, Higginson IJ, Harding R; EURO IMPACT. Are There Differences in the Prevalence of Palliative Care-Related Problems in People Living With Advanced Cancer and Eight Non-Cancer Conditions? A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(4):660-77. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.11.009.
- Clark K, Lam LT, Talley NJ, Philips JL, Currow DC. Identifying Factors That Predict Worse Constipation Symptoms in Palliative Care Patients: A Secondary Analysis. *J Palliat Med.* 2017;20(5):528-32. DOI: 10.1089/jpm.2016.0331.
- Erichsén E, Milberg A, Jaarsma T, Friedrichsen MJ. Constipation in Specialized Palliative Care: Prevalence, Definition, and Patient-Perceived Symptom Distress. *J Palliat Med.* 2015;18(7):585-92. DOI: 10.1089/jpm.2014.0414.
- Shih DQ, Kwan LY. All Roads Lead to Rome: Update on Rome III Criteria and New Treatment Options. *Gastroenterol Rep.* 2007;1(2):56-65.
- Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, et al. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(5):761-73. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.03.026.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001;93(3):247-57. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00324-4.
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-63. DOI: 10.5056/jnm16214.
- Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(4):15. DOI: 10.1007/s11894-017-0554-0.
- Brock C, Olesen SS, Olesen AE, Frøkjaer JB, Andresen T, Drewes AM. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs.* 2012;72(14):1847-65. DOI: 10.2165/11634970-000000000-00000.
- Floettmann E, Bui K, Sostek M, Payza K, Eldon M. Pharmacologic Profile of Naloxegol, a Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonist, for the Treatment of Opioid-Induced Constipation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;361(2):280-91. DOI: 10.1124/jpet.116.239061.
- Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RHJ, Rijt CCD Van Der. A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. *J Pain.* 2015;16(10):935-46. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.05.006.
- Clark K, Lam LT, Agar M, Chye R, Currow DC. The impact of opioids, anticholinergic medications and disease progression on the prescription of laxatives in hospitalized palliative care patients: a retrospective analysis. *Palliat Med.* 2010;24(4):410-8. DOI: 10.1177/0269216310363649.
- Miles C, Fellowes D, MI G, Ssm W, Miles C, Fellowes D, et al. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct

- 18;(4):C0003448. DOI: 10.1002/14651858.C0003448.pub2.
15. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(12):3503-12. DOI: 10.1185/03007990802584454.
  16. Mercadante S, Ferrera P AC. High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. *Support Care Cancer.* 2011;19(9):1471-2. DOI: 10.1007/s00520-011-1205-x.
  17. Diego L, Atayee R, Helmons P, Hsiao G von GC. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20(8):1047-56. DOI: 10.1517/13543784.2011.592830.
  18. Kunøe N, Opheim A, Solli KK, Gaulen Z, Sharma-Haase K, Latif Z-E-H, et al. Design of a randomized controlled trial of extended-release naltrexone versus daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence in Norway (NTX-SBX). *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17(1):18. DOI: 10.1186/s40360-016-0061-1.
  19. Chen KY, Chen L, Mao J. Buprenorphine-naloxone therapy in pain management. *Anesthesiology.* 2014;120(5):1262-74. DOI: 10.1097/ALN.000000000000170.
  20. Weinrib AZ, Burns LC, Mu A, Azam MA, Ladak SSJ, McRae K, et al. A case report on the treatment of complex chronic pain and opioid dependence by a multidisciplinary transitional pain service using the ACT matrix and buprenorphine/naloxone. *J Pain Res.* 2017;10:747-55. DOI: 10.2147/JPR.S124566.
  21. Webster LR, Camilleri M, Finn A. Opioid-induced constipation : rationale for the role of norbuprenorphine in buprenorphine-treated individuals. *Subst Abuse Rehabil.* 2016;7:81-6. DOI: 10.2147/SAR.S100998.
  22. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Toledano A, Roizen MF MJ. Methylalntrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59(4):467-75. DOI: 10.1016/S0009-9236(96)90117-4.
  23. Yuan CS, Doshan H, Charney MR, O'connor M, Karrison T, Maleckar SA, et al. Tolerability, gut effects, and pharmacokinetics of methylalntrexone following repeated intravenous administration in humans. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(5):538-46. DOI: 10.1177/0091270004273491.
  24. Chandrasekaran A, Tong Z, Li H, Erve JCL, DeMaio W, Goljer I, et al. Metabolism of intravenous methylalntrexone in mice, rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(4):606-16. DOI: 10.1124/dmd.109.031179.
  25. Rotshteyn Y, Boyd TA, Yuan CS. Methylalntrexone bromide: research update of pharmacokinetics following parenteral administration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(2):227-35. DOI: 10.1517/17425255.2011.549824.
  26. Zaczyna JP, Wroblewskib K, Coalson DW. Methylalntrexone: Its Pharmacological Effects Alone and Effects on Morphine in Healthy Volunteers. *Psychopharmacol (Berl).* 2015;232(1):63-73. DOI: 10.1007/s00213-014-3637-8.
  27. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, et al. Subcutaneous Methylalntrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Illness: A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Dose-Ranging Study. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(5):458-68. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.12.005.
  28. Mori M, Ji Y, Kumar S, Ashikaga T, Ades S. Phase II trial of subcutaneous methylalntrexone in the treatment of severe opioid-induced constipation (OIC) in cancer patients: an exploratory study. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(2):397-404. DOI: 10.1007/s10147-016-1041-6.
  29. Anissian L, Schwartz HW, Vincent K, Vincent HK, Carpenito J, Stambler N, et al. Subcutaneous methylalntrexone for treatment of acute opioid-induced constipation: Phase 2 study in rehabilitation after orthopedic surgery. *J Hosp Med.* 2012;7(2):67-72. DOI: 10.1002/jhm.943.
  30. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylalntrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2332-43. DOI: 10.1056/NEJMoa0707377.
  31. Michna E, Blonsky ER, Schulman S, Tzani E, Manley A, Zhang H, et al. Subcutaneous methylalntrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, non-malignant pain: A randomized controlled study. *J Pain.* 2011;12(5):554-62. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.11.008.
  32. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methylalntrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009;7(1):39-46.
  33. Yu CS, Chun HK, Stambler N, Carpenito J, Schulman S, Tzani E, et al. Safety and efficacy of methylalntrexone in shortening the duration of postoperative ileus following segmental colectomy: Results of two randomized, placebo-controlled phase 3 trials. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(4):570-8. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182092bde.
  34. Mehta N, O'Connell K, Giambone GP, Baqai A, Diwan S. Efficacy of methylalntrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med.* 2016;128(3):282-9. DOI: 10.1080/00325481.2016.1149017.
  35. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WR. Fixed-Dose Subcutaneous Methylalntrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med.* 2015;18(7):593-600. DOI: 10.1089/jpm.2014.0362.
  36. Greenwood-Van Meerveld B, Gardner CJ, Little PJ, Hicks GA, Dehaven-Hudkins DL. Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(Suppl. 2):46-53. DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00555.x
  37. Liu SS, Hodgson PS, Carpenter R, Fricke JR Jr. ADL 8-2698, a trans-3,4-dimethyl-4-[3-hydroxyphenyl] piperidine, prevents gastrointestinal effects of intravenous morphine without affecting analgesia. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(1):66-71. DOI: 10.1067/mcp.2001.112680.
  38. Kraft M, Maclaren R, Du W, Owens G. Alvimopan (entereg) for the management of postoperative ileus in patients undergoing bowel resection. *P T.* 2010;35(1):44-9.
  39. JF Foss, DM Fisher VS, Schmith VD. Pharmacokinetics of Alvimopan and Its Metabolite in Healthy Volunteers and Patients in Postoperative Ileus Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(5):770-6. DOI: 10.1038/sj.cpt.6100292.
  40. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, Sessler DI, Carpenter RL, Seyedsadr M, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med.* 2001;345(13):935-40. DOI: 10.1056/NEJMoa010564.
  41. Wolff BG, Michelassi F, Gerkin TM, Techner L, Gabriel K, Du W, et al. Alvimopan, a Novel, Peripherally Acting \_ Opioid Antagonist: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Major Abdominal Sur-

