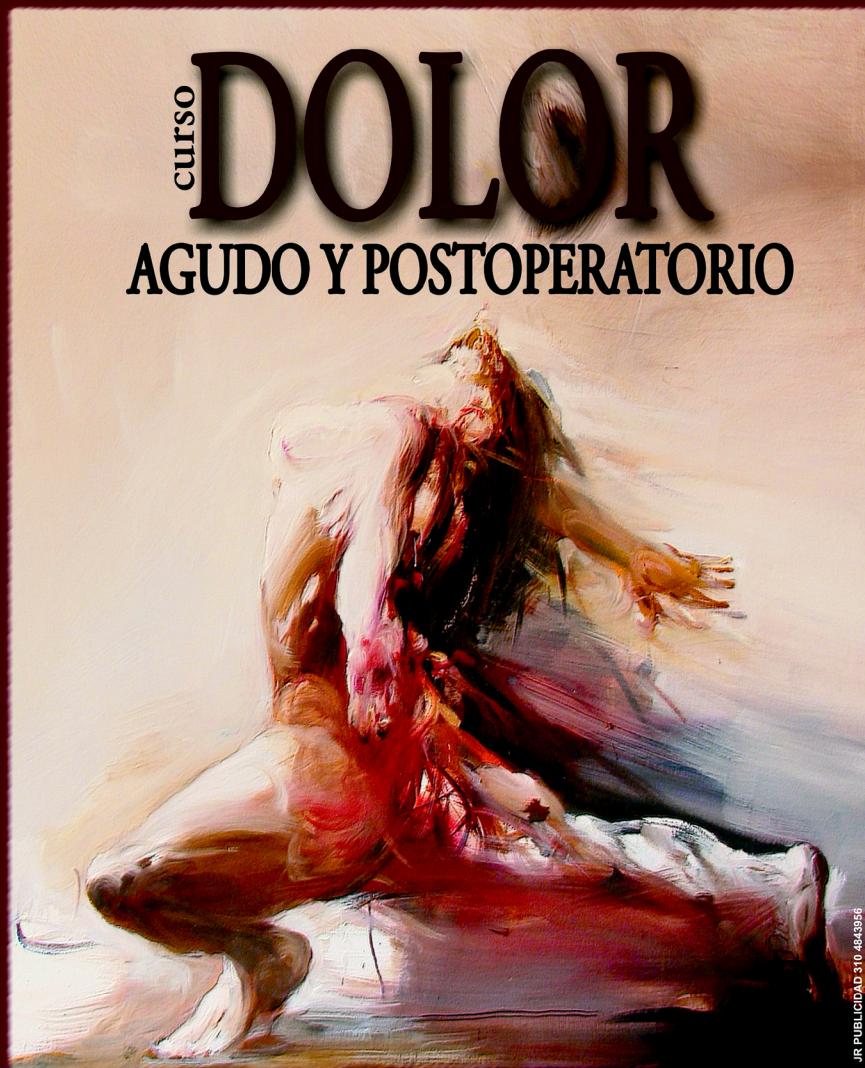


REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA  
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR



Bogotá 28 de Octubre de 2011, Hotel Tequendama  
ASOCIACIÓN COLOMBIANA PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR  
CAPÍTULO COLOMBIANO DE LA IASP



Volumen 6 – Número 2 – 2011

ISSN 1692-9985

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA  
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

# DOLOR

Volumen 6 – Número 2 – 2011



## EDITOR

John Jairo Hernández

## COMITÉ EDITORIAL

Carlos Moreno  
René Estupiñán  
Sergio Ramírez  
Adriana Cadavid  
René Rodríguez  
Jorge Gutiérrez  
Juan Carlos Acevedo

## COORDINACIÓN COMERCIAL Y EDITORIAL

Elsa Bejarano  
John Jairo Hernández

## CONSULTORES NACIONALES

Germán Ochoa  
Juan Miguel Griego  
Carlos Francisco Fernández  
Jorge Daza Barriga

## CONSULTORES INTERNACIONALES

Fernando Cervero (Canadá)  
Oscar de León Casasola (EUA)  
Marc Sindou (Francia)  
Pedro Bejarano (España)  
Miguel Ángel Cruz (EUA)  
María Soledad Cepeda (EUA)  
Juan Vicente Gómez-Barrios (Venezuela)  
Camilo Fadul (EUA)

Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los directores o los editores de la revista Dolor. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas, como elección de productos, dosificación y métodos de empleo corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.

La revista Dolor es una publicación trimestral de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.

Tarifa Postal Reducida N. de la Administración Postal Nacional – ISSN 1692-9985

Todos los textos incluidos en la revista Dolor están protegidos por derechos de autor. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida por cualquier medio, mecánico o electrónico, sin el permiso escrito del Editor.

Diagramación e impresión: Grafiweb Impresores & Publicistas. Bogotá-Colombia.



## AUTORES

### **Carlos E. Carvajal C.**

MD. Residente Anestesiología II año. Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Universitario Clínica San Rafael.

### **Alejandro Neira**

Médico, Residente III, Anestesiología, Universidad de La Sabana. Hospital Universitario La Samaritana.

### **Edmundo Gónima V.**

MD. Anestesiólogo. Algesiólogo. Coordinador Clínica del Dolor. Hospital Militar Central.

### **Diego Mauricio Chaustre Ruiz**

MD. Residente III, Medicina Física y Rehabilitación. Universidad Militar "Nueva Granada" y Hospital Militar Central.

### **Roberto Rivera Díaz**

Anestesiólogo. Docente de dolor y anestesia, Universidad CES, Instituto Colombiano del Dolor. Correo electrónico: robertoneuro@yahoo.com.

### **Antonio Sánchez Serrano**

Médico Cirujano, Miembro de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.

### **Irene Montes Naranjo**

Estudiante de Medicina. X semestre, Universidad CES. Correo electrónico: iremontes@hotmail.com

### **Angélica Goelkel Medina**

Médica Cirujana

### **Omar Gomezese Rivero**

Anestesiólogo, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos. Director Médico Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Cardiovascular de Colombia.

### **Liliana M. Támaro P.**

Médica. Especialista en Bioética. Especialista en Auditoría en salud. Mg.(p) Protección Social. Entrenamiento Cuidados Paliativos. Atención domiciliaria privada en Bogotá.

### **Juan Federico Garzón Cárdenas**

Estudiantes semestre XII Facultad de Medicina, Universidad Nacional, línea de profundización en dolor, nivel III.

### **Luz Helena Cáceres Jerez**

Anestesióloga, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos. Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Cardiovascular de Colombia.

### **Patricia Gómez López**

Anestesióloga, algóloga, profesora asociada Universidad Nacional.

### **Fabián Redondo Collantes**

Médico Residente de Anestesiología y Reanimación. Universidad Industrial de Santander.

### **Andrés Osuna Sánchez**

Estudiantes semestre XII Facultad de Medicina, Universidad Nacional, línea de profundización en dolor, nivel III.

### **Rubén Duarte Reyes**

Médico del Servicio Social Obligatorio. Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Cardiovascular de Colombia.



Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor  
Capítulo Colombiano de la IASP

**JUNTA DIRECTIVA**  
2009-2011

**PRESIDENTE**  
Carlos Francisco Fernández Rincón

**VICEPRESIDENTE**  
Germán William Rangel Jaimes

**SECRETARIA**  
María Patricia Gómez

**TESORERO**  
David Monroy

**VOCALES**  
Héctor Manrique  
Carlos Jaime Yepes  
Javier Mazeneth

**FISCAL**  
Doris Cecilia Montealegre G.

**DIRECCIÓN EJECUTIVA**  
Elsa Bejarano Ramírez

**CORRESPONDENCIA**  
JOHN JAIRO HERNÁNDEZ, MD. (Editor)  
Revista DOLOR  
Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.  
Calle 134 No. 7B-83 Of. 715, Bogotá D.C., Colombia.  
Teléfono: 6271897 - Fax: (571) 6271645  
Correo electrónico: dolor@etb.net.co



Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor  
Capítulo Colombiano de la IASP

**COORDINADORES  
GRUPOS DE INTERÉS**

DOLOR NEUROPÁTICO  
Carlos Moreno

INTERVENCIONISMO  
Juan Miguel Griego

DOLOR EN NIÑOS  
René Estupiñán

DOLOR CRANEOFACIAL  
Sergio Ramírez

DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO  
Adriana Cadavid

DOLOR POR CÁNCER  
Y CUIDADO PALIATIVO  
Ricardo Salazar

DOLOR DE ESPALDA  
Julio César Vergara

**COORDINADORES  
REGIONALES**

BOGOTÁ  
Doris Montealegre

COSTA NORTE  
Juan Miguel Griego

ANTIOQUIA - CHOCÓ  
John Jairo Vargas

ANDINA  
Claudia Inés Correa

SUROCCIDENTAL  
Eduardo Alape

EJE CAFETERO  
José Fernando López

ORIENTE  
Omar Gomezese

SURORIENTE  
José Fernando Guerrero

La Revista Dolor publica artículos originales clínicos y experimentales sobre dolor, reportes sobre terapéuticas médicas y quirúrgicas, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales. La Revista Dolor es la publicación oficial de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED). Si el manuscrito es aceptado para su publicación, el autor debe enviar una autorización escrita a la Revista Dolor concediendo a ésta los derechos de copia. Ningún aparte del material publicado puede ser reproducido sin permiso escrito del editor. La revisión de los artículos sigue las normas sobre publicaciones médicas en cuanto al concepto que expresen los árbitros al Comité Editorial.

### EVALUACIÓN DE PARES

Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la Revista Dolor, donde se someten a evaluación por pares por el Grupo de Árbitros, quienes presentan su evaluación al Comité Editorial para su aceptación y publicación. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del Editor.