- gery and Postoperative Ileus. *Ann Surg.* 2004;240(4):728-35. DOI: 10.1097/01.sla.0000141158.27977.66.
42. Delaney CP, Weese JL, Hyman NH, Bauer J, Techner L, Gabriel K, et al. Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, mu opioid antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(6):1114-25. DOI: 10.1007/s10350-005-0035-7.
  43. Viscusi ER, Goldstein S, Witkowski T, Andonakakis a, Jan R, Gabriel K, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist, compared with placebo in postoperative ileus after major abdominal surgery: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Surg Endosc.* 2006;20(3):64-70. DOI: 10.1007/s00464-005-0104-y.
  44. Büchler MW, Seiler CM, Monson JR, Flamant Y, Thompson-Fawcett MW, Byrne MM, et al. Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(3):312-25. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03696.x.
  45. Wolff BG, Weese JL, Ludwig KA, Delaney CP, Stamos MJ, Michelassi F, et al. Postoperative Ileus-Related Morbidity Profile in Patients Treated with Alvimopan after Bowel Resection. *J Am Coll Surg.* 2007;204(4):609-16. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.041.
  46. Herzog TJ, Coleman RL, Guerrieri JP, Gabriel K, Du W, Techner L, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study of the safety of alvimopan in patients who undergo simple total abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):445-53. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.039.
  47. Webster L, Jansen JP, Peppin J, Lasko B, Irving G, Morlion B, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain.* 2008;137(2):428-40. DOI: 10.1016/j.pain.2007.11.008.
  48. Siemens W, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(4):515-32. DOI: 10.1517/14656566.2015.995625.
  49. Irving G, Péntzes J, Ramjattan B, Cousins M, Rauck R, Spierings EL, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (Study SB-767905/O13) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain.* 2011;12(2):175-84. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.06.013.
  50. Bui K, She F, Hutchison M, Brunnström Å, Sostek M. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [<sup>14</sup>C]-labeled naloxegol in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(10):838-46. DOI: 10.5414/CP202276.
  51. Floettmann E, Bui K, Sostek M, Payza K, Eldon M. Pharmacologic Profile of Naloxegol, a Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonist, for the Treatment of Opioid-Induced Constipation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;361(2):280-91. DOI: 10.1124/jpet.116.239061.
  52. Bui K, Birmingham B, Diva U, Berger B. An Open-Label, Randomized Bioavailability Study of Alternative Methods of Oral Administration of Naloxegol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(4):420-27. DOI: 10.1002/cpdd.335.
  53. Bui K, Zhou D, Sostek M, She F, Al-Huniti N. Effects of CYP3A Modulators on the Pharmacokinetics of Naloxegol. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(8):1019-27. DOI: 10.1002/jcph.693.
  54. Bui K, She F, Zhou D, Butler K, Al-Huniti N, Sostek M. The effect of quinidine, a strong P-glycoprotein inhibitor, on the pharmacokinetics and central nervous system distribution of naloxegol. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(4):497-505. DOI: 10.1002/jcph.613.
  55. Eldon MA, Kugler AR, Medve RA, Bui K, Butler K, Sostek M. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of naloxegol at peripheral and central nervous system receptors in healthy male subjects: A single ascending-dose study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015;4(6):434-41. DOI: 10.1002/cpdd.206.
  56. Bui K, She F, Sostek M. The effects of renal impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naloxegol. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12):1375-82. DOI: 10.1002/jcph.349.
  57. Bui K, She F, Sostek M. The effects of mild or moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naloxegol. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12):1368-74. DOI: 10.1002/jcph.348.
  58. Bui K, Zhou D, Xu H, Floettmann E, Al-Huniti N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxegol, a Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonist. *Clin Pharmacokinet.* 2016;56(6):573-82. DOI: 10.1007/s40262-016-0479-z.
  59. Webster LR, Yamada T, Ferreira JCA. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Chronic Non-Cancer Pain. *Pain Med.* 2017;18(12):2350-60. DOI: 10.1093/pm/pnw325.
  60. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2387-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1310246.
  61. Von Roenn JH, Tack J, Barker PN et al. Challenges in patient recruitment during KODIAC-06, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial of naloxegol in patients with neoplasia and opioid-induced constipation (OIC). Poster session presented at: MASCC/ISOO International Symposium on Supportive Care in Cancer Jun 27-29, 2013; Berlin, Germany. 2013. p. Poster no. 67568.
  62. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: The long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(7):771-9. DOI: 10.1111/apt.12899.
  63. Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019;28(1):41-6. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.281.any.
  64. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-63. DOI: 10.5056/jnm16214.
  65. Mcquade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Front Pharmacol.* 2016;7:414. DOI: 10.3389/fphar.2016.00414.
  66. Holder RM, Rhee D. Novel Oral Therapies for Opioid-Induced Bowel Dysfunction in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pharmacotherapy.* 2016;36(3):287-99. DOI: 10.1002/phar.1711.
  67. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, Davies A, Fudin J, Galluzzi KE, et al. Consensus Recommendations on Initiating Prescription Therapies for Opioid-Induced Constipation. *Pain Med.* 2015;16(12):2324-37. DOI: 10.1111/pme.12937.

68. Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ.* 2009;12(4):371-83. DOI: 10.3111/13696990903430481.
69. Ducrotté P, Caussé C. The Bowel Function Index: a new validated scale for assessing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(3):457-66. DOI: 10.1185/03007995.2012.657301.
70. Friedman JD, Dello Buono F. Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. *Ann Pharmacother.* 2001;35(1):85-91. DOI: 10.1345/aph.10121.
71. Kumar N, Garg N, Bailey A. Opiate receptor antagonists for treatment of severe pruritus associated with advanced cholestatic liver disease. *J Palliat Med.* 2013;16(2):122-3. DOI: 10.1089/jpm.2012.0452.
72. Hohl CM, Wong JK, Harlos MS. Methylnaltrexone to palliate pruritus in terminal hepatic disease. *J Palliat Care.* 2015;31(2):124-6. DOI: 10.1177/082585971503100209.
73. Zand F, Amini A, Asadi S, Farbood A. The effect of methylnaltrexone on the side effects of intrathecal morphine after orthopedic surgery under spinal anesthesia. *Pain Pract.* 2015;15(4):348-54. DOI: 10.1111/papr.12185.
74. Paech M, Sng B, Ng L, Nathan E, Sia A, Carvalho B. Methylnaltrexone to prevent intrathecal morphine-induced pruritus after Caesarean delivery: A multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2015;114(3):469-76. DOI: 10.1093/bja/aeu410.
75. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;(5):CD003448. DOI: 10.1002/14651858.CD003448.pub4.



## **Eficacia de la asociación de lacosamida en neuralgia del trigémino**

### *Effectiveness of the association of lacosamide in trigeminal neuralgia*

A. A. Sanabria Sanchinel<sup>1,2</sup> y M. A. Livengood-Ordóñez<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Neuro Clínica de Neurología. Ciudad de Guatemala. Guatemala. <sup>2</sup>Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "HUMANA". Ciudad de Guatemala. Guatemala. <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario Metropolitano. Ciudad de Guatemala. Guatemala

#### **ABSTRACT**

Trigeminal neuralgia is a frequent reason for consultation in neurology, it is highly complex and incapacitating. Its approach, in addition to an adequate etiological focusing, requires effective symptomatic treatment. We present two patients with trigeminal neuralgia and good response to treatment with lacosamide. Lacosamide is a drug that appears to be a safe and effective alternative in the treatment of neuropathic pain.

**Key words:** Trigeminal neuralgia, lacosamide, neuropathic pain.

#### **RESUMEN**

La neuralgia del trigémino es un motivo de consulta frecuente en neurología, es sumamente complejo e incapacitante. Su abordaje, además de un adecuado enfoque etiológico, precisa de un tratamiento sintomático eficaz. Presentamos dos pacientes con neuralgia del trigémino y buena respuesta al tratamiento con lacosamida. La lacosamida es un fármaco que muestra ser una alternativa segura y eficaz en el tratamiento del dolor neuropático.

**Palabras clave:** Neuralgia del trigémino, lacosamida, dolor neuropático.

#### **INTRODUCCIÓN**

La neuralgia del trigémino (NT) se define como dolor de inicio súbito, usualmente unilateral, en episodios breves, recurrentes, de gran intensidad, en la distribución de una o más ramas del quinto par craneal, desencadenados por estímulos inocuos [1,2]. La incidencia anual de NT es de 4 a 5 por cada 100000 habitantes. Es un motivo de consulta frecuente en neurología [3]. La última clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) distingue: NT clásica (sin causa aparente distinta a compresión vascular del V par), secundaria (causada por una enfermedad subyacente) e idiopática (sin alteraciones neurofisiológicas ni en la neuroimagen) [2]. Se caracteriza por responder, al menos inicialmente, a

tratamiento neuromodulador, especialmente a carbamazepina (CBZ) u oxcarbazepina (OXC) [2,4]. También se ha descrito buena respuesta a otros neuromoduladores como antidepresivos tricíclicos, antidepresivos duales, gabapentina, pregabalina (PGB) y baclofeno. Pueden ser de mucha utilidad los parches de lidocaína al 5 %, parches de capsaicina al 8 %, tramadol y otros opioides. Existen otros fármacos neuromoduladores que, sin tener una indicación en NT, pero con evidencia en otras formas de dolor neuropático, se utilizan como parte del tratamiento, aquí enumeramos: lamotrigina, fenitoína, eslicarbazepina, y lacosamida (LCM) [4-9]. A continuación, se presentan dos casos de NT que se beneficiaron de la asociación de LCM en el tratamiento de NT, objetivándose un muy buen resultado.

Recibido: 20-04-2019

Aceptado: 08-07-2019

Sanabria Sanchinel AA, Livengood-Ordóñez MA. Eficacia de la asociación de lacosamida en neuralgia del trigémino. *Rev Soc Esp Dolor* 2020;27(1):50-52

Correspondencia: Abel Alejandro Sanabria Sanchinel  
abelsanabria2000@yahoo.es

## CASO 1

Varón de 52 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 tratada con metformina y sitagliptina, bien controlada. Historia de dolor de carácter lancinante en territorio de segunda rama del trigémino V2 derecha de 6 años de evolución, de intensidad 8/10 en la escala visual analógica (EVA) de dolor, de menos de 10 segundos de duración, 3 paroxismos aislados por día, desencadenados al cepillarse los dientes, al masticar o espontáneamente. Hace 4 años le valoró medicina general, le prescribió CBZ de liberación prolongada a dosis de 400 mg cada 12 horas, sin mejoría significativa durante 1 año. Por lo anterior, le añadió PGB 150 mg cada 24 horas hace 3 años, no la toleró por somnolencia, mareo, bradipsiquia y retiró todo el tratamiento por cuenta propia. En el último año, aumentaron en frecuencia los paroxismos, ocasionalmente se presentaban en serie de hasta 30 minutos de duración, de carácter lancinante, EVA 10/10, hasta 150 paroxismos al día, le era imposible cepillarse y masticar sin dolor, afectando la primera rama del trigémino V1 derecho y V2 derecho. Hace 6 meses consultó a neurología esa situación, la exploración neurológica fue normal, la resonancia magnética (RM) de cráneo y de columna cervical no mostraron alteraciones. Se inició CBZ en pauta ascendente a razón 200 mg cada semana hasta 400 mg cada 8 horas, con disminución de los paroxismos hasta 5 al día, en territorio de V2 derecho, ya no en serie, EVA 5/10. Aún le imposibilitaba sus actividades diarias. Se añadió, hace 4 meses, PGB en pauta ascendente a razón de 25 mg cada 3 días, iniciando con 75 mg al día, hasta 150 mg cada 12 horas sin poder ascender a una dosis mayor por somnolencia y bradipsiquia. Los paroxismos se presentaban 3 veces al día, con intensidad EVA 5/10, y solo se desencadenaban al cepillarse los dientes y al masticar. La neuralgia seguía siendo incapacitante, se añadió a su tratamiento LCM, en pauta ascendente a razón de 50 mg cada 12 horas cada 2 semanas hasta 100 mg cada 12 horas. Actualmente, la frecuencia de los paroxismos a 1 cada semana en los últimos 2 meses, EVA 2/10, en territorio V2, puede masticar y cepillarse los dientes sin dificultades, con mejoría significativa de su calidad de vida. Se mantiene la pauta sin alteraciones en analítica de sangre en pruebas hepáticas, renales, iones y perfil lipídico.

## CASO 2

Varón de 66 años, con antecedentes de hipertensión arterial tratada con losartán y felodipino con un control deficiente y accidente de tráfico con fractura de húmero, tibia y peroné derechos hace 16 años. Historia de dos años de evolución de dolor lancinante, EVA 9/10, que inicia en territorio de tercera rama del trigémino V3 derecha con propagación a V2 y V1 ipsilateral, que se evocan al cepillarse los dientes, masticar, escupir, afeitarse, silbar y espontáneamente. Se ha intensificado en el último año. Se presenta como paroxismos de 10 segundos de duración, con frecuencia de 30 por día. Previamente valorado por medicina general, presentó una respuesta parcial a CBZ tolerando por somnolencia hasta 400 mg cada 12 horas, asoció por unos meses PGB sin obtener reducción de los paroxismos, solamente incrementando somnolencia. Hace 3 meses acudió a

neurología. La exploración neurológica no evidencia déficit focal, solamente alodinia en territorio V2 derecho, la RM de cráneo mostró microangiopatía cerebral sin otras alteraciones y la de columna cervical cambios degenerativos poco significativos. Se añadió a su tratamiento LCM en pauta ascendente a razón de 50 mg cada 12 horas cada 2 semanas hasta 100 mg cada 12 horas, y parches de lidocaína tópica al 5 % a colocar en V2 y V3 derechas de 9 a 21 horas cada 24 horas. Tras 10 días se valora evolución y los paroxismos se reducen a 3 por día con intensidad EVA 3/10. Los paroxismos aparecen al masticar y tomar agua, pero no todas las veces; es capaz de afeitarse, escupir, cepillarse los dientes sin evocar dolor. Se aumentó CBZ a 400 mg cada 8 horas. Tras un mes presenta 1-2 paroxismos semanales, intensidad EVA 2/10, sin incapacidad en las actividades de la vida diaria. En el seguimiento no se objetivaron alteraciones electrocardiográficas ni en la analítica de sangre en pruebas hepáticas, renales, iones y perfil lipídico.

## DISCUSIÓN

En el caso particular de LCM, es un fármaco con un mecanismo de acción que favorece la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, que podría desempeñar un papel importante en la excitabilidad de los nociceptores, sin actuar sobre la inactivación rápida, normalizando los umbrales de descarga. Tiene elevada biodisponibilidad oral, bajo potencial de interacción con otros fármacos, baja unión a proteínas y una farmacocinética lineal, además de tener presentación para administración intravenosa. No son muchos los estudios y series de casos que se han realizado con LCM en el tratamiento de dolor neuropático, la mayoría para el tratamiento del dolor en la neuropatía diabética. Se han descrito pocos casos del uso de LCM en la NT. Los resultados de LCM en el dolor neuropático son prometedores. Ha mostrado ser útil sobre el placebo y como terapia de segunda o tercera línea en casos resistentes al tratamiento convencional [6-8][10].

Entre los efectos adversos más frecuentes de LCM destaca mareo, alteraciones gastrointestinales, diplopía, cefalea, visión borrosa y temblor; a excepción de la cefalea todos son dependientes de la dosis. En relación con los cambios en el electrocardiograma, también relacionado a la dosis, se han descrito: incremento del intervalo PR, bloqueo auriculoventricular de primer, segundo, tercer grado y asistolia. La presencia en el tratamiento de fármacos con efecto sinérgico en el bloqueo de canales de sodio en asociación a LCM es un factor importante para la aparición de dichas alteraciones electrocardiográficas. Un grupo especialmente vulnerable son los pacientes con historia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y alteraciones del ritmo cardíaco [8,11,12]. Por todo lo previamente descrito, antes de iniciar el fármaco se debería realizar un electrocardiograma basal y monitorizar las primeras semanas de forma regular la aparición de cambios electrocardiográficos. La vigilancia debe ser más estrecha en los pacientes con uso concomitante de otros bloqueantes de canales de sodio. Además, no utilizar LCM en pacientes con antecedentes de bloqueo auriculo ventricular, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca [8].

En los dos pacientes que presentamos con NT, la LCM mostró su utilidad en el tratamiento del dolor

neuropático refractario a otros tratamientos de uso habitual en esta indicación. Ninguno presentaba antecedentes que contraindicara el uso de LCM. La tolerancia fue muy buena, no se rebasó la velocidad de ascenso que indica la ficha técnica del fármaco, y se escaló hasta la dosis mínima eficaz. Se debe considerar explorar el potencial de LCM como primera o segunda elección en neuralgias craneales, a través de estudios clínicos controlados con mayor número de pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

El trabajo no ha sido financiado por ninguna entidad pública o privada. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle: IASP Press; 1994. p. 59-71.
- Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and Clinical Features of Idiopathic Trigeminal Neuralgia and Glossopharyngeal Neuralgia: Similarities and Differences. Rochester, Minnesota 1945-1984. Neuroepidemiology. 1991;10(5-6):276-81. DOI: 10.1159/000110284.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia. 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burdick K, et al. Practice Parameter: the Diagnostic Evaluation and Treatment of Trigeminal Neuralgia (an Evidence-based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology. 2008;71(15):1183-90. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326598.83183.04.
- Bermejo PE, Alba-Alcantara L. Efficacy of Lacosamide in the Treatment of Neuropathic Pain. Rev Neurol 2013;56(3):188-90.
- Gómez-Argüelles JM, Bermejo PE, Lara M, Almajano J, Aragón E, García del Carrizo F, et al. Effectiveness of Lacosamide in the Treatment of Refractory Neuropathic Pain: an Open Observational Trial. Rev Neurol 2014;59(7):289-93.
- García-Escrivá A, López-Hernández N, Gil-Cortés C. Treatment of Neuropathic Pain with Lacosamide. Rev Neurol. 2012;54(3):167-72.
- Marín-Gracia M, Cantero-Lozano D, Garcés-Antón E, López-Bravo A, Garrido-Fernández A, Navarro-Pérez MP, et al. Lacosamide Associated with High-degree Block in a Patient with Trigeminal Neuralgia. Rev Neurol 2018;66(6):189-92.
- Pozo-Rosich P, Jiménez D, Rey A, Sánchez-Ojanguren J, Viguera-Romero J. Neuropatías craneales dolorosas y otros dolores faciales. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología, eds. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Madrid: SEN/Luzán 5; 2015.
- McCleane G. Lacosamide for Pain. Expert Opin Investig Drugs. 2010;19(9):1129-34. DOI: 10.1517/13543784.2010.511174.
- Krause LU, Brodowski KO, Kellinghaus C. Atrioventricular Block Following Lacosamide Intoxication. Epilepsy Behav. 2011;20(4):725-7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.02.006.
- Nizam A, Mylavaram K, Thomas D, Briskin K, Wu B, Saluja D, et al. Lacosamide-induced Second-degree Atrioventricular Block in Patient with Partial Epilepsy. Epilepsia. 2011;52(10):153-5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03212.x.



## ***Revisión del impacto del tratamiento con acupuntura en el manejo del dolor lumbar inespecífico***

*Review of the impact of acupuncture treatment on the management of nonspecific low back pain*

J. M. Esparza-Miñana<sup>1</sup> y R. Vicedo-Lillo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Doctorado. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Coordinador Unidad del Dolor. Hospital de Manises. Valencia, España. <sup>2</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España

### **ABSTRACT**

Low back pain (LBP) is a common and important problem, with a high prevalence in women and the elderly. It is an important cause of pain, disability and economic detriment. In most cases, the pain is relieved in four to six weeks and people can return to normal activities. Acupuncture for the treatment of nonspecific low back pain remains a topic under investigation. We have carried out in this work a review of the most important articles published in the last 7 years (2013-2019), verifying the growth in the last years of alternative therapies. Acupuncture has demonstrated superiority in the improvement of non-specific low back pain when compared to the option of no treatment and, fundamentally, when it is associated with conventional treatment as a complement to it.

**Key words:** Acupuncture, unspecific low back pain, low back pain.

### **RESUMEN**

El dolor lumbar (LBP, por sus siglas en inglés) es un problema común e importante, con una elevada prevalencia en mujeres y ancianos. Es una causa importante de dolor, discapacidad y detrimento económico. En la mayoría de los casos, el dolor se alivia en cuatro a seis semanas y las personas pueden regresar a sus actividades normales. La acupuntura para el tratamiento del dolor lumbar inespecífico sigue siendo un tema bajo investigación. Hemos realizado en este trabajo una revisión de los artículos más importantes publicados en los últimos 7 años (2013-2019), verificando el crecimiento en los últimos años de las terapias alternativas. La acupuntura ha demostrado superioridad en la mejoría del dolor lumbar inespecífico cuando se ha comparado con la opción de ningún tratamiento y, fundamentalmente, cuando se asocia a tratamiento convencional como complemento del mismo.

**Palabras clave:** Acupuntura, dolor lumbar inespecífico, lumbalgia.

Recibido 13-09-2019  
Aceptado 02-01-2020

## INTRODUCCIÓN

El dolor lumbar (LBP, por sus siglas en inglés) es el síndrome doloroso regional más frecuente. No solo afecta a las actividades diarias y la calidad de vida, sino que también aumenta el gasto en atención médica. Es la principal causa de limitación de actividad y ausencia laboral en gran parte del mundo, y causa una enorme carga económica para las personas, las familias, las comunidades, la industria y los gobiernos [1,2].

La lumbalgia inespecífica constituye uno de los procesos que provocan más consultas en el sistema sanitario y no se ha valorado suficientemente el impacto económico. Aproximadamente en el 80-85 % de las ocasiones no puede establecerse un diagnóstico causal debido a la ausencia de correlación entre los síntomas y las pruebas diagnósticas por la imagen y el laboratorio, porque la lumbalgia inespecífica no se adapta al esquema clásico de enfermedad [3,4].

En la mayoría de los casos, el dolor se alivia en cuatro/seis semanas y las personas pueden regresar a sus actividades normales. Muchos pacientes presentarán episodios recurrentes de dolor lumbar o nunca se recuperarán plenamente de un episodio inicial [3,4] (Tabla I).

El interés generalizado entre la población de los países desarrollados por la acupuntura y las terapias complementarias en el tratamiento del dolor es cada vez más patente en la sociedad actual. La búsqueda de métodos de tratamiento adaptados a una concepción más integral del modo de enfermar ha hecho que la acupuntura forme parte de las técnicas complementarias de creciente impacto en la medicina convencional. Según la estrategia de la OMS sobre medicina tradicional (MTC) 2014-2023, 103 de 129 países miembros de esta organización reconoce actualmente la utilización de la acupuntura [5]. De este informe también se des-

prende que más de 100 millones de europeos utilizan actualmente la MTC, una quinta parte de ellos recurre regularmente a la MTC, y una proporción similar prefiere atención sanitaria que incluya la MTC. El número de usuarios es mucho mayor en África, Asia, Australia y América del Norte.