### RECOMENDACIONES

1. El trabajo no debe haber sido previamente publicado, excepto en forma de resumen de memorias en eventos académicos nacionales o internacionales.
2. Los trabajos deben contener los nombres completos de los autores con sus respectivos créditos laborales y académicos, anotando sus correos electrónicos.
3. Si se hace alusión a gráficos, fotos, dibujos o tablas previamente publicados por el autor u otros autores, se debe acompañar del permiso escrito de la entidad editorial de la revista o libro donde fueron publicados, dándosele crédito a estas entidades.
4. Los artículos deben ser escritos en español, y se debe anexar un resumen en español y en inglés.
5. Las fotos y gráficos serán enviados en formato de JPG, JPEG, TIFF o GIF, con suficiente resolución.
6. Formato de texto Microsoft Word 98 o más recientes, o Word Perfect, tipo de letra "Times New Roman", tamaño de letra 12 puntos, a espacio simple o sencillo.

### ORGANIZACIÓN

Los trabajos deben tener un título, autores, resumen en español e inglés, palabras clave, introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.

1. Tamaño del manuscrito. Si el trabajo excede el número de palabras los autores deben revisarlo nuevamente para evitar que les sea devuelto. Resumen en español e inglés: 250 palabras cada uno. Hasta seis palabras clave en español e inglés. Introducción: 500 palabras. Discusión: 1500 palabras. Material y métodos, y resultados: sin límite de palabras. Si se desea pasar de estos límites se debe tener permiso escrito del editor principal de la Revista.
2. Página de título. Ésta debe incluir: a) título completo (preferiblemente sin fórmulas químicas y sin abreviaciones); b) Nombre y apellidos completos de todos los autores; c) Afiliaciones laborales y académicas completas de todos los autores; d) Número de páginas de texto que contiene el trabajo (incluyendo tablas y figuras) y el número de tablas y figuras; e) Dirección postal y electrónica, y número de teléfono del autor principal.
3. Bibliografía. La citación de referencias bibliográficas en el texto se deberá presentar entre paréntesis mencionando el autor o dos primeros autores (sus apellidos) y año de la publicación (metodología Vancouver). Nunca se hará colocando números referenciales. Cuando existan más de dos autores de una referencia, se citarán en el texto con el apellido del autor principal seguido de las palabras "y cols".

En la página final de bibliografía serán puestas todas las referencias citadas en el texto, en orden alfabético por autor principal. Éstas deben ser completas y deben incluir: a) apellidos seguidos por las iniciales de los nombres, hasta un máximo de tres (si hay más de tres se deben incluir las palabras "y cols."); b) nombre del artículo; c) nombre de la revista; d) año de publicación; e) volumen y número de páginas.

Para citación de libros se llevará a cabo la siguiente secuencia: a) autor o autores; b) título del capítulo; c) editor o editores del libro; d) título completo del libro; e) lugar de publicación; f) casa editora responsable de la publicación; g) año de publicación; h) número de las páginas.

Para citación de manuscritos en preparación o trabajos no admitidos o no publicados, se debe citar en el texto como comunicación personal, pero no deben aparecer en el listado final de bibliografía.

Ejemplos:

Adams CWM. Neurohistochemistry. Amsterdam: Elsevier, 1965. Goldenberg DL. Psychiatric and psychological aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1989; 15: 105-115. Goldenberg DL. Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormalities. *J Rheumatol* 1989; 16: 91-93.

Turner JA. Coping and chronic pain. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ, editors. Pain research and clinical management. Proc. VIth World Congress on Pain, Vol. 4. Amsterdam: Elsevier, 1991. pp. 219-227.

4. Ilustraciones. Las ilustraciones deben ser numeradas en arábigos de acuerdo con la secuencia de aparición en el texto, referidas como Fig. 1, Fig. 2, y así sucesivamente. Se agradece no enviar figuras en formato PDF.
5. No se aceptan fotos ni figuras a color. Si a juicio del editor principal de la revista se llegare a concluir que las imágenes a color de un determinado artículo son necesarias, el sobrecosto de esta publicación será cargado a los autores del artículo de referencia.
6. Leyendas de las figuras. Toda ilustración enviada para publicación debe traer su respectiva leyenda explicativa. Estas también deben ser escritas con números arábigos, el mismo de su figura acompañante, que se enviarán en páginas separadas y al final del manuscrito. Todos los símbolos y abreviaturas usadas en la figura deben ser adecuadamente explicados.
7. Tablas. Todas deben incluir su leyenda explicativa. Las tablas con datos numéricos deben ser escritas a doble espacio y en páginas separadas, numeradas en secuencia arábiga (Tabla 1, Tabla 2, etc.).
8. Agradecimientos. Siempre deben situarse al final del texto y antes de la bibliografía.

### ASPECTOS ÉTICOS

1. Ética en investigación animal.

Los autores se deben remitir a las guías de experimentación animal dadas por el Comité de Investigación y Asuntos Éticos de la IASP, publicados en *Pain*, 1983; 16: 109-110. Los autores deben especificar si el trabajo experimental fue revisado por alguna institución de cuidado de animales o un comité equivalente.

2. Ética en investigación humana.

Los autores informarán sobre el trabajo de investigación en humanos y demostrarán que éste fue aprobado por un comité de ética debidamente constituido en la institución para la cual se trabaja, o su equivalente.

Cada uno de los autores de los artículos aceptados para publicación tendrá derecho a recibir tres ejemplares de la respectiva revista sin ningún costo. Si se requieren más se cobrará el precio correspondiente en el mercado al momento de la publicación.

## ÍNDICE TEMÁTICO

### Editorial

*John Jairo Hernández Castro* ..... 8

### Visión de la neuralgia postherpética, bajo la luz de la evidencia actual

*Carlos E. Carvajal C., Edmundo Gónima V.* ..... 9

### Osteoporosis y dolor

*Roberto Rivera Díaz, Irene Montes Naranjo* ..... 16

### Fármacos en dolor: ¿qué hay de nuevo?

*Juan Federico Garzón Cárdenas, Patricia Gómez López, Andrés Osuna Sánchez* ..... 23

### Ketamina como coadyuvante en el tratamiento del dolor neuropático de difícil manejo

*Omar Gomezeze Rivero, Luz Helena Cáceres Jerez, Fabián Redondo Collantes, Rubén Duarte Reyes* ..... 34

### Manejo del dolor en insuficiencia renal crónica

*Alejandro Neira, Edmundo Gónima* ..... 38

### Epicondilitis lateral: revisión de tema y conceptos de actualidad

*Diego Mauricio Chaustre Ruiz* ..... 48

### Entendiendo al paciente terminal

*Antonio Sánchez Serrano, Angélica Goelkel Medina* ..... 56

### Toma de decisiones con los pacientes terminales ambulatorios en el manejo del dolor en Bogotá

*Liliana M. Támaro P.* ..... 59

## EDITORIAL

**E**l mundo de la medicina del dolor viene sufriendo embates importantes. La mayoría de ellos están generados por la pérdida en el rumbo fijado por la IASP y por John Bonica cuando comenzó a hablar de este concepto.

Tres situaciones que hoy nos obligan a pensar:

1. *La interdisciplinariedad de las clínicas de dolor.* Este es el más claro ejemplo de lo que es en esencia un equipo de trabajo frente a un problema tan complejo como es el dolor, sobre todo el crónico. La norma IASP siempre ha mantenido el concepto del grupo, conformado por mínimo tres profesionales de la salud, de los cuales uno debe ser psicólogo o psiquiatra. Así nacimos todos, pero el camino se ha desviado. Personas trabajando solas en las cuatro frías paredes de un consultorio, decidiendo y actuando, y se promocionan como clínica de dolor ¿Cuántos de los grupos constituidos en Colombia e inscritos en la ACED actúan según el precepto insignia?, ¿Cuántos hacen evaluar a sus pacientes por el equipo de salud mental antes de realizar terapias intervencionistas avanzadas para descartar ganancias secundarias?, ¿Qué grupos aplican el protocolo estricto antes de formular opioides fuertes a enfermos con dolor crónico no asociado a malignidad? Dejo estas preguntas en el aire para que respondamos con la mano en el corazón y seamos sinceros con nosotros mismos y con la sociedad que nos observa.
2. *El abuso con el intervencionismo.* Se ha entrado en una faceta muy complicada con respecto al manejo de pacientes refractarios, y se está «regalando» con una facilidad inusitada un procedimiento invasivo a pacientes que de pronto no lo requieren; pacientes que pueden mejorar mediante medios conservadores; personas que tienen ganancias secundarias económicas, laborales, familiares, sentimentales, que luego se pegan de estos procesos para definir que están en peores condiciones. Existen claros conceptos y críticas importantes. Para nadie es un secreto que el pronóstico y futuro de los enfermos con dolor lumbar crónico no ha variado a pesar del intervencionismo. Muchos colegas han llegado del extranjero entrenados en intervencionismo en dolor específicamente, pero ellos también deben trabajar en equipo y bajo protocolos muy estrictos. Recordemos que estos procedimientos también pueden generar eventos adversos y debemos estar llenos de razones antes de abordarlos.
3. *Los opioides.* Hemos pasado de la opio-fobia al opio-abuso. Personalmente me atero de la liberalidad con la cual se prescriben opioides de manera inmisericorde a pacientes con dolor crónico no asociado a cáncer. No se cumplen los protocolos estrictos. Y no quiere decir, que estos enfermos de pronto no requieran de esta importante medicina, sino que tenemos que tener razones contundentes para iniciar y mantener estos analgésicos en enfermos por tiempos inmensamente largos. Recordemos que la adicción existe, y que no todas las personas son aptas para recibir estos medicamentos. Para nadie es un secreto el avasallador avance de la adicción a opioides en países del norte (EUA) por cuenta de la sobre formulación, muchas de ellas derivadas de los mismos especialistas en el manejo del dolor. Y qué decir de especialidades, sobre todo quirúrgicas, en nuestro medio, que indican opioides permanentemente, sobre todo los de más alto costo. Todo esto se resume en una sola palabra: opio-ignorancia.