Por lo tanto, la acupuntura para el tratamiento del dolor lumbar inespecífico sigue siendo un tema bajo investigación, ya que se desconoce su eficacia real. Hemos realizado en este trabajo una revisión bibliográfica del impacto que tiene el dolor lumbar en la sociedad a diferentes niveles, el manejo del mismo y el papel que juegan en la actualidad las terapias alternativas, en especial la acupuntura.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda en la base de datos PubMed introduciendo las palabras "LOW BACK PAIN AND ACUPUNCTURE". Se mostraron inicialmente 812 resultados. Con la búsqueda ajustada a los últimos 10 años se revelaron 466 resultados. Aunque no realizamos una revisión por pares, decidimos incluir en nuestro análisis 7 artículos correspondientes a los últimos 7 años (2013-2019). Los artículos revisados se tratan de revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados y guías de práctica clínica, ya que son los tipos de artículos que mayor evidencia científica nos podrían aportar. En todos ellos se realizaba una revisión de la efectividad de la acupuntura en el tratamiento del dolor lumbar inespecífico. No hemos tenido en cuenta estudios observacionales, series de casos y revisiones no sistemáticas (Figura 1). De la misma forma, únicamente hemos analizado artículos en español o en inglés.

**TABLA I**  
CARACTERÍSTICAS DE LAS LUMBALGIAS

| <i>Lumbalgia inespecífica</i>  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente de entre 20 y 55 años</li> <li>- Dolor en región lumbosacra, nalgas y muslos</li> <li>- El dolor tiene características mecánicas variando con la actividad y en el tiempo</li> <li>- Buen estado general de la persona afectada</li> </ul>   |   |
| <i>Dolor axial</i>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Discal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menores de 45 años</li> <li>• Evento claro desencadenante</li> <li>• Intolerancia a sedestación</li> <li>• Mejoría con decúbito</li> <li>• Localización central</li> </ul> </li> <li>- Facetario:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayores de 65 años</li> <li>• Empeora en bipedestación prolongada</li> <li>• Alivia tras sedestación o decúbito</li> <li>• Localización paraespinal con o sin irradiación a ingle o muslo</li> <li>• Dolor en extensión y rotación</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sacroilíaco:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor glúteo en región paraespinal con o sin irradiación a muslo</li> <li>• Empeora con movimientos transicionales: levantarse de una silla</li> </ul> </li> <li>- Miofascial:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Precipitado por movimientos repetitivos, levantamiento cargas o traumas</li> <li>• Inicio tras 24-48 h del evento</li> <li>• Localización región lumbo/sacra</li> <li>• Hipomovilidad por espasmo muscular</li> <li>• Presencia de puntos gatillo</li> </ul> </li> </ul> |

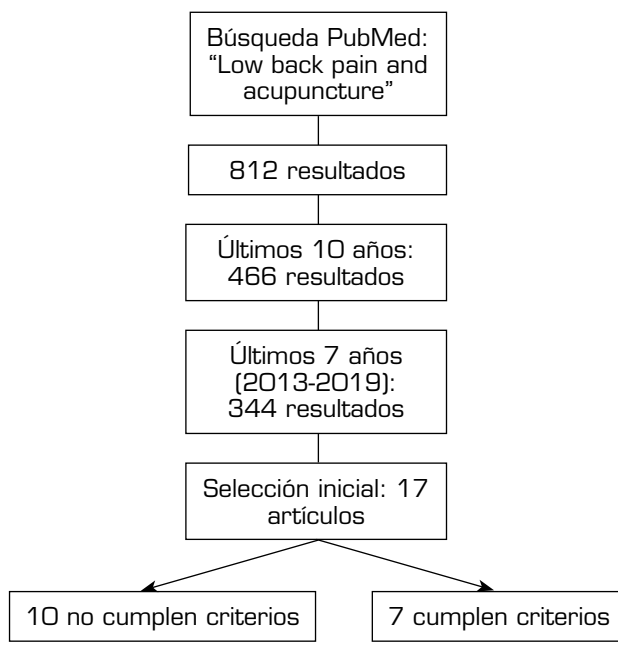


Fig. 1.

### Análisis de las publicaciones (Tabla II)

El metanálisis de seguimiento a largo plazo del tratamiento del LBP con acupuntura realizado por Xu y cols. [6] llegó a una importante conclusión: en comparación con ningún tratamiento, la acupuntura logró mejores resultados en términos de alivio del dolor, recuperación de la discapacidad y mejoría de la calidad de vida, pero estos efectos no se observaron en comparación con la acupuntura simulada.

En una revisión sistemática y metanálisis realizado por Lam y cols. [7], en el que evaluaron la efectividad de la acupuntura en el tratamiento del dolor lumbar inespecífico, concluyeron que los niveles de función también mejoran clínicamente cuando la acupuntura se asociaba al tratamiento convencional. Cuando se comparaba la acupuntura con tratamiento farmacológico, hubo diferencias estadísticamente significativas entre el control y los grupos de intervención, pero estas diferencias fueron demasiado pequeñas para ser de importancia clínica.

El grupo de Taylor [8] realizó un estudio coste-efectividad cuyo objetivo fue evaluar la rentabilidad de la acupuntura para aliviar el LBP crónico. Encontraron una mejoría significativa en el dolor en aquellos que recibieron acupuntura y atención estándar en comparación con los que recibieron atención estándar solo. La acupuntura como complemento de la atención estándar es altamente rentable: con un coste de alrededor de 48,562 dólares por DALY (años de vida ajustados por discapacidad) evitado. Cuando la depresión concomitante se alivia al mismo ritmo que el dolor, el coste es de alrededor de 18,960 dólares por DALY evitado. No obstante, la acupuntura como sustituto del tratamiento estándar no se encontró que fuera rentable a menos que el paciente asociara una depresión concomitante.

Liu y cols. [9], realizaron una revisión sistemática sobre el tratamiento del dolor lumbar inespecífico. En el LBP agudo encontraron evidencia inconsistente de que la acupuntura tiene un efecto más favorable que la acupuntura simulada para aliviar el dolor con resultados similares en la mejora de la función. En el LBP crónico, la evidencia demostró consistentemente que la acupuntura proporciona beneficios clínicamente relevantes a corto plazo para el alivio del dolor y la mejora funcional en comparación con ningún tratamiento o acupuntura junto con otra intervención convencional.

Una revisión sistemática de las guías de práctica clínica (GPC) para el tratamiento del dolor lumbar en los países del este asiático llevada a cabo por el equipo de Cho [10], revisaron 13 GPC y 22 revisiones sistemáticas (RS). 7 GPC incluían tratamiento con acupuntura y 6 de ellas ofrecían una recomendación baja. De las 22 RS, 16 incluían tratamiento con acupuntura, de 9 se desprenderían efectos débilmente positivos para el LBP crónico y de 3 efectos débilmente positivos para LBP subagudo. Esta revisión concluye que las GPC ofrecen una recomendación moderada sobre el tratamiento con acupuntura para el LBP.

En una reciente revisión sistemática sobre 14 ECA con 2110 pacientes, en el grupo de Xiang [11] evaluaron la evidencia de la eficacia de la acupuntura para el LBP inespecífico en comparación con las terapias simuladas o placebo. Observaron una disminución significativa en el dolor cuando compara la acupuntura con acupuntura simulada y con placebo. Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a la funcionalidad. Termina afirmando una moderada evidencia de la eficacia de la acupuntura en términos de reducción de dolor inmediatamente tras el tratamiento para el LBP inespecífico subagudo y crónico (cuando se compara con acupuntura simulada o placebo).

Finalmente, tenemos que tener en cuenta la revisión realizada por Nishinshinya [12], en la que estudiaron la eficacia del tratamiento con acupuntura comparada con otras intervenciones en el manejo del dolor y la función física en las enfermedades reumáticas con afectación axial que cursan con dolor cervical y lumbar y que incluye 5 revisiones sistemáticas. De este trabajo se desprende que la acupuntura tiene un efecto potencial positivo para el LBP agudo, pero no tanto en la funcionalidad cuando se compara con acupuntura simulada. En cuanto al LBP crónico afirma que la acupuntura mejora el dolor, tanto de forma inmediata como a corto plazo, aunque no tanto la funcionalidad cuando se compara con otras terapias simuladas. Además, incide en que la acupuntura asociada a terapias convencionales mejora el dolor y la funcionalidad a corto plazo frente a terapias convencionales solas. Finalmente concluye que la acupuntura es eficaz en el LBP agudo y crónico como primera línea terapéutica, comparada con placebo, y como coadyuvante de otros tratamientos convencionales. Sin embargo, de este estudio no se desprenden resultados concluyentes en cuanto a radiculopatía, estenosis de canal lumbar y espondilitis anquilosante.

### DISCUSIÓN

Los estudios revisados sobre tratamiento de dolor lumbar con acupuntura centran su importancia en la discapacidad funcional y su mejoría, estado de salud

TABLA II

| Autor                  | Diseño estudio   | Resultados  | Conclusiones   |
|------------------------|--|---|--|
| Xu, 2013 (4)           | Metanálisis sobre 13 ECA<br>N = 2678<br>Comparando acupuntura vs. acupuntura simulada y otros tratamientos   | Cuando de compara con ningún tratamiento o tratamiento simulado la acupuntura es significativamente más efectiva<br>Los resultados son relativamente inconsistentes cuando se compara la acupuntura con la acupuntura simulada  | Cuando se compara con ningún tratamiento, la acupuntura mejora los resultados en cuanto alivio de dolor, recuperación, discapacidad y mejoría de la calidad de vida  |
| Lamm 2013 (5)          | Revisión sistemática y metanálisis. Evalúa la efectividad de acupuntura en tratamiento del LBP inespecífico. Incluyen 32 ECA, 25 con datos relevantes  | Con acupuntura la funcionalidad mejora cuando se asocia tratamiento convencional  | La acupuntura puede tener efecto favorable sobre el dolor y la limitación funcional  |
| Taylor, 2014 (6)       | Estudio coste-efectividad en LBP crónico<br>Metanálisis sobre 9 ECA y 7 revisiones sistemáticas  | Se observa mejoría del dolor en aquellos que usaban acupuntura más tratamiento convencional comparado con los que recibieron tratamiento convencional solo  | La acupuntura como complemento a la atención estándar es altamente rentable<br>La acupuntura como sustituto del tratamiento no es rentable a menos que el paciente presente depresión asociada   |
| Liu, 2015 (7)          | Revisión sistemática sobre LBP inespecífico:<br>- 70 artículos incluidos<br>- 20 cumplen criterios   | - LBP agudo: la acupuntura tiene más efectos que la acupuntura simulada<br>- LBP crónico: la acupuntura muestra beneficio a corto plazo para el dolor y mejora la funcionalidad en comparación con ningún tratamiento   | La acupuntura de forma aislada o como complemento al tratamiento convencional mejora a corto plazo el dolor y la funcionalidad   |
| Cho, 2014 (8)          | Revisión sistemática de GPC y RS sobre medicina tradicional china:<br>- 13 GPC<br>- 22 RS  | 13 GPC:<br>- 7 inclúan acupuntura<br>- 6 recomendación baja<br>- 1 no recomendaba acupuntura para LBP subagudo<br>22 RS: 16 sobre acupuntura<br>- 9 efectos débilmente positivos para LBP crónico<br>- 3 efectos débilmente positivos para LBP subagudo   | A medida que se llevan a cabo estudios relevantes como las RS, la evidencia actual sobre acupuntura, debe considerarse rigurosamente en el proceso de desarrollo o actualización del sistema de GPC<br>Actualmente las GPC ofrecen una recomendación moderada de la acupuntura para el LBP |
| Xiang, 2017 (9)        | Revisión sistemática. 14 ECA. 2110 pacientes<br>Evalúa la evidencia de la eficacia de la acupuntura para LBP inespecífico en comparación con las terapias simuladas o placebo  | Disminución significativa en dolor comparando acupuntura simulada y placebo<br>No existen diferencias en cuanto a funcionalidad   | Moderada evidencia científica de la eficacia de acupuntura en términos de reducción de dolor inmediatamente tras el tratamiento para LBP inespecífico subagudo y crónico (cuando se compara con acupuntura simulada o placebo)   |
| Nishishinya, 2019 (10) | Revisión de la eficacia del tratamiento con acupuntura comparada con otras intervenciones, en el manejo del dolor y la función física en las enfermedades reumáticas con afectación axial que cursan con dolor cervical y lumbar: 5 RS | LBP agudo: acupuntura tiene un efecto potencial positivo, pero no tanto en la funcionalidad cuando se compara con acupuntura simulada.<br>LBP crónico: acupuntura mejora el dolor, tanto de forma inmediata como a corto plazo, aunque no tanto la funcionalidad, cuando se compara con otras terapias simuladas<br>Acupuntura asociada a terapias convencionales a corto plazo, frente a terapias convencionales solas | La acupuntura es eficaz en LBP agudo y crónico como primera línea terapéutica, comparada con placebo, y como coadyuvante de otros tratamientos convencionales<br>Los resultados no son concluyentes en radiculopatía, estenosis de canal lumbar y espondilitis anquilosante                |

general previo a la aparición del LBP, resultado fisiológico tras la intervención, medidas globales de mejoría y vuelta al trabajo.

La mayoría de estos estudios tienen en cuenta factores como edad, sexo, nivel educativo, estatus socio-económico, creencias religiosas, si el paciente ha utilizado la acupuntura como primer tratamiento o como alternativa terapéutica o terapia complementaria tras utilizar tratamiento convencional. En la mayoría de los estudios no se ha encontrado evidencia científica que avale una relación clara entre el uso de acupuntura y la mejoría del dolor lumbar inespecífico en términos de alivio del dolor. Destaca, sin embargo, que en gran número de estas investigaciones en las que el paciente recibe terapia complementaria con acupuntura, además de atención convencional, no suele comentar el uso de esta terapia con su médico salvo si es preguntado por ello.

La medicina complementaria y alternativa engloba prácticas como la MTC, naturopatía, quiropraxis y acupuntura. Los pacientes que sufren de enfermedades crónicas, tipo dolor lumbar crónico, son frecuentes usuarios de este tipo de tratamientos, ya sea como tratamiento suplementario o bien en lugar de la medicina occidental.

La mayoría de los tratamientos farmacológicos convencionales producen un alivio limitado del dolor y están acompañados de efectos secundarios graves. La terapia con opioides tiene una eficacia limitada para el dolor musculoesquelético crónico y puede aumentar el riesgo de sobre sedación y caídas. Los AINE tienen efectos secundarios gastrointestinales y renales, y aumentan la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Las técnicas intervencionistas para el tratamiento del dolor crónico, aunque están muy extendidas, y en su amplia mayoría son muy seguras, no están exentas de riesgos.

Es en este punto donde la medicina tradicional china, y en concreto la acupuntura, juega un papel importante en el manejo de estos pacientes. La acupuntura consiste en la inserción de agujas en puntos específicos situados a lo largo de recorridos en la superficie del cuerpo denominados meridianos. No solo se pueden estimular estos puntos con la punción con agujas, también se puede emplear la acupresión, la electroacupuntura, laserpuntura y la moxibustión. La acupuntura está basada en la teoría de canales o meridianos en los que la energía vital o Qi circula a través de estos meridianos y ellos intervienen en la regulación de las funciones orgánicas.

La punción de los puntos acupunturales situados a lo largo de los meridianos pretende corregir y equilibrar el flujo de energía y por tanto restablecer la salud. Por lo que, según la MTC, la enfermedad sobreviene cuando existe un desequilibrio entre estas dos fuerzas. Para sanar la patología se ha de determinar el lugar exacto de la alteración del flujo de energía para tratarlo mediante la estimulación con inserción de agujas en los puntos clave y así poder restablecer el funcionamiento del cuerpo.

La práctica de la acupuntura como alivio del dolor se utiliza ampliamente en muchos países del mundo. Pese a que no hemos podido encontrar ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que puedan avalar científicamente la eficacia de esta terapia, muchos pacientes la aceptan a nivel mundial.

## CONCLUSIONES

Hemos verificado el crecimiento con los años de las terapias alternativas, sobre todo acupuntura, como tratamientos complementarios en el manejo del dolor lumbar.

La acupuntura está recomendada en pacientes con dolor lumbar crónico inespecífico por su costo-efectividad y la baja incidencia de efectos adversos, principalmente si lo comparamos con otros tratamientos empleados. La integración de los tratamientos de acupuntura con terapias convencionales y tratamiento farmacológico debe conducir a estrategias médicas sin efectos secundarios adictivos.

El tratamiento aislado con acupuntura no es efectivo, ya que en todos los estudios revisados que realizan una comparativa entre acupuntura y acupuntura simulada no existen diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el tratamiento convencional tradicional asociado a tratamiento con acupuntura ha confirmado en los estudios revisados elevada evidencia en cuanto a coste-efectividad, ya que dicha asociación ha demostrado una disminución en los costes del tratamiento global además de la mejoría en cuanto a los parámetros de dolor y calidad de vida.

Finalmente, podemos afirmar que la acupuntura ha demostrado superioridad en la mejoría del dolor lumbar inespecífico cuando se ha comparado con la opción de ningún tratamiento y, fundamentalmente, cuando se asocia a tratamiento convencional como complemento del mismo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(6):769-81. DOI: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
2. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. Mayo Clin Proc. 2015;90(1):139-47. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.09.010.
3. González MA, Condón MJ. Incapacidad por dolor lumbar en España. Med Clin (Barc). 2000;114(13):491-2. DOI: 10.1016/S0025-7753(00)71342-X.
4. Hutchinson AJP, Ball S, Andrews JCH, Jones GG. The effectiveness of acupuncture in treating chronic non-specific low back pain: a systematic review of the literature. J Orthop Surg Res. 2012;7: 36. DOI: 10.1186/1749-799X-7-36.
5. Estrategia OMS 2014-2023. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. [consultado Nov 2018]. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm\\_strategy14\\_23/en/](https://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/)
6. Xu M, Yan S, Yin X, Li X, Gao S, Han R, et al. Acupuncture For Chronic Low Back Pain In Long Term Follow Up: A Meta-Analysis Of 13 Randomized Controlled Trials. Am J Chin Med. 2013;41(1):1-19. DOI: 10.1142/S0192415X13500018.

7. Lam M, Galvin R, Curry P. Effectiveness of acupuncture for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(24):2124-38. DOI: 10.1097/01.brs.0000435025.65564.b7.
8. Taylor P, Pezzullo L, Grant SJ, Bensoussan A. Cost-effectiveness of acupuncture for chronic nonspecific low back pain. *Pain Pract*. 2014;14(7):599-606. DOI: 10.1111/papr.12116.
9. Liu L, Skinner M, McDonough S, Mabire L, Baxter G. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:328196. DOI: 10.1155/2015/328196.
10. Cho HW, Hwang EH, Lim B, Heo KH, Liu JP, Tsutani K, et al. How current clinical practice guidelines for low back pain reflect traditional medicine in east asian countries: a systematic review of clinical practice guidelines and systematic reviews. *PLoS One*. 2014;9(2):e88027. DOI: 10.1371/journal.pone.0088027
11. Xiang Y, He JY, Tian HH, Cao BY, Li R. Evidence of efficacy of acupuncture in the management of low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo- or sham-controlled trials. *Acupuncture in Medicine* 2019;1-10. DOI: 10.1136/acupmed-2017-011445.
12. Nishishinya-Aquino MB, Pereda CA, Muñoz-Ortego J. Eficacia de la acupuntura en Las enfermedades reumáticas que afectan el raquis: revisión sistemática. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(6):250-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.04.020.



## ***Radiofrecuencia convencional de nervios geniculados para en tratamiento de la artrosis de rodilla*** *Conventional radiofrequency for genicular nerves in treatment of knee osteoarthritis*

J. L. Ortega García, V. Aceña Fabián, A. Ramallo Bravo, D. Portilla Huerta, O. Lozano Cintado

*Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz*

**Palabras clave:** Artrosis, rodilla, radiofrecuencia convencional, neuropatía.

### INTRODUCCIÓN

La artrosis de rodilla es una causa común de dolor crónico en personas de edad avanzada que, con mucha frecuencia, impide la realización de actividades de la vida diaria.

El sexo femenino, la edad superior a 50 años y la obesidad son los principales factores de riesgo. El síntoma fundamental del paciente con artrosis de rodilla es el dolor cuando se realiza actividad física, que disminuye con el reposo. Además, suelen presentar rigidez articular con dificultad para la flexo-extensión de la rodilla. Algunos pacientes presentan sensación de chasquido al flexionar la rodilla y, en los casos más avanzados, puede aparecer deformidad articular e impotencia funcional [1].

El tratamiento convencional consiste en reposo relativo, terapia física y tratamiento farmacológico. En los casos avanzados es necesaria la intervención quirúrgica para el reemplazo articular por una prótesis [2].

Con frecuencia los pacientes con artrosis de rodilla son remitidos a las unidades de dolor crónico cuando no responden a los tratamientos convencionales y se encuentran a la espera del reemplazo articular. En estos pacientes, la radiofrecuencia (RF) de los nervios geniculados puede disminuir considerablemente el dolor y mejorar la intensidad del dolor, con pocas complicaciones [3,4].

### CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con intolerancia a tramadol, obesidad (IMC 35), diverticulosis colónica y fibromialgia. En tratamiento con paracetamol 1 g y oxicodona/naloxona 10/5.

La paciente presentaba dolor en reposo de rodilla izquierda, que aumentaba con los movimientos (EVA r6-m8/10), limitación de movimientos con sensación de “chasquido” a la flexión, rigidez y discreta deformidad articular. El dolor no mejoró con el tratamiento pautado, por lo que se le propuso radiofrecuencia convencional (RF) de nervios geniculados.