Debemos pensar y retomar el camino. El alivio del sufrimiento humano ha venido teniendo reconocimiento en todas las latitudes del mundo. Se habla en todas partes del quinto signo vital y del alivio del dolor, y el cuidado paliativo como derechos humanos. Estamos comenzando a observar los frutos de una lucha desbarcada contra todo tipo de instituciones y personas que no valoraban el alivio del dolor como un hecho fundamental del quehacer médico, tanto, que ya existe la posibilidad de realizar especialidades médico-quirúrgicas centradas en estos temas, pero no podemos perder el Norte.

Reflexionemos y volvamos a las bases.

John Jairo Hernández Castro, MD  
Coordinador Centro de Medicina  
del Dolor y Cuidado Paliativo  
Universidad del Rosario - Mederi

# Visión de la neuralgia postherpética, bajo la luz de la evidencia actual

Carlos E. Carvajal C.\*, Edmundo Gónima V.\*\*

## Introducción

La neuralgia postherpética es una condición crónica (dolor que persiste por más de 90 días posteriores a la erupción cutánea) que genera incapacidad y detrimento de la calidad de vida de los individuos que la padecen<sup>1,4</sup>. Luego de la primoinfección por el virus varicela zóster (VZ), este permanece inactivo o latente en los ganglios nerviosos sensitivos, como el ganglio de la raíz dorsal (GRD) y el ganglio de Gasser, antes de ser reactivado y manifestarse clínicamente como herpes zóster (HZ) o “culebrilla”. El tratamiento farmacológico e intervencionista actual continúa siendo un reto para los médicos, dada su eficacia parcial y el alto coste para los sistemas de salud respecto a la reconsulta y seguimiento a largo plazo de esta población<sup>2</sup>. En este artículo se revisará la historia de la neuralgia postherpética, su epidemiología, manejo farmacológico e intervencionista basado en la evidencia, al igual que los modelos actuales de prevención primaria de tan incapacitante patología.

## Historia

La “culebrilla”, o HZ, no fue reconocida como una enfermedad al menos hasta la Edad Media. Posteriormente se identificó su relación con la neuralgia postherpética (NPH), siendo esta última una secuela del HZ, descrita a principios del siglo XIX. En 1900, Head y Campbell publicaron en la revista *Brain* la distribución de los dermatomas con sus respectivos nervios, basados en la afección que generaba el HZ en la piel inervada por los nervios periféricos, GRD y

ganglios de Gasser afectados, los cuales se confirmaban por autopsias<sup>1</sup>.

Head fue un reconocido neurólogo que postuló la etiología infecciosa del HZ, dada la distribución epidémica de la misma, similar a la varicela y el sarampión; sus ideas inicialmente no fueron tenidas en cuenta. Posteriormente se evidenció la relación de la varicela en niños y los brotes de HZ en adultos mayores, pero se creía que los virus de la varicela de ambos grupos etarios eran distintos, tipificándose como O-varicela para la infección en niños y Z-varicela para adultos. Sólo hasta el siglo XX Abramson reportó la protección secundaria en niños a los cuales se inoculó suero de adultos convalecientes con HZ y el no contagio en epidemias de O-varicela en un hospital infantil de los mismos.

En los años cincuenta, Barnett propuso que la relación de la varicela y el HZ era indirecta, pues esta última aparecía cuando la inmunidad estaba disminuida y el virus de la varicela se aislaba en el HZ<sup>1</sup>. Finalmente, en 1954 Hope-Simpson publicó su teoría en la cual el HZ era producto de la atenuación o disminución de la respuesta inmunológica frente al virus de la varicela, el cual se encontraba latente en los nervios periféricos, en especial el GRD y el ganglio trigeminal, y que su reactivación generaba lesión en el dermatoma del nervio lesionado. También demostró cómo el HZ era más frecuente en la cara y el tronco, algo similar a la infección de la varicela, en la que las lesiones vesiculares son más intensas en dicha distribución<sup>3</sup>.

## Epidemiología

El HZ es una condición infrecuente y la mayoría de los datos epidemiológicos son obtenidos de estadísticas de países desarrollados. A pesar de que

\* MD. Residente Anestesiología II año. Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Universitario Clínica San Rafael.

\*\* MD. Anestesiólogo. Algesiólogo. Coordinador Clínica del Dolor. Hospital Militar Central.

la infección por el virus de la varicela es de notificación semanal, en Colombia no existen adecuadas bases de datos. Se estima que en Europa la incidencia del HZ es de 1,2 a 5,2 por 1000 personas/año. Existe una fuerte relación entre el riesgo de HZ y la edad, el cual se incrementa después de los 50 años y la media de distribución está entre la sexta y séptima década de la vida. Una de cada cuatro personas experimentará HZ a lo largo de toda su vida<sup>4</sup>. El riesgo de HZ en mayores de 85 años es del 50%. Otras poblaciones en riesgo son los pacientes con VIH, trasplantados y oncológicos. El riesgo de NPH posterior a HZ es del 14%, y su persistencia por más de tres meses ocurre entre el 10% y el 20% en pacientes mayores de 50 años con HZ. En cuanto a los factores de riesgo de NPH está la edad, que es uno de sus mayores pronosticadores. El 8% de los pacientes entre 50 y 54 años y hasta el 20% de los mayores de 80 años con HZ presentarán NPH. Se cree que aquellos con sintomatología aguda severa de dolor, erupción y enfermedad crónica concomitante tienen más riesgo de desarrollar NPH; también es más frecuente en mujeres que en hombres<sup>1,2,4</sup>.

### **Mecanismos de dolor en herpes zóster “culebrilla”**

En la “culebrilla” el virus se replica y viaja en sentido antidiátróxico (alejándose del cuerpo neuronal) del GRD o el ganglio trigeminal. Cuando llega a las terminaciones sensoriales en la piel, aparece el dolor y el escozor o prurito. A este nivel existe liberación de sustancias inflamatorias o nociceptivas, las cuales estimulan a las terminaciones nerviosas. La sensibilización de los receptores nociceptivos causa disminución del umbral y su consecuente alodinia e hiperalgesia. Una presentación menos frecuente es el “zóster sin herpes”, en el cual el dolor aparece días a meses antes que las vesículas en la piel. Se cree que es producto de la neurólisis (cuerpo neuronal o del axón) previa a la llegada del virus a la terminación nerviosa en la piel. Cuando el nervio está sensibilizado en cualquier parte de su extensión, la liberación continua de estímulos nociceptivos hacia la medula espinal genera la liberación de glutamato en las astas dorsales del cordón espinal y la sobre-expresión de receptores N-metil D-aspartato (NMDA). Este fenómeno se llama sensibilización central, componente esencial del dolor neuropático<sup>1</sup>.

### **Mecanismo de dolor en neuralgia postherpética**

No está claro si durante la NPH existe o no replicación viral. Se cree que la replicación viral en el nervio periférico finaliza cuando desaparecen las vesículas en la piel. En estudios de autopsia se encuentran nervios con infiltración leucocitaria, pero ausencia de VVZ por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en NPH. Pacientes con NPH en modelos comparativos post mórtém evidencian disminución de las fibras sensoriales periféricas de hasta el 50%, comparadas con el nervio contralateral sano. De forma sorprendente, cuanto mayor es la severidad de la NPH, mayor es la pérdida de terminaciones sensitivas en la piel del segmento enfermo. En los estudios histológicos de Campbell y Head, se evidenciaron cambios degenerativos de los GRD y de las astas dorsales medulares que correspondían al ganglio afectado en la NPH, demostrando la extensión al sistema nervioso central del daño neuronal causado por esta patología. Estos hallazgos indican que el componente central de sensibilización medular juega un papel importante en la fisiopatología del dolor neuropático de esta entidad<sup>2</sup>.

### **Impacto de la NPH en la calidad de vida**

Es sabido que la neuralgia postherpética puede interferir con las actividades básicas cotidianas, como vestirse, bañarse, moverse, viajar, realizar compras, cocinar, hacer las tareas domésticas, etc. Por lo tanto perjudica considerablemente la capacidad funcional de los individuos que la contraen.

Cuanto mayor es la intensidad del dolor experimentado, más significativo será el impacto en la calidad de vida. Katz y Schmader, en el 2004 y 2007, respectivamente, encontraron relación entre la NPH y el detrimento de la calidad de vida de pacientes afectados, basados en sus estudios descriptivos. Posteriormente, Mélanie Drolet y Marc Brisson realizaron un estudio de cohorte prospectivo de 251 pacientes mayores de 50 años con antecedentes de HZ después de 14 días de la resolución de la fase vesicular de dicha enfermedad. El HZ agudo interfirió con la alimentación de los pacientes, pero especialmente afectó el patrón del sueño en 64% de ellos, el disfrute de la vida en el 58% y las actividades generales en el 53%. La duración del dolor fue en promedio de 32,5

días. La interferencia por dolor en las actividades de la vida diaria varió entre 27 y 30 días. Referente a la NPH, la depresión y ansiedad se presentaron frecuentemente en esta población, además de trastornos del sueño y disminución del disfrute de la vida; la percepción de calidad de vida estuvo seriamente disminuida. Esta última variable se midió con el EQ-5D (índice sintético de calidad de vida), el cual valora la percepción del estado de salud de los pacientes. Su graduación va de 0,0, que es muerte, a 1,0, buena salud. En el estudio de Mélanie Drolet de los pacientes con NPH, el EQ-5D osciló entre 0,57 y 0,6, resultado que evidencia el detrimiento en la calidad de vida de estos individuos<sup>4</sup>.

### Características clínicas de la NPH

La neuralgia postherpética puede manifestarse como diferentes tipos de dolor. Se puede presentar en forma de dolor constante urente intenso, intermitente tipo punzante o como un estímulo evocado tipo alodinia (experiencia dolorosa después de un estímulo normalmente no doloroso, como el toque de la ropa). En general la NPH se resuelve en la mayoría de los casos, pero puede persistir en algunos pacientes durante un período prolongado. Un estudio demostró que a largo plazo el 9% (los cuales tenían una edad mayor de 51 años) de los pacientes con NPH todavía tenían dolor, un año después de la resolución de la erupción<sup>2</sup>. El impacto negativo de la NPH en la calidad de vida puede ser similar al causado por enfermedades mortales o a trastornos psicológicos graves. La NPH puede tener un efecto significativo en aspectos de la vida del paciente, causando fatiga crónica, trastornos del sueño, dificultad para concentrarse, depresión, ansiedad, anorexia, pérdida de peso y aislamiento social<sup>2</sup>.

### Tratamiento del HZ y NPH

**Agentes antivirales.** La prevención de la NPH es un objetivo de la mayoría de los estudios en el tratamiento del HZ. Dentro de las intervenciones terapéuticas para evitar NPH se incluyen los agentes antivirales, corticoides, antidepresivos tricíclicos y combinaciones de estos.

Uma Sharma y colaboradores realizaron un estudio clínico entre 2004 y 2008 en un hospital de Teherán con 152 pacientes mayores de 50 años, los cuales se

concentraron en dos grupos, G1 (duración menor a 72 horas de erupciones cutáneas) y G2 (duración mayor a 72 horas de erupciones cutáneas). A ellos se les administró aciclovir 800 mg vía oral cinco veces al día durante los primeros cuatro días de la primera semana. Los resultados de este estudio muestran que aciclovir oral 800 mg cinco veces al día durante cuatro días es capaz de reducir el tiempo de curación y terminar el dolor por HZ agudo, así como prevenir la aparición de la NPH, incluso si se inicia dentro de los primeros 21 días del comienzo de la erupción<sup>5</sup>.

Otros estudios con aceptable nivel de evidencia confirman el efecto preventivo de la NPH de los antivirales en fase temprana del HZ; entre ellos: Beutner en 1995 y Wood en 1996 con un nivel de evidencia *II* y *I*, respectivamente; Jackson en 1997 y Tyring en el 2000, con estudios de nivel de evidencia *I* y *II*. Ellos llegaron a la conclusión de que el aciclovir, valaciclovir o famaciclovir, administrados en las primeras 72 horas del inicio de las erupciones cutáneas, aceleran la resolución del dolor por herpes zóster.

Shafran y colegas en el 2004 demostraron que el famaciclovir, en diferentes dosis y frecuencias, es tan eficaz como el aciclovir para disminuir las puntuaciones de dolor relacionadas con HZ, con un nivel de evidencia *II*. Cunningham y colaboradores suyos del 2008 encontraron que famaciclovir o valaciclovir han sustituido a aciclovir como fármacos de elección en el tratamiento del HZ, ya que la farmacocinética y las dosis son más favorables para estos dos primeros<sup>6</sup>.

Qifu Li y Ning Chen realizaron un metanálisis (Cochrane, 2009) del tratamiento antiviral para la prevención de la neuralgia postherpética. Incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con un total de 1211 participantes, de los cuales cinco ensayos evaluaron el aciclovir oral y un ensayo, con 419 participantes, evaluó el famaciclovir oral. Concluyeron: "El aciclovir oral no redujo significativamente la incidencia de la NPH. No hay pruebas suficientes de ensayos controlados aleatorios para determinar si otros tratamientos antivirales previenen la NPH. Se necesitan ensayos controlados aleatorios adicionales bien diseñados de famaciclovir u otros nuevos antivirales, con mayor cantidad de participantes. Los futuros ensayos deben prestar mayor atención a la intensidad del dolor y calidad de vida de los participantes, y deben realizarse en diferentes subgrupos de personas, como las personas inmunodeprimidas"<sup>11</sup>.

**Opioides, tramadol y acetaminofén.** Un control óptimo del dolor es difícil de lograr con los medicamentos actualmente disponibles y no existe un tratamiento completamente efectivo para todos los pacientes. En la práctica clínica las combinaciones de medicamentos se convierten en la estrategia médica a seguir, aunque solo se logre un alivio parcial del dolor. El dolor asociado a HZ suele ser intenso y precoz, y la analgesia multimodal con acetaminofén más un opioide como tramadol u oxicodona ha sido recomendada (Dworkin, 2007; Cunningham, 2008). Oxicodona CR (liberación controlada) es más eficaz que gabapentina en la reducción significativa del dolor durante los primeros 14 días del HZ, comparada con placebo, aunque muchos pacientes requirieron la suspensión de oxicodona por efectos secundarios como el estreñimiento. Esto está sustentado por los estudios de Dworkin y colaboradores en el 2009, con un nivel de evidencia II<sup>6</sup>.

**Corticoesteroides.** El uso de esteroides sistémicos (orales) en combinación con antivirales ha presentado resultados contradictorios en estudios clínicos. Eaglstein en 1970 y Keczkes en 1980 presentan resultados a favor de su uso. Contradicторiamente, Lancaster en 1995 y Volmink en 1996 concluyen que no hay beneficio demostrado en el uso de dicha combinación. Dada esta controversia, The Cochrane Collaboration realizó un metanálisis de la eficacia de los corticoesteroides en disminución del dolor HZ y progresión del mismo a NPH. Analizaron cinco estudios clínicos aleatorizados con 787 pacientes, última revisión 2007, donde concluyen: "Hubo pruebas insuficientes para concluir que los corticoesteroides son seguros o eficaces en la prevención de la neuralgia postherpética. Se necesitan más ensayos controlados aleatorios con un mayor número de participantes para determinar, de forma fiable, si existe algún beneficio real (o daño) a partir del uso de corticoesteroides en tratamientos para prevenir la neuralgia postherpética. Los ensayos futuros deben medir la función y la calidad de vida". Por lo anterior no se recomienda su práctica de forma rutinaria<sup>7</sup>.

**Anticonvulsivantes.** El uso de anticonvulsivantes es una práctica extendida en el manejo crónico del dolor neuropático. Existe adecuada evidencia en el manejo del dolor agudo del HZ y en el dolor crónico de la NPH. Berry y Petersen en el 2005 demostraron que la administración de una dosis única de gabapentina 900 mg vía oral durante HZ reducía la

intensidad del dolor agudo en un 66% (33% para placebo), y que también se reducía el área y la gravedad de la alodinia hasta seis horas después de su administración (nivel de evidencia II). Sin embargo no se encontró mayor beneficio analgésico cuando se administró gabapentina durante 28 días, demostrado por Dworkin en el 2009, con nivel de evidencia II<sup>6</sup>. Estudios con pregabalina muestran similar comportamiento a la gabapentina, pero es claro que la disminución del dolor en el primer día es sostenida y tiene significatividad estadística, pero efectos adicionales no se logran luego de tres días de tratamiento, comparados con placebo. Es decir, dosis de 150 a 600 mg/día de pregabalina no cambiarán de forma significativa la disminución de sistemas de puntuación luego del tercer día de tratamiento, comparadas con placebo<sup>8</sup>.

**Parches de lidocaína.** Los parches de lidocaína aplicados al 5% por 12 horas, dos veces al día (sobre piel intacta) en pacientes con HZ redujeron significativamente la intensidad e impresión del dolor. Lin y colaboradores en el 2008 compararon la frecuencia y severidad de los efectos adversos de la lidocaína frente a otras estrategias para el manejo del dolor en HZ, y encontraron que fueron bajas para la lidocaína (nivel de evidencia II)<sup>6</sup>. Un metanálisis realizado en el 2007 por Khaliq, en el que se incluyeron tres ECA, incluyeron 182 participantes tratados con lidocaína tópica y 132 participantes de control. Dos ensayos proporcionaron datos sobre el alivio del dolor y el estudio restante proporcionó datos sobre los efectos secundarios. La lidocaína tópica alivió el dolor mejor que el placebo ( $P = 0,003$ ). Aunque los resultados son satisfactorios con lidocaína parches 5% para el manejo del dolor por NPH, "no existen pruebas suficientes para recomendar la lidocaína tópica como agente de primera línea en el tratamiento de la neuralgia postherpética con alodinia. Debe emprenderse una investigación adicional sobre la eficacia de la lidocaína tópica para otros trastornos por dolor neuropático crónico, y también para comparar las diferentes clases de fármacos (p. ej. anestésicos tópicos frente a antiepilepticos)", concluyen en este metanálisis de Cochrane<sup>9</sup>.

**Antiinflamatorios no esteroides (AINES) tópicos.** Aspirina tópica, ya sea en crema hidratante o éter dietílico, fue un analgésico efectivo para el HZ, en comparación con las preparaciones similares que contienen indometacina, diclofenaco o placebo, según

los ensayos de De Benedittis en 1992, con un *nivel de evidencia II*. Similares resultados de eficacia para el manejo del dolor del HZ encontró Balakrishnan en el 2001, con el uso de aspirina oral (*nivel de evidencia II*)<sup>6</sup>. Jun Young Kim en 2010 realizó un ECA pequeño de 18 pacientes en el que comparó la eficacia de piroxicam parches frente a lidocaína parches 5%, encontrando que tanto lidocaína como piroxicam parches reduce significativamente la escala visual análoga (EVA) de todos los diferentes tipos de dolor. Sin embargo, el parche de lidocaína es mejor para reducir la alodinia, mientras que el parche de piroxicam fue más eficaz para el dolor sordo. El parche de lidocaína actuó más rápido que el parche de piroxicam para la respuesta general del alivio del dolor (24 y 48 horas respectivamente), *nivel de evidencia IIb*<sup>10</sup>. En general hace falta mayor investigación y ECA mejor diseñados para dar una recomendación fuerte sobre el uso de los AINES tópicos para el alivio del dolor en la NPH.