La RF se efectuó en quirófano bajo condiciones de asepsia y anestesia local, con monitorización básica (ECG, pulsioximetría y PANI), guiados por radioscopia y con aparato de radiofrecuencia. Con la paciente en decúbito supino y con la pierna el flexión de 20°, se localizaron los nervios geniculados de la cápsula articular (lateral superior, medial superior, lateral inferior). Tras infiltración de lidocaína 1 % (2 ml) se insertaron agujas de RF de 10 cm y 23 G de ancho, localizándose los puntos en visión túnel con radioscopia. Se efectuó estimulación sensitiva a 50 Hz con 0,5 V para obtener parestesia y estimulación motora a 2 HZ con 1,2 V, sin obtener respuesta motora y con una impedancia de 400-700 Ω. Una vez localizados los puntos se realizó RF convencional a 20 V durante 90 segundos.

La técnica transcurrió sin incidencias y la paciente pudo trasladarse a su domicilio. Al mes la paciente se valoró, refiriendo una mejoría del dolor (EVA r2-m4/10) y una menor limitación funcional.

En nuestro caso se obtuvo un importante alivio del dolor y una mejoría funcional. Aunque en algunas publicaciones (3) se han descrito complicaciones, nuestra paciente no presentó ninguna.

La RF convencional de los nervios geniculados podría ser una alternativa terapéutica en los pacientes con gran sintomatología, que se encuentran a la espera de intervención quirúrgica. Con este procedimiento podríamos reducir el dolor e incluso mejorar la impotencia funcional, de forma poco invasiva y sin apenas efectos secundarios.

Son necesarios estudios bien diseñados para evaluar la eficacia de este procedimiento.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis epidemiology, risk factors and pathophysiology. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85(11 Supl.):S2-11. DOI: 10.1097/01.phm.0000245568.69434.1a
2. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL, Guideline development group. Guidelines: Care and management of osteoarthritis in adults: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336(7642):502-3. DOI: 10.1136/bmj.39490.608009.AD
3. Choi WJ, Hwang SJ, Song JG, Leem JG, Kang YU, Park PH, et al. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: A double-blind randomized controlled trial. *Pain* 2011;152(3):481-7. DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.029
4. Ramírez Ogalla I, Moreno Martín A, Santana Pineda MM, Rodríguez Huertas F. Eficacia de la radiofrecuencia convencional de geniculados para el tratamiento del dolor en gonartrosis moderada-severa. *Rev Soc Esp Dolor* 2014;21(4):212-8. DOI: 10.4321/51134-80462014000400005.



### CARTAS AL DIRECTOR

#### Formulaciones opioides que disuaden de su uso recreativo: más preguntas que respuestas sobre su utilidad

*Opioid formulations that prevent the recreational use: more questions than answers about their utility*

DOI: 10.20986/resed.2018.3645/2017

Sr. Director:

En 2015, los opioides fueron responsables de la muerte por sobredosis de más de 33.000 estadounidenses, y casi la mitad de estas muertes se debieron a un opiáceo recetado por prescripción médica. Las muertes por estos últimos se han cuadruplicado desde 1999, lo que indica una tendencia alarmante y creciente. La perturbación social en los Estados Unidos desencadenada por el abuso generalizado de los opioides ha llevado a invertir miles de millones de dólares en la búsqueda de soluciones integrales. Hasta la fecha, ninguna iniciativa ha sido completamente efectiva para reducir las consecuencias del uso indebido de opioides a pesar del consumo de recursos federales, estatales, locales y los mejores diseños aportados tanto por el entorno clínico como científico [1]. La actual denominada "epidemia de opioides" en EE. UU. ha conllevado a la administración norteamericana a la implantación de una serie de medidas para intentar frenar su avance, entre las cuales están la creación y el fomento de formulaciones orales de opioides que eviten o disuadan de un uso recreativo o abusivo. La respuesta que está siendo implementada por la industria farmacéutica bajo la dirección de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), como parte de un extenso programa federal para combatir un importante problema de salud pública, es la creación de formulaciones de fármacos opioides que eviten su uso recreativo denominadas: "Abuse Deterrent Formulations" (ADFs) [2]. Estas nuevas tecnologías están diseñadas para limitar la capacidad de los usuarios de manipular la formulación del medicamento y separar el opiáceo de los excipientes, un proceso que permite el abuso por inhalación o inyección. Esta conducta está diseñada para aumentar profundamente el "subidón" inmediato que experimenta el consumidor y está fuertemente asociada con el desarrollo de la adicción [3]. En el caso de la inyección intravenosa de opioides manipulados de liberación prolongada/acción prolongada (ER/LA), la muerte es una consecuencia relativamente común, y esto ha provocado gran parte de la preocupación sobre la consecuencia del abuso de opioides, aunque este problema es de dimensiones socioculturales más profundas y muy difíciles de abordar en su totalidad.

Después de casi cinco años de planificación cuidadosa, orientación detallada de la normativa y numerosos estudios que han intentado determinar si los ADFs son, de hecho, eficaces para reducir el abuso de opioides,

todavía muchas viejas preguntas siguen sin respuesta mientras surgen nuevos problemas [4]:

1. ¿Se puede esperar que el uso de los ADFs reduzca la adicción a opioides recetados a corto plazo, o las tecnologías diseñadas para disuadir el abuso son tan débiles que los químicos ilegales continuarán encontrando métodos para extraer eficientemente los opioides a pesar de formulaciones cada vez más sofisticadas?
2. ¿Podrían estos métodos de anulación de la tecnología ADFs realizarse a gran escala, permitiendo el vertido de grandes cantidades de opioides en el mercado de drogas ilícitas?
3. ¿Los ADFs salvan vidas o solo conducen a que los que abusan busquen otras formulaciones de drogas recetadas y/o ilícitas que posean una tecnología de disuasión del abuso más débil o nula?
4. Y quizás lo más importante, ¿con la presencia de los ADFs podría ser que los médicos, previamente instruidos en el conocimiento de que el aumento irracional de la prescripción conduce a mayor morbilidad, aumenten en número las prescripciones para pacientes crónicos en la creencia de que las nuevas formulaciones son completamente seguras, disminuyendo su control y trazabilidad?

Sinceramente, se plantean muchas interrogantes y pocas respuestas.

Los enfoques tecnológicos para desarrollar mecanismos de protección contra la sobredosis varían mucho. Para disuadir del abuso de los opioides recetados, la industria ha diseñado nuevos métodos para el envasado de fármacos, incluyendo la asociación de agentes bloqueadores de los receptores opioides como naloxona o naltrexona, así como métodos fisicoquímicos que impiden la manipulación física como los comprimidos "anti-crush". Una estrategia es introducir excipientes que limiten la liberación del opiáceo de la formulación o su absorción cuando se ingieren en cantidades mayores a las previstas. Una segunda estrategia es un mecanismo de profármaco que requiere que el opiáceo se escinda de la molécula del fármaco mediante una enzima fisiológica. Con dosis más altas, dicha enzima puede saturarse y, por lo tanto, limitar la exposición al opiáceo. Actualmente, varios fabricantes están desarrollando nuevas tecnologías que pueden frenar el consumo excesivo de su formulación de opioides. Por ejemplo, se está desarrollando una tecnología de protección contra sobredosis que depende de un sistema de polímero dependiente del pH para la liberación de opioides y está incluido en la formulación como un agente alcalino. Bajo la administración de comprimidos individuales, el pH gástrico permanece bajo y la liberación de opiáceo conserva sus características de liberación inmediata. Sin embargo, cuando se combinan varios comprimidos, el pH del fluido gástrico en el estómago aumenta, lo que provoca un retraso en la liberación del opiáceo evitando su uso recreativo. El etiquetado de las tecnologías de protección contra la sobredosis,

obedecería presumiblemente a la orientación actual de la FDA sobre las medidas disuasorias del abuso, que deben basarse en directrices de etiquetado de Categoría 1, 2 y 3, según estudios de potencial de abuso *in vitro*, farmacocinético y humano, respectivamente. Los estudios de potencial de abuso humano son la base de las pruebas de Categoría 3 que examinan la efectividad de una formulación en la población usuaria de drogas recreativas. Para determinar la protección real a una sobredosis, un estudio relevante debería basarse en la administración oral en condiciones de consumo excesivo, lo cual es muy difícil de reproducir. Además, se deberían considerar otras vías de administración y si la tecnología de protección contra sobredosis incluye barreras para impedir el uso intranasal y por vía intravenosa [5].

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática para responder a la pregunta "¿La introducción de un analgésico opioide con propiedades de disuasión reduce el abuso general del mismo en la comunidad?". Se estudiaron los analgésicos opioides comercializados con propiedades que impiden su uso abusivo/recreativo (hidrocodona, morfina, oxicodona) con resultados restringidos al idioma inglés, uso en humanos y años de publicación 2009-2016. Se incluyeron todos los artículos que contenían datos que evaluaban el mal uso, abuso, sobredosis, adicción y muerte. Los resultados fueron categorizados usando los criterios de Bradford-Hill. En esta revisión se encontró que solo la oxicodona ER (OxyContin® en los Estados Unidos y Australia, OxyNeo® en Canadá) tenía información disponible para evaluar la disuasión al consumo y la disminución de uso recreativo en su comunidad. En cada país, la reformulación fue seguida por una marcada reducción en las medidas de abuso de oxicodona ER. El grado de reducción del consumo no se pudo calcular con exactitud debido al conjunto de datos heterogéneos, pero el rango de disminuciones fue estimado entre 10 al 90 %, dependiendo de la duración del seguimiento. Un solo estudio no encontró efecto en el uso recreativo inicialmente, aunque un análisis posterior del conjunto de datos para un periodo más largo encontró que el uso no médico había disminuido sustancialmente [6].

Las reducciones drásticas y sostenidas en la adicción y las muertes provocadas por el mal uso de fármacos opioides requieren que se creen estrategias de mitigación de riesgos más efectivas y que los médicos que recetan opioides demuestren un mayor conocimiento de los peligros de su uso a largo plazo. Una parte de la solución del uso indebido de opioides requeriría que todos los estudiantes de medicina o de enfermería se graduaran con una comprensión sofisticada de que el control del dolor se trata no solo con la administración de opioides y se debe valorar junto con los riesgos derivados de la prescripción de esta clase de medicamentos dentro de un abordaje biopsicosocial interdisciplinar. La reflexión final requiere que continuemos investigando nuevas moléculas opioides derivadas de la planta original *papaver somniferum*, que ha proporcionado

analgésica adecuada para millones de pacientes durante los cuatro mil años de nuestra civilización moderna. De este modo, encontraremos soluciones que puedan implementarse y brinden analgesia sin tolerancia, riesgo elevado de adicción o depresión respiratoria. La difícil solución, por tanto, pasa por que continuemos la búsqueda de nuevos compuestos que proporcionen analgesia con menos efectos secundarios y sin riesgo de adicción. Los ADFs representan el primer paso de un largo camino que puede conducir a la resolución parcial de este problema.