**Capsaicina parches al 8% NGX-4010.** Dada la mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático, se ha permitido un enfoque de manejo más específico de la NPH. Por ejemplo, en la sensibilización de los nociceptores periféricos se sobreexpresan receptores transitorios vanilioides (TRPV1) evidentes en muchos pacientes con NPH. Por lo tanto, el bloqueo selectivo de dicho receptor parece un enfoque lógico para el tratamiento del dolor. La exposición de los receptores TRPV1 a altas concentraciones de capsaicina causan inicialmente la despolarización del sistema nociceptivo periférico, generando dolor urente o quemante; posteriormente desfuncionalización y reducción del número de fibras nerviosas en la epidermis, provocando inhibición de la transmisión del dolor.

Gordon y Miroslav en el 2011 realizaron un ECA con 552 pacientes, 302 pacientes de manejo con capsaicina crema 8% (NGX-4010) frente a 250 pacientes con capsaicina al 0,04% por 12 semanas. En ambos grupos había algunos pacientes que tomaban medicamentos sistémicos anti-neuropácticos. Durante las semanas 2 a 8, los pacientes con NGX-4010 informaron una mayor reducción en las puntuaciones de valoración del dolor, comparados con el grupo de control, tanto en los pacientes que usaban medicamentos sistémicos para el dolor neuropático (26,1% frente a 18,1%,  $P = 0,0011$ ) como en pacientes que no usaban estos medicamentos

(36,5% frente a 26,2%,  $P = 0,0002$ ). Los pacientes que no usaban medicación sistémica para el dolor neuropático reportaron una mayor reducción del dolor cuando usaban NGX-4010. Los efectos secundarios locales fueron transitorios en ambos grupos, y no fueron afectados por el consumo de medicación sistémica para el dolor neuropático<sup>12</sup>.

En otro ECA, Lynn Webster y Marvin Tark compararon la eficacia en la reducción del dolor neuropático secundario a NPH, de NGX-4010 frente a capsaicina parches 0,04%, en 155 pacientes, en el cual no pudieron demostrar la eficacia de esta medicación tópica en el tratamiento del dolor neuropático secundario a NPH<sup>13</sup>. Existe en la actualidad controversia para recomendar el uso de NGX-4010 para el manejo de la NPH.

**Bloqueo simpático o neuroaxial.** En una revisión de bloqueo neuroaxial (incluido el simpático) para el tratamiento del dolor asociado a HZ, se encontró que el 71% (12/15) de los estudios informaron una reducción en la incidencia y severidad de dolor asociado a HZ a un mes. De estos quince estudios sólo uno era un ECA (Pasqualucci, 2000), *nivel de evidencia II*. En un posterior ECA hubo una diferencia significativa en la incidencia (y en menor medida en la intensidad) del dolor de HZ en los pacientes que recibieron una sola inyección epidural de metil prednisolona y bupivacaina, en comparación con aquellos que recibieron terapia antiviral y analgesia como "atención estándar". El número necesario para tratar (NNT) con la inyección epidural para la resolución completa del dolor por HZ en un mes fue de 10, según reportan los estudios de Van Wijck y colaboradores en el 2006, con un *nivel de evidencia II*. Sin embargo, dados los efectos clínicos modestos en dolor agudo y ningún efecto sobre la incidencia de NPH, el uso rutinario de anestésico local más esteroides epidurales durante HZ no se puede recomendar, dada también su controversia en resultados basados en la evidencia (Kumar Corona y colaboradores, 2004)<sup>6</sup>.

A pesar de que la fisiopatología de la NPH no es bien conocida, la respuesta favorable a fármacos antagonistas del receptor de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) en la neuralgia postherpética está adecuadamente documentada en la literatura médica. Bajo este precepto, el magnesio, un bloqueador fisiológico de los receptores tipo NMDA,

ha sido utilizado como tratamiento en diversos trastornos de dolor crónico y podría ser una alternativa en el manejo farmacológico de la NPH. Existen reportes de casos acerca del uso de esta estrategia para el manejo de dolor neuropático de la NPH, aplicado por vía epidural para el dermatoma afectado, obteniendo una respuesta exitosa<sup>14</sup>. Aunque estos reportes aislados no pueden fundamentar una recomendación acerca de su uso, sí son el cimiento de futuros estudios con diseños epidemiológicos válidos que puedan aclarar la efectividad del sulfato de magnesio individual y su combinación con medicación habitual para este trastorno doloroso.

Dureja y colaboradores evaluaron la efectividad de midazolam neuroaxial en el manejo de NPH con afectación de dermatomas lumbosacros con un ECA doble ciego. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos: M-0 (n = 50) recibieron metilprednisolona (60 mg) epidural; en el grupo M-1 (n = 50) recibieron 2 mg de midazolam en el espacio intratecal, mientras que los pacientes del grupo M-2 (n = 50) recibieron metilprednisolona (60 mg) en el espacio epidural, además de midazolam 2 mg en el espacio intratecal. La administración de midazolam intratecal (2 mg) proporcionó una mejoría a corto plazo en la neuralgia postherpética similar a la metilprednisolona epidural. Sin embargo, la combinación de midazolam por vía intratecal con metilprednisolona epidural resultó en una duración prolongada de la analgesia en los pacientes con neuralgia postherpética. La necesidad de analgésicos fue también significativamente menor en los pacientes que recibieron dicha combinación, en comparación con aquellos que recibieron ya sea midazolam intratecal o metilprednisolona epidural solos. Ningún efecto adverso serio fue visto con el uso de midazolam intratecal, excepto un leve grado de sedación<sup>15</sup>.

**Medidas no farmacológicas.** En un ECA doble ciego, Barbarisi y colaboradores estudiaron la eficacia del TENS en combinación con pregabalina a dosis de 300 mg y 600 mg día, comparados contra pregabalina a iguales dosis más TENS placebo. En todos los grupos se presentó disminución de la valoración subjetiva del dolor, pero en el grupo con TENS se observó mayor disminución del dolor con significación estadística comparado contra TENS placebo. Este tipo de estrategia representa una herramienta más para la mejoría del dolor neuropático secundario NPH<sup>16</sup>.

## Prevención de la neuralgia postherpética

La prevención de la neuralgia postherpética mediante la vacunación de personas mayores de 60 años de edad con vacuna viva atenuada de VVZ reduce la incidencia de neuralgia postherpética, según resultados publicados por Oxman y colaboradores en el 2005. Actualmente la vacunación se recomienda como el estándar de prevención primaria del HZ y la NPH, incluso para aquellas personas que han experimentado un episodio previo de HZ.

Durante el HZ, la administración temprana de antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina (90 días) redujo significativamente la incidencia de NPH, con un nivel de evidencia II<sup>6</sup>. Un ECA doble ciego de 38.546 pacientes comparó la vacuna de virus vivos atenuados de VVZ contra placebo, y encontró que el uso de la vacuna contra el herpes zóster: redujo la carga de enfermedad debida a HZ en un 61,1% (P = 0,001), redujo la incidencia de neuralgia postherpética en 66,5% (P = 0,001) y redujo la incidencia de herpes zóster en un 51,3% (P = 0,001), comparada con el placebo. Las reacciones en el sitio de la inyección fueron frecuentes pero en general leves. Dada la fuerte evidencia en la literatura médica, se recomienda el uso de rutina de la vacuna VVZ atenuada para la prevención del HZ y de la NPH en mayores de 60 años<sup>17</sup>.

## Conclusiones

Basados en la evidencia clínica actual, se pueden resumir de forma conclusiva algunos tópicos para tener en cuenta en el abordaje de los pacientes con neuralgia postherpética o incluso en el tratamiento temprano del herpes zóster. Estas simples recomendaciones se resumen en:

1. Los agentes antivirales administrados dentro de las primeras 72 horas del inicio de la erupción cutánea del herpes zóster aceleran la resolución del dolor agudo, pero no reducen la incidencia de neuralgia postherpética (nivel de evidencia I). Revisión Cochrane.
2. La inmunización de las personas mayores de 60 años de edad con la vacuna del virus atenuado del VVZ reduce la incidencia de herpes zóster y la neuralgia postherpética (nivel de evidencia II).

3. Amitriptilina usada en bajas dosis durante los primeros 90 días del inicio de la erupción cutánea del herpes zóster reduce la incidencia de neuralgia postherpética (nivel de evidencia II). Primera línea de tratamiento en NPH.
4. Parches de lidocaína al 5% ofrecen adecuada analgesia en el herpes zóster (nivel de evidencia II). Primera línea de tratamiento de NPH.
5. Anticonvulsivantes como pregabalina y gabapentinan reducen los sistemas de puntuación en la valoración del dolor en pacientes con HZ y NPH, convirtiéndose en primera línea de manejo de dichas patologías (nivel de evidencia II).
6. La administración de analgesia precoz (acetaminofén, tramadol, oxicodona CR) y adecuada es un componente importante del tratamiento del herpes zóster y puede ser beneficiosa para reducir la incidencia de la NPH (nivel de evidencia II). El uso de AINES tópicos se recomienda con un (nivel de evidencia IIb).