Esperamos que los próximos años y el trabajo de muchos científicos y sanitarios nos ayuden a responder algunas de las muchas preguntas que ha planteado esta nueva tecnología farmacéutica [7].

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ: Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA* 2013;309(7):657-9. DOI: 10.1001/jama.2013.272.
2. FDA: Abuse deterrent opioids - evaluation and labeling guidance for industry. In: U.S. Department of Health and Human Services, F.A.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (ed); 2015.
3. Cicero TJ, Ellis MS. Abuse deterrent formulations and the prescription opioid epidemic in the United States: Lessons learned from Oxycontin. *JAMA Psychiatry* 2015;72(5):424-30. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3043.
4. Brown Jr RE. Abuse-deterrent formulations of opioids: Many questions still to answer. *J Opioid Manag* 2017;13(6):353-6. DOI: 10.5055/jom.2017.0402.
5. Setnik, B. Opioid overdose protection: an inevitable need to address an alarming epidemic. *J Opioid Manag* 2017;13(6):363-4. DOI: 10.5055/jom.2017.0414.
6. Dart RC, Iwanicki JL, Dasgupta N, Cicero TJ, Schnoll SH. Do abuse deterrent opioid formulations work? *J Opioid Manag* 2017;13(6):365-77. DOI: 10.5055/jom.2017.0415.
7. Hale ME, Moe D, Bond M, Gasior M, Malamut R. Abuse-deterrent formulations of prescription opioid analgesics in the management of chronic noncancer pain. *Pain Manag* 2016;6(5):497-508. DOI: 10.2217/pmt-2015-0005.

## B. Mugabure Bujedo

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián, España

Correspondencia: Borja Mugabure Bujedo  
mugabure@yahoo.es

**CARTAS AL DIRECTOR****El autocuidado analgésico***Analgesic self-care*

DOI: 10.20986/resed.2019.3719/2018

*Sr. Director:*

Ya han pasado algunos años desde que Dorotea Orem acuñara el concepto de autocuidado en salud, como “la práctica de actividades que los individuos inician y realizan en su propio beneficio para el mantenimiento de la vida, la salud y el bienestar” [1]. Es el cuidado que uno realiza para sí, teniendo en cuenta sus necesidades físicas, psicoemocionales, sociales y espirituales, como ser multidimensional que es.

Una de las afirmaciones básicas de la Teoría del Autocuidado desarrollada por Orem es considerar el autocuidado como una conducta, o comportamiento, aprendido e intencionado, que existe en situaciones concretas de la vida y que significa una contribución constante del individuo [2], “sé qué me pasa y qué puedo hacer por mí”.

Que una persona pueda cuidarse supone que tenga los conocimientos y las destrezas para aplicarlos y que quiera hacerlo. Para ello se necesita de un profesional a su lado, como si de un entrenador deportivo se tratara, que le facilite esos conocimientos, que le ayude a mejorar sus habilidades practicando y, con todo ello, promueva el deseo de cuidarse. Porque empoderar lleva implícito motivar.

Y por qué digo esto, pues porque acabamos de conocer los datos del estudio “El dolor en la enfermedad crónica desde la perspectiva de los pacientes” [3] y entre ellos aflora que los pacientes quieren conocer sobre dolor, y quieren saber de otras terapias no farmacológicas, como pueden ser los cuidados, para desarrollar dentro del tratamiento, pero no se les ofrece.

¿Cuál sería el motivo? ¿Quizás la falta de formación profesional? Los estudios señalan que nos faltan conocimientos, pero no todo es formación; falta actitud profesional y cambio organizativo. Dejemos de hacer cosas que ya no aportan, y pasemos a buscar cuáles son las necesidades que presentan las personas con dolor. Si queremos hacer una valoración integral pongamos en el foco al paciente y su respuesta ante el dolor, más allá de la pastilla, teniendo en cuenta las diferentes esferas del ser humano.

Promovamos el *autocuidado analgésico* con aquellas actividades que el individuo con dolor, o su cuidador en caso de suplencia en el cuidado, puede realizar para prevenir, controlar y disminuir el dolor. Un conjunto de actividades individualizadas que lleven al manejo del dolor más adecuado para una persona concreta. Para ello hay que hacer sitio en nuestra agenda profesional a la Educación para la Salud, tanto a nivel individual como a nivel grupal. En este campo, intervenciones enfermeras como: la enseñanza en el manejo de la

medicación y su relación con la adhesión al tratamiento, enseñanza en técnicas de relajación, nutrición y control del peso, ejercicio físico, distracción, ocio, etc., han demostrado ser eficientes en el tratamiento del dolor y pueden ayudar a prevenir, controlar y/o disminuir la sensación dolorosa [4,5].

Y como muestra, una de las Buenas Prácticas del Sistema Nacional de Salud (SNS) en el campo del dolor identificadas en el último año ha sido la realizada a través de un programa de intervención enfermera grupal en pacientes con dolor crónico no oncológico (CALIDO-CR), cuyo resultado ha significado una mejora en la calidad de vida de las personas con dolor (p. ej.: han mejorado los niveles percibidos de intensidad del dolor; mejora de la salud emocional referente a los niveles de ansiedad/depresión, etc.) y además ha promocionado habilidades que el paciente ha sido capaz de poner en marcha y mejorar posteriormente a la intervención.

Con todo ello, lo que quiero decir es que el autocuidado permite a la persona influir en su propia salud, y a los cuidadores responder mejor ante las pérdidas de salud propias y de la persona cuidada. Con la educación adaptada a las necesidades, daremos seguridad en el manejo del dolor desde una perspectiva integral, y aumentará la satisfacción por los logros conseguidos; algo que se alinearán con el Documento Marco para la Mejora del Abordaje del Dolor en el SNS y, a su vez, con la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad del SNS, entre cuyos objetivos se encuentra el promover recomendaciones orientadas a la valoración del dolor; recomendar su prevención y su atención integral [6] y, por otra parte, la de impulsar y reforzar la capacitación de las personas y de la comunidad para promover la autonomía, el autocuidado y los estilos de vida saludables [7].

Este modelo de intervención es un camino para la enfermería que cuida de las personas con dolor, dentro del equipo asistencial. Ayudemos a adquirir esas conductas de salud y de *autocuidado analgésico* que lleve a las pacientes con dolor a vivir mejor.

**CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Orem D. Nursing: Concepts of Practice. 4.ª ed. New York: McGraw-Hill; 1991.
2. Solano Villarrubia C, González Castellanos LE, González Villanueva P, Infantes Rodríguez JA. Cuadernos de Enfermería familiar y Comunitaria 2: El autocuidado en las personas con enfermedad crónica [Internet]. SEMAP; 2015 [citado 16 de dic de 2018]. Disponible en: [http://www.semap.org/docs/QUADERNO\\_2\\_SEMAP.pdf](http://www.semap.org/docs/QUADERNO_2_SEMAP.pdf)

3. Plataforma de Organizaciones de Pacientes. El dolor en la enfermedad crónica desde la perspectiva de los pacientes [citado 16 de dic de 2018]. Disponible en: <http://www.plataformadepacientes.org>
4. Morales-Fernández A, Morales-Asencio JM, Canca-Sánchez JC, Moreno-Martin G, Vergara-Romero M, Group for pain management Hospital Costa del Sol Members. Impact on quality of life of a nursing intervention programme for patients with chronic non-cancer pain: an open, randomized controlled parallel study protocol. *J Adv Nurs*. mayo de 2016;72(5):1182-90. DOI: 10.1111/jan.12908
5. Faigles B, Howie-Esquivel J, Miaskowski C, Stanik-Hutt J, Thompson C, White C, et al. Predictors and use of nonpharmacologic interventions for procedural pain associated with turning among hospitalized adults. *Pain Manag Nurs*. 2013;14(2):85-93. DOI: 10.1016/j.pmn.2010.02.004.
6. Documento Marco para la Mejora del abordaje del Dolor en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [citado 12 de febrero de 2019] Disponible en: [http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/CISNS\\_DocumentoMarcoDolor.pdf](http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/CISNS_DocumentoMarcoDolor.pdf)
7. Estrategia para el abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud [internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012 [citado 12 de febrero de 2019] Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA\\_ABORDAJE\\_CRONICIDAD.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf)

**M. Monleón Just**

*Enfermera. CS Legazpi. DANO. AP. SERMAS*

Correspondencia: Manuela Monleón Just  
[manuela.monleon@salud.madrid.org](mailto:manuela.monleon@salud.madrid.org)

**CARTAS AL DIRECTOR****Tramadol: la ruleta analgésica***Tramadol: analgesic roulette*

DOI: 10.20986/resed.2019.3758/2019

*Sr. Director:*

Estamos de acuerdo con C. Pérez Hernández, en cuyo editorial menciona que el consumo de opioides en España se ha incrementado en las últimas décadas y que necesitamos un cambio en nuestra práctica clínica [1].

Dicho aumento en el uso/abuso de estos fármacos se ha producido, fundamentalmente, a expensas del tramadol y, en los últimos años, del fentanilo. En España, entre 1992 y 2006 se multiplicó por 12 el consumo de opioides, de los cuales el más popular es el tramadol [2].

En la evolución de consumo en nuestra comunidad (Navarra) se observa un incremento del tramadol y de la combinación tramadol + paracetamol de 0,90 DHD (dosis habitante día) en el año 2000 a 7,06 DHD en el año 2014 [2].

Pese a que hay información que sostiene su eficacia como analgésico, hay un creciente cuerpo de evidencias postmarketing que muestran riesgos con su consumo, por lo que la decisión de prescribir este fármaco cada día debe ser más cuidadosamente considerada.

La potencia analgésica del tramadol está influenciada por diferencias genéticas individuales, la variación fenotípica influye en las tasas de acumulación y/o eliminación del fármaco. Lo que supone una incertidumbre a la hora de la respuesta que el paciente va a tener, tanto en eficacia como en toxicidad. Basados en el perfil CYP2D6 existen: pobres metabolizadores (PM) con escasa función CYP2D6, metabolizadores intermedios (IM), grandes metabolizadores (EM) y ultra metabolizadores (UM) con muchas copias del gen CYP2D6 [3].