## Referencias

1. Gary J Bennett and C Petter N Watson. Herpes zoster and Postherpetic neuralgia: past, present a future. *Pain Res Manage* 2009;4:275-282.
2. RW Johnson, J. McElhaney. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Journal compilation a 2009 Blackwell Publishing Ltd. Int J Clin Pract, September 2009;63(9):1386-1391.*
3. Hope-Simpson. Studies on shingles. Is the virus ordinary chickenpox virus? *Lancet* 1954;25:1299-1302.
4. Mélanie Drolet PhD, Marc Brisson. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ. November 9, 2010;182(16).*
5. Abbas Rasi, Ashkan Heshmatzade Behzadi. The efficacy of time-based short-course acyclovir therapy in treatment of post-herpetic pain. *J Infect Dev Ctries 2010;4(11):754-760.*
6. Macintyre PE, Schug SA. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne 2010.
7. He L, Zhang D, Zhou M. Corticosteroides para la prevención de la neuralgia postherpética. *La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>*
8. Uma Sharma, Teresa Griesing. Time to Onset of Neuropathic Pain Reduction: A Retrospective Analysis of Data From Nine Controlled Trials of Pregabalin for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia. *American Journal of Therapeutics 2010;17: 577-585.*
9. Khaliq W, Alam S, Puri N. Lidocaína tópica para el tratamiento de la neuralgia postherpética. *La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).*
10. Jun Young Kim, Hyun Jung Lim. Efficacy of Piroxicam Patch Compared to Lidocaine Patch for the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Ann Dermatol 2011;23(2).*
11. Qifu Li, Ning Chen, Jie Yang, Muke Zhou, Dong Zhou, Quanwei Zhang, Li He. Tratamiento antiviral para la prevención de la neuralgia postherpética (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art. no. CD006866. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).*
12. Gordon A. Irving, Miroslav Backonja. NGX-4010, a Capsaicin 8% Dermal Patch, Administered Alone or in Combination With Systemic Neuropathic Pain Medications, Reduces Pain in Patients With Postherpetic Neuralgia. *Clin J Pain 2011;00:000-000. Lippincott Williams & Wilkins.*
13. Lynn R Webster, Marvin Tark. Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter, randomized, controlled study of NGX-4010, an 8% capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *Webster et al. BMC Neurology 2010;10:92.*
14. Ho Kyoung Yu, Joon Ho Lee. Relief of Postherpetic Neuralgia with Transforaminal Epidural Injection of Magnesium. A Case Report. *Korean J Pain 2011;24(1):53-56.*
15. Dureja GP, Hammad Usmani. Efficacy of Intrathecal Midazolam with or without Epidural Methylprednisolone for Management of Post-Herpetic Neuralgia Involving Lumbosacral Dermatomes. *Pain Physician 2010;13:213-221.*
16. Manlio Barbaris, Maria Caterina Pace. Pregabalin and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Postherpetic Neuralgia Treatment. *Clin J Pain 2010;26:567-572.*
17. MN Oxman, MJ Levin, A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med 3 5 2; 2 2 [www.nejm.org](http://www.nejm.org) june 2, 2005.*

# Osteoporosis y dolor

Roberto Rivera Díaz\*, Irene Montes Naranjo\*\*

## Resumen

La osteoporosis es una enfermedad común caracterizada por fragilidad esquelética secundaria a baja densidad mineral ósea, cuya prevalencia está en incremento debido al aumento en la expectativa de vida, generando un costo anual alto al sistema de salud. Es muy importante identificar los pacientes con factores de riesgo para hacer tamizaje temprano y así poder diagnosticar y tratar la enfermedad a tiempo para prevenir fracturas hasta en un 50% y la limitación física asociada a deformidad esquelética y al dolor desencadenado.

El tratamiento depende generalmente de las necesidades del paciente y de los factores desencadenantes de la patología. Además de cambios en la dieta y mejorar estilos de vida se cuenta con una amplia gama de medicamentos como: calcio, vitamina D, calcitonina, antirresortivos, terapia hormonal y alternativas analgésicas para el control de los diferentes tipos de dolor asociados a esta enfermedad. Para el manejo del dolor se puede recurrir a medicamentos o procedimientos invasivos, y los fármacos seleccionados van a depender si hay un desencadenante somático o neuropático. Como procedimientos invasivos se cuenta con la vertebroplastia, que ha sido utilizada en el tratamiento de dolor agudo o subagudo secundario a fracturas por aplastamiento vertebral con resultados controvertidos según la evidencia científica.

**Palabras clave:** osteoporosis, antirresortivos, vertebroplastia, calcio, vitamina D, densitometría.

## Abstract

Osteoporosis is a highly common disease characterized by skeletal fragility secondary to decreased bone density, whose prevalence has increased associated to the rise in life expectancy generating a growing annual cost to the health system. It is important to identify patients with risk factors to perform screening tests and to be able to diagnose and treat the disease on time so that it allows to prevent physical limitations and fractures up to 50%, associated to physical deformity and related pain.

Treatment depends generally on patient needs and triggering factors, looking to improve their life style and diet counting with a wide range of medications like: calcium, D vitamin, calcitonin, antiresorptive meds, hormonal therapy, and analgesic alternatives to control different types of pain associated to this disease. For pain control it can be used different types of medication or invasive procedures, the selected medication effect will depend on a somatic or neuropathic trigger. As invasive procedure it's been studied vertebroplasty, used to treat acute or subacute pain secondary to the flattening of a vertebrae with controversial results in scientific evidence.

**Key words:** osteoporosis, calcium, D vitamin, antiresorptive medication, vertebropasty, densitometry.

**Definición de osteoporosis.** Aumento en la fragilidad esquelética, acompañada por baja densidad mineral ósea (score para densidad mineral ósea por debajo de -2,5) y deterioro de la microarquitectura.

**Epidemiología.** La osteoporosis es una enfermedad común, costosa y mórbida, cuya prevalencia está en aumento debido a mayor cantidad de población geriátrica. Afecta aproximadamente a 6 millones de mujeres y 2 millones de hombres en EE.UU., y en este país se presentan aproximadamente 1,5 millones de fracturas osteoporóticas por año. Los bifosfonatos son el tratamiento más común<sup>1,2</sup>.

\* Anestesiólogo. Docente de dolor y anestesia, Universidad CES, Instituto Colombiano del Dolor. Correo electrónico: robertoneuro@yahoo.com.

\*\* Estudiante de Medicina. X semestre, Universidad CES. Correo electrónico: iremontes@hotmail.com

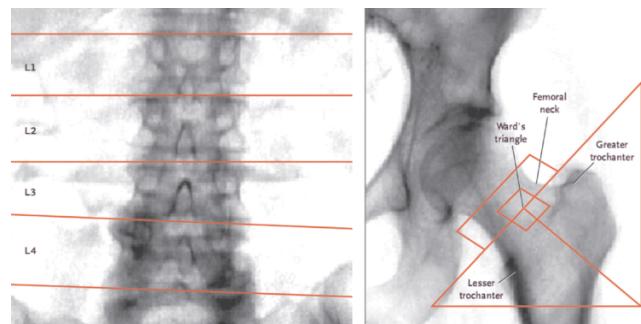
**Diagnóstico.** Debemos primero identificar los pacientes con factores de riesgo como: mujeres posmenopáusicas, hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, fumadores, falta de exposición a la luz solar especialmente en ancianos con enfermedades crónicas, pacientes con VIH, síndromes de malabsorción y mieloma múltiple. Pacientes con osteoporosis y pérdida de peso se les debe descartar enfermedad celiaca (intolerancia a las proteínas del gluten con atrofia del duodeno, lo que produce malabsorción de nutrientes)<sup>3,4</sup>.

**Medición de densidad mineral ósea (T Score).** Es indicativo de osteoporosis un score de -2,5 o menor y de osteopenia con un score de -1 a -2,5.

Lo usual es hacer la densitometría a nivel vertebral de L1 a L4 y de la cadera, incluyendo el triángulo de wards (área más débil en el cuello femoral), cuello femoral y el trocánter mayor<sup>5</sup>.

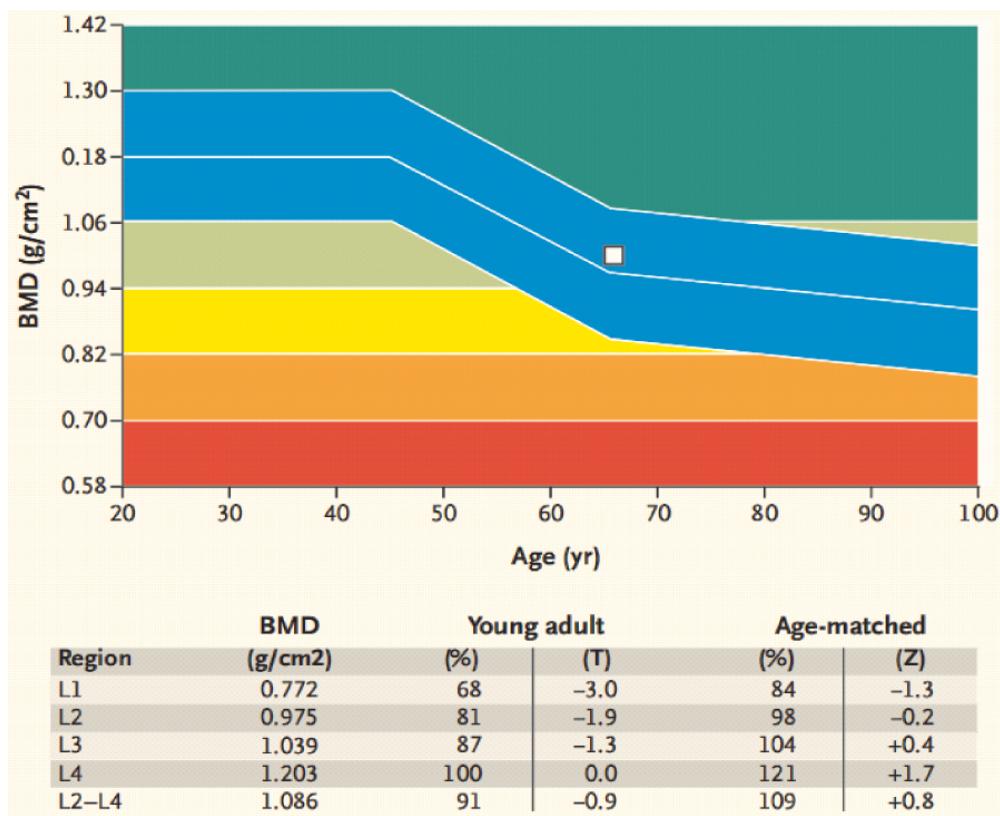
Algunas veces hay discrepancias entre el score de la espina y el de la cadera. La decisión sobre tratamiento no debe ser basada solo en medición de densidad mineral ósea.

La medición espinal es útil en mujeres posmenopáusicas jóvenes porque muestra valores osteoporóticos más tempranos que en la cadera. La medición espinal en pacientes de mayor edad se puede alterar por cambios escleróticos de la edad, mostrando mayor densidad mineral ósea<sup>6,7</sup>.



Se representa el T score (densidad ósea del paciente comparada con el promedio para un adulto joven) y el Z score (densidad ósea del paciente comparado con otra persona de la misma edad)<sup>8</sup>.

Los colores indican el grado de densidad ósea, el rojo alta y el verde baja.



**Recomendaciones.** Toda mujer debe tener medición de densidad mineral ósea a los 65 años y más temprano en mujeres seleccionadas: con fractura previa, antecedente familiar de fractura, bajo peso corporal, pérdida de peso o de altura del 5% del basal o más, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, hipogonadismo, síndrome de Cushing o tratamiento prolongado con glucocorticoides. Los datos son limitados para recomendar densitometría en hombres. Faltan datos para dar guías de cada cuánto realizar la medición si la densitometría es normal. También se recomienda en pacientes que toman antiepilepticos y pacientes con VIH en los que se recomienda hacer una densitometría a los 48 años sin importar el género por mayor riesgo de desarrollar osteoporosis<sup>9-11</sup>.

**Tomografía computarizada cuantitativa (TC).** Analiza hueso trabecular y cortical separadamente, detecta tempranamente pérdida ósea vertebral. Tiene varios inconvenientes tales como mayores costos y exposición a radiación por lo que no se utiliza comúnmente para diagnóstico de osteoporosis.

Marcadores bioquímicos de hueso como el N-telopeptido, osteocalcina y fosfatasa alcalina raras veces ayudan a establecer un diagnóstico o seleccionar un tratamiento, pero pueden ser útiles para saber si hay acelerada pérdida ósea. Hay marcadores de aumento en la formación o en la resorción. Estos muestran mucha variabilidad y hay datos insuficientes que soporten su uso para definir tratamiento.

**Exámenes de laboratorio.** Están indicados en pacientes con Z score bajo para descartar patologías asociadas; por ejemplo: Ca++ sérico elevado sugiere hiperparatiroidismo, medición de niveles séricos de 25(OH) vitamina D, descartar hipertiroidismo, exceso de glucocorticoides, disfunción gonadal, enfermedad del tracto gastrointestinal, renal o neoplasia.

## Tratamiento

**Indicaciones.** Prevenir pérdida ósea en el paciente con osteopenia y disminuir probabilidad de fracturas en el paciente con osteoporosis.

El tratamiento puede disminuir el riesgo de fracturas en un 50%. Hay abundante evidencia de que la terapia agresiva disminuye el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis<sup>12</sup>.

Se debe evitar cigarrillo y alcohol excesivo, porque estos aumentan el riesgo de fracturas.

La inmovilidad causa rápida pérdida ósea. La actividad física regular incluyendo ejercicios aeróbicos y ejercicios de resistencia son efectivos para aumentar la densidad mineral ósea y la masa muscular en mujeres posmenopáusicas, pero no se ha demostrado que disminuyan el riesgo de fracturas.

**Calcio.** Aumentar la ingesta de Ca++ disminuye el hiperparatiroidismo asociado con la edad avanzada y aumenta la mineralización. Toda mujer posmenopáusica debe tener una ingesta total de Ca++ de 1200-1500 mg/día, con dieta, suplemento o ambos. Teniendo en cuenta que<sup>13</sup>:

- 1 vaso de leche de 8 onzas = 300 mg de Ca++
- 2 onzas de queso = 530 mg de Ca++
- 6 onzas de yogur = 300 mg de Ca++

**Vitamina D.** Aumenta la absorción del Ca++, su deficiencia corresponde a un nivel de 25(OH) vitamina D menor de 15 ng/ml. En varios estudios se ha comprobado que el calcio más vitamina D disminuye el riesgo de fracturas no vertebrales. Los suplementos de vitamina D aumentan la fuerza muscular y disminuyen el riesgo de caídas<sup>14</sup>.

**Plan de tratamiento.** Básicamente consiste en suplementos de calcio (1200 mg/día), 800 IU de vitamina D y alendronato o risedronato una vez a la semana o ibandronato una vez al mes. Considerar hormona paratiroides (PTH) por dos años si el paciente no tolera los bifosfonatos o tiene múltiples fracturas<sup>15-17</sup>.

**Antirresortivos.** Bloquean la resorción ósea al inhibir la actividad de los osteoclastos, aumentan la mineralización ósea y estabilizan la microarquitectura, aumentan la densidad mineral ósea en osteopenia y osteoporosis y disminuyen el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis<sup>18-20</sup>.

**Bifosfonatos.** Son la primera línea de terapia para el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Disminuyen el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales. Se deben tomar en ayunas con suficiente agua y permanecer erguido por lo menos 30 minutos después. El calcio no se debe administrar concomitantemente con los bifosfonatos porque se

unen, disminuyendo la absorción. Pueden causar una caída precipitada en los niveles de calcio sérico, por lo que están contraindicados en pacientes con deficiencia de vitamina D<sup>21-23</sup>.

El alendronato puede ser administrado en forma segura durante siete años, sin afectar la fuerza ósea. La descontinuación por cinco años o más de la terapia con alendronato resulta en mínima pérdida ósea durante los siguientes tres a cinco años. Administrar una vez por semana disminuye el riesgo de esofagitis comparado con la administración diaria. Un estudio mostró mayor aumento en la densidad mineral ósea con alendronato que con risedronato pero la significancia clínica es incierta. En general alendronato y risedronato aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen el riesgo de fracturas en un 50%<sup>24-26</sup>.

El ibandronato (Bonviva) fue aprobado por la FDA en 2005<sup>27,28</sup>

El strontium ranelate estimula la captación ósea de Ca++ e inhibe la resorción ósea. Se administra por vía oral, tiene acción anabólica y antirresortiva, disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en un 40%, también se observó disminución de fracturas no vertebrales pero en un grupo muy pequeño de pacientes. Su utilización es controversial debido a que se asocia con leve aumento de trombosis venosa de miembros inferiores. Recientemente aprobado en Europa, pero aún no aprobado por la FDA<sup>29</sup>.

**Ácido zoledrónico (Aclasta).** Bifosfonato con dos átomos de nitrógeno, lo cual aumenta sus efectos antirresortivos. Se une al hueso mineralizado e inhibe a la FPP (farnetil difosfato) sintetasa, una enzima importante para la función osteoclástica. Tiene una eficacia antirresortiva equivalente a alendronato y risedronato a dosis menores, con menor incidencia de esofagitis y evidencia de mejor adherencia al tratamiento debido a que se aplica una vez al año, lo que lo hace más cómodo para el paciente. Con reportes de casos de fibrilación auricular (FA) como evento adverso<sup>30</sup>.

### Efectos adversos de bifosfonatos

**Osteonecrosis de mandíbula.** Se asocia a altos niveles de fosfato, presentándose principalmente

en tratamientos venosos para el cáncer (incidencia: 2-11%). En osteoporosis la incidencia no es tan clara (1: 10.000 a 1: 100.000 y 0,01-0,04% en algunos estudios). Se piensa que la incidencia en tratamiento de osteoporosis puede estar subestimada debido a la falta de casos reportados y mala adherencia al tratamiento a largo plazo. La extracción dental reciente aumenta diez veces el riesgo. Otros factores de riesgo son diabetes mellitus, glucocorticoides orales, tabaquismo y otras comorbilidades<sup>31</sup>.

**Dolor musculoesquelético.** Puede ser severo y ocurrir en cualquier momento después de iniciar el bifosfonato. Es diferente al síndrome de respuesta de fase aguda que se manifiesta con fiebre, escalofríos, dolores óseos, mialgias y artralgias que algunas veces acompañan la administración inicial de bifosfonatos venosos. El dolor no se manifiesta en un sitio anatómico en particular, a veces es localizado y luego se generaliza. Hay casos reportados de dolor discapacitante. Aunque el dolor mejora al suspender el bifosfonato, algunos pacientes tienen resolución total y otros solamente parcial. Hay que tener en cuenta que muchos pacientes con osteoporosis tienen dolor musculoesquelético por fracturas o por osteoartritis concomitante. Su incidencia y factores de riesgo no son conocidos, pero basados en estudios aleatorizados y experiencia clínica, es una complicación poco frecuente<sup>32</sup>.

**Fibrilación auricular (FA).** Hay un enlace incierto entre bifosfonatos y FA. Hay estudios que reportan aumento del riesgo y otros no. Teniendo en cuenta además que la mayoría de pacientes tienen múltiples comorbilidades<sup>33</sup>.