Es percibido como escasamente adictivo, pero desde su comercialización se acumulan datos sobre riesgo de dependencia y síndrome de abstinencia y su uso abusivo está generando serios problemas de salud pública en países como Irlanda del Norte, Egipto o Camerún. Sus efectos estimulantes y euforizantes predisponen al abuso. La adicción al tramadol es un asunto prevalente sobre todo en Oriente Medio y África. En Inglaterra y Gales, en los últimos 4 años, el número de muertes por tramadol se ha duplicado; el año pasado hubo, por lo menos, 179 [4-6].

¿Sería factible prescindir del tramadol? En realidad, es un opiáceo débil con un efecto analgésico que no pasa de moderado y no existen evidencias robustas para su uso. Hay pocos estudios y heterogéneos. Los efectos adversos mencionados obligan a un uso prudente o, simplemente, a evitar la prescripción. Es difícil imaginar que un enfermo pueda necesitar tramadol por encima de otras alternativas [4].

Por añadidura, el segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS está actualmente bajo cuestiona-

miento, ya que la primera crítica que se le hace es la ausencia definitiva de una eficacia probada de los opioides débiles. Un metanálisis de ensayos controlados y randomizados no mostró diferencias significativas entre los analgésicos no opioides solos o no opioides combinados con opioides débiles, y los estudios disponibles no muestran una diferencia clara en eficacia entre las drogas del primer y del segundo escalón [7].

Somos nosotros, los prescriptores de fármacos y poseedores de la información, quienes tenemos que sacar conclusiones y discernir lo real de lo irreal. Podemos admitir que el daño yatrogénico no es evitable en términos absolutos, pero sí lo es en términos relativos y conviene analizar lo que se puede hacer para reducirlo al mínimo.

**CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Pérez Hernández C. Opioides y adicción en dolor crónico: ¿es un problema?, ¿cómo abordarlo? *Rev Soc Esp Dolor*. 2019;26(2):65-67. DOI: 10.20986/resed.2019.3736/2019.
2. Celaya Lecea MC, Malón Musgo MM. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *BIT Navarra*. 2014;22(5):1-14.
3. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmüller J. Effects of the CYP2D6 Gene Duplication on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tramadol. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):78-83. DOI: 10.1097/JCPO.0b013e318160f827.
4. Gibbison B, Bailey C, Klein A. Tramadol-the Marmite TM Drug. *Anaesthesia* 2015;70(2):119-34. DOI: 10.1111/anae.12972.
5. Tjäderborn M, Jönsson AK, Ahlner J, Hägg S. Tramadol Dependence: a Survey of Spontaneously Reported Cases in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(12):1192-8. DOI: 10.1002/pds.1838.
6. Chen T, Chen L, Knaggs R. A 15 Year Overview of Increasing Tramadol Utilization and Associated Mortality and the Impact of Tramadol Classification in the United Kingdom *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(5):487-94. DOI: 10.1002/pds.4320.
7. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma C, et al. Management of Cancer Pain in Adult Patients. *ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv166-iv191. DOI: 10.1093/annonc/mdy152.

**G. Picco, R. Ríos Cabrera,  
I. Erquiaga y M. Errasti***Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital San Juan de Dios. Pamplona*

**CARTAS AL DIRECTOR****¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte X: ¿Dónde y cómo busco información científica fiable y de calidad?****How to answer our research questions specifically and not die trying? Part X: where and how do i look for reliable and quality scientific information?**

DOI: 10.20986/resed.2020.3769/2019

*Sr. Director:*

Siguiendo con la serie de artículos titulados “¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento?” [1-9] continuamos con el eslabón 4 perteneciente a la pirámide de las 5s de Haynes (para recordar, la pirámide de las 5s de Haynes consta de los siguientes apartados: el primer eslabón contiene a las bases de datos; en el segundo eslabón podemos identificar las “síntesis”; en el tercer eslabón se encuentran las “sinopsis”; en el cuarto eslabón «sumarios» y en el quinto eslabón podemos encontrar los sistemas. Para obtener más detalles de la pirámide de las 5s de Haynes, leer el siguiente artículo: ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte II: ¿Dónde y cómo busco información científica fiable y de calidad? [2].

El eslabón 4 corresponde al apartado de “Sumarios”, el cual contempla diversas formas de plasmar la eviden-

cia, como es el caso de libros electrónicos, sumarios de evidencia y guías de práctica clínica.

Los libros electrónicos pueden considerar preguntas clínicas, las cuales son formuladas por un clínico y estas nos pueden ofrecer recomendaciones basadas en evidencia clínica.

Los sumarios de evidencia son herramientas muy innovadoras, debido a que tanto el clínico como el paciente pueden interactuar entre sí. En este punto, personas con formación en medicina basada en evidencia realizan la búsqueda, seleccionan y analizan sistemáticamente la evidencia encontrada. Por tanto, los estudios son previamente evaluados mediante métodos muy rigurosos.

Las guías de práctica clínica son consideradas como un conjunto de instrucciones y recomendaciones desarrolladas de forma sistemática, donde su propósito es principalmente ayudar al clínico y pacientes a tomar decisiones sobre la asistencia más adecuada para condiciones clínicas determinadas [10] (para poder obtener más información sobre los recursos electrónicos pertenecientes al nivel 4, ver Tabla I).

En relación con el eslabón 5, el cual corresponde «Sistemas», este conforma el último nivel de la pirámide de las 5s de Haynes. Se puede plasmar que este nivel es el más elaborado de la pirámide, debido a que su búsqueda se genera en todos los niveles de la pirámide, es decir, que se genera una búsqueda simultánea en todos los recursos electrónicos plasmados previamente (eslabón 1, 2, 3 y 4) y, por tanto, al momento de realizar una bús-

**TABLA I**  
**RECURSOS ELECTRÓNICOS Y ENLACE PERTENECIENTES AL NIVEL 5**

| <i>Recurso electrónico</i>                             | <i>Enlace</i>   |
|--|---|
| <i>Buscadores de Guías de práctica clínica</i>         |   |
| Nationale Guideline Clearinghouse                      | <a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a>   |
| Guidelines International Network                       | <a href="https://www.g-i-n.net">https://www.g-i-n.net</a>   |
| CMA INFOBASE   | <a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx</a>   |
| NHS_Evidence   | <a href="https://www.evidence.nhs.uk">https://www.evidence.nhs.uk</a>   |
| GUIA DE SALUD  | <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home</a>   |
| GPC Rafa Bravo   | <a href="http://infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm">http://infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm</a>   |
| GAG Guidelines   | <a href="https://www.gacguidelines.ca/index.cfm">https://www.gacguidelines.ca/index.cfm</a>   |
| <i>Temas valorados críticamente</i>                    |   |
| Evidencia clínica                                      | <a href="http://www.evidenci clinica.com">http://www.evidenci clinica.com</a>   |
| Clinical evidence                                      | <a href="https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-information/">https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-information/</a>   |
| Best Evidence Topics (BETs)                            | <a href="https://bestbets.org">https://bestbets.org</a>   |
| Dynamed  | <a href="http://www.dynamed.com/home/">http://www.dynamed.com/home/</a>   |
| Physicians information and Educational Resource (PIER) | <a href="https://www.acponline.org/clinical-information/clinical-resources-products/dynamed-plus">https://www.acponline.org/clinical-information/clinical-resources-products/dynamed-plus</a> |
| UpToDate   | <a href="https://www.uptodate.com/es/home">https://www.uptodate.com/es/home</a>   |
| Evidence-based Syntesis Program                        | <a href="https://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/">https://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/</a>   |

TABLA II  
RECURSOS ELECTRÓNICOS Y ENLACE PERTENECIENTES AL NIVEL 5

| <i>Recurso electrónico</i> | <i>Enlace</i>   |
|----------------------------|---|
| TRIP-Database              | <a href="https://www.tripdatabase.com">https://www.tripdatabase.com</a>   |
| Epistemonikos              | <a href="https://www.epistemonikos.org">https://www.epistemonikos.org</a> |

queda científica siempre será recomendable comenzar por este nivel. En la Tabla II se plasman algunos de los recursos electrónicos pertenecientes al eslabón 5 con sus respectivas páginas web.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera-Eguía R, Acevedo-Fernández R, Arroyo-Jofré P. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte I. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;23(1):41-2. DOI: 10.20986/resed.2016.3400/2016.
2. Aguilera-Eguía R. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte II: ¿Dónde y cómo busco información científica fiable y de calidad? *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;23(6):326-7. DOI: 10.20986/resed.2016.3440/2016.
3. Aguilera-Eguía R. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte III: ¿Dónde y cómo busco información científica fiable y de calidad? *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;23(6):327-28. DOI: 10.20986/resed.2016.3441/2016.
4. Aguilera-Eguía R, Cofré-Bolados C, Videla-Roco AG, Pérez-Galdavini VM. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte IV: ¿Dónde y cómo busco información científica fiable y de calidad? *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(4):216-7. DOI: 10/20986/resed.2016.3452/2016.
5. Aguilera-Eguía R, Morera LM, Videla-Roco AG, Yáñez-Baeza CA. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte V. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(4):217-8. DOI: 10/20986/resed.2016.3453/2016.
6. Aguilera-Eguía R, Yáñez-Baeza C, Videla-Roco AG. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte VI. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(4):218-9. DOI: 10/20986/resed.2016.3455/2016.
7. Aguilera-Eguía R, Inostroza-Reyes G. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte VII. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25(2):136-7. DOI: 10.20986/resed.2017.3543/2016.
8. Aguilera-Eguía R, Inostroza-Reyes G, Fuentes-Barría H. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte VIII. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25(3):190. DOI: 10.20986/resed.2017.3544/2016.
9. Aguilera-Eguía R, Yáñez-Baeza C, Fuentes-Barría H. ¿Cómo responder a nuestras preguntas de investigación de forma específica y no morir en el intento? Parte IX. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25(4):247. DOI: 10.20986/resed.2017.3545/2016.
10. Cabello JB, Carballo F, Ansuategi E, Úbeda M. Documentos de evidencia. El sistema 6S. Evidencia a pie de cama (sumarios point of care) y guías de práctica clínica. En: Cabello Juan B, editor. *Lectura crítica de la evidencia clínica*. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 157-79.

V. Pérez-Galdavini<sup>1</sup>, R. Aguilera-Eguía<sup>2</sup>,  
M. J. Muñoz Leal<sup>3</sup> y B. Y. Herrera-Serna<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Preclínicas y Clínicas. Facultad de Medicina. Kinesiología. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. <sup>2</sup>Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Kinesiología. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. <sup>3</sup>Directora de Carrera, Odontología. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile. <sup>4</sup>Departamento de Salud Oral. Universidad de Manizales, Colombia

Correspondencia: Raúl Aguilera-Eguía  
kine.rae@gmail.com