**Cáncer esofágico.** Los bifosfonatos se asocian a úlceras del tracto gastrointestinal, pero el cáncer es raro, con menos de 23 casos reportados en EE.UU. en más de una década de tratamiento. Ha sido principalmente reportado con alendronato. En general se recomienda que evitar bifosfonatos orales en pacientes con esófago de Barrett es prudente. El riesgo-beneficio se encuentra a favor de los bifosfonatos, ya que las fracturas son mucho más comunes que el cáncer de esófago<sup>34</sup>.

**Agentes anabólicos.** Se recomiendan en pacientes con T score menor de -3. Estimulan la formación ósea actuando sobre los osteoblastos. El

receptor de PTH está acoplado a proteínas G que activa el AMPc y proteinkinasas. Las acciones anabólicas de la PTH son propiedades mitogénicas para los osteoblastos y disminución de la apoptosis. Sin embargo sus efectos anabólicos no han sido totalmente dilucidados y no está claro por qué la exposición sostenida a la PTH hace que predominen los efectos catabólicos. El teriparatide aumenta la densidad ósea y disminuye fracturas vertebrales y no vertebrales. Se puede presentar pérdida ósea al suspender la PTH, por lo que se recomienda administrar un antirresortivo para compensar este efecto. La PTH es bien tolerada, pero puede producir leve hipercalcemia asintomática. Su uso se limita a dos años porque no hay estudios por más tiempo para garantizar su eficacia y seguridad. Aunque el uso concomitante de un antirresortivo más PTH puede ser considerado una unión atractiva por sus diferentes mecanismos de acción, estudios iniciales no han mostrado un beneficio adicional. En osteoporosis inducida por glucocorticoides la PTH es particularmente efectiva<sup>35</sup>.

- **Teriparatide = PTH sintética.** Actúa sobre receptores acoplados a proteínas G de osteoblastos y células tubulares renales, aumentando la reabsorción tubular de Ca++ y la excreción de fosfato; incrementa la producción de 1,25 (OH) vitamina D, lo que estimula la absorción de Ca++. La PTH primero estimula formación de hueso (efecto anabólico) y luego estimula la resorción ósea. Aprobada por la FDA en 2002. Se han reportado casos de osteosarcoma en ratas tratadas con altas dosis de PTH, pero solo hay un caso reportado de osteosarcoma en más de 300.000 pacientes tratados con PTH. Este tratamiento se debe limitar a pacientes con moderada a severa osteoporosis por no más de dos años<sup>36</sup>.

**Raloxifen.** Es un modulador selectivo de receptores de estrógenos que inhibe la resorción en una forma similar a los estrógenos, disminuyendo el riesgo de fracturas vertebrales en un 40%; está en estudio fase 2 y 3<sup>37</sup>.

Los tratamientos prolongados con estrógenos han caído en desuso por aumentar el riesgo cardiovascular y de cáncer de mama<sup>38</sup>.

#### Medicamentos aprobados por la FDA para prevención y tratamiento de osteoporosis

Medicamento	Dosis
<b>Antirresortivos</b>	
Bifosfonato	
Alendronato	10 mg/día ó 70 mg/semana VO.
Risedronato	5 mg/día ó 35 mg/semana VO.
Ibandronato	2,5 mg/día ó 150 mg/mes VO. 3 mg intravenoso cada 3 meses.
Ácido zoledrónico	5 mg intravenoso cada 12 meses.
Raloxifeno	600 mg/día vía oral.
Estrógeno	Dosis y rutas variables.
Calcitonina	200 UI/día intranasal.
Anabólico	
Teriparatide	20 mcg/día subcutáneo.

#### Dolor crónico asociado a osteoporosis

Los pacientes con osteoporosis pueden sufrir dolor somático desencadenado por deformidades óseas, osteoartrosis asociada o fracturas patológicas. Este tipo de dolor responde bien a analgésicos comunes. En caso de no respuesta se pueden usar opioides, los cuales son útiles en dolor somático y neuropático severo. En dolor ocasional se utilizan fármacos de liberación rápida, como tramadol, y en dolor continuo se utilizan fármacos de liberación controlada.

También pueden sufrir dolor neuropático especialmente secundario a irritación radicular por compromiso de columna vertebral. Este dolor es manejado basado en las guías internacionales de dolor neuropático, entre los medicamentos recomendados se encuentran: antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, anticonvulsivantes como carbamazepina, gabapentina y pregabalina, opioides débiles y según evolución opioides fuertes. También se encuentra la posibilidad de intervencionismo analgésico selectivo según el caso individual.

**AINES.** Están indicados en dolor nociceptivo de origen osteomuscular pero por períodos cortos. El dolor leve a moderado debe ser idealmente manejado con acetaminofén, debido a los efectos secundarios renales y gastrointestinales de los AINES. Se deben utilizar con precaución en pacientes hipertensos

debido a la retención hídrica e interacción con los hipotensores.

### Vertebroplastia percutánea

Las fracturas vertebrales secundarias a osteoporosis son causa importante de dolor y la vertebroplastia puede ser una buena opción terapéutica.

Es útil en tratamiento de dolor agudo o subagudo secundario a fractura vertebral, es decir hasta ocho semanas de la fractura. Consiste en la inyección de varios tipos de cemento óseo directamente en el sitio de la fractura vertebral guiado radiográficamente<sup>39</sup>.

La gran ventaja del procedimiento es la mejoría inmediata del dolor en pacientes bien seleccionados, sin embargo hay otros ensayos clínicos que no muestran diferencia a los tres meses cuando se compara con el manejo conservador.

La vertebroplastia está contraindicada en pacientes con infección en el sitio de punción, alergia a agentes radiopacos y anticoagulación no corregida. Y puede tener complicaciones como: fuga de cemento con variable grado de disfunción motora. Embolismos pulmonares de cemento y osteomielitis, que solo se han reportado en un paciente con infección previa<sup>40</sup>. Artículos recientes reportan menos complicaciones con la técnica de cifoplastia (*kyphoplasty*) especialmente en la migración del cemento por fuera del cuerpo vertebral.

El manejo conservador de los aplastamientos vertebrales por osteoporosis incluye inmovilización prolongada que puede llevar a pérdida muscular, aumento en el riesgo de infección pulmonar y trombosis venosa profunda<sup>41</sup>.

Algunos autores consideran que la vertebroplastia solo debe ser considerada en pacientes que no mejoran con tratamiento médico, actualmente se encuentran en la literatura ensayos clínicos sin diferencia entre vertebroplastia y placebo y otros ensayos con mejoría importante en la evolución específicamente en la intensidad del dolor. Faltan más trabajos para dilucidar la discusión, sin embargo el éxito de este procedimiento depende de una buena selección de paciente y hacerlo en el momento oportuno<sup>42,43</sup>.

### Conclusión

Todos los adultos deben ser aconsejados sobre la importancia de una ingesta adecuada de calcio, vita-

mina D, nutrición adecuada y estilos de vida saludables para favorecer la salud de la estructura ósea. También deben ser evaluados después de los 65 años o en situaciones especiales por medio de densitometría ósea y otras ayudas diagnósticas en pacientes apropiados, para así considerar la necesidad de iniciar terapia farmacológica la cual busca disminuir el riesgo de fracturas y complicaciones asociadas de acuerdo con la información clínica y estudios recientes. Es importante tener en cuenta que estos pacientes no solo requieren tratamiento enfocado en el mejoramiento de la calidad ósea y que busca prevenir la reabsorción sino que también van a presentar dolor asociado a su cuadro por lo que van a requerir manejo multidisciplinario que permita controlar estos síntomas. Es importante el monitoreo y la evaluación continua para determinar si el tratamiento está alcanzando los objetivos planteados y si es necesario realizar cambios ante efectos adversos o preocupación por parte del paciente.

### Referencias

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC, National Osteoporosis Foundation, 2008. Available at: [http://www.nof.org/professionals/Clinicians\\_Guide.htm](http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm). Accessed March 10, 2011.
2. Riggs BL, Melton LJ III. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17(5 suppl):505S-511S.
3. MD, PhD, Ana Lucía M. Lima, Priscila R. Oliveira MD, Riccardo G. Gobbi MD, Alexandre L. Godoy-Santos MD, and Gilberto L. Camanho MD, PhD. "Algorithm for the Management of Osteoporosis." *Southern Medical Association* 104.03 (2011); 4. Department of Orthopaedics and Traumatology University of São Paulo São Paulo, Brazil.
4. Ott S. Osteoporosis and Bone Physiology. Available at: Updated July 2, 2007. Accessed February 18, 2011.
5. E. Michael Lewiecki, and Nelson B. Watts. New Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *The Southern Medical Association* 2009th ser. 102.2 (2009);175-79. From the New Mexico Clinical Research & Osteoporosis Center, Albuquerque, NM; and University of Cincinnati Bone Health and Osteoporosis Center, Cincinnati, OH.
6. Michael Kleerekoper MD, and Deborah T. Gold PhD. "Osteoporosis Prevention and Management An Evidence-Based Review". *Clinical Obstetrics and Gynecology* 51.3 (2008, Lippincott Williams & Wilkins): 556-63. Department of Internal Medicine, St. Joseph Mercy Hospital, Ann Arbor, and Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan; Departments of Psychiatry & Behavioral Sciences, Sociology, and Psychology & Neuroscience, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina.
7. Marini F, Brandi ML. Pharmacogenetics of osteoporosis: future perspectives. *Calcif Tissue Int* 2009;84:337-347.

8. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ III, et al; National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008;19:449-45.
9. Hamdy RC, Baim S, Broy SB, et al. Algorithm for the management of osteoporosis. *South Med J* 2010;103:1009-1015.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19: 385-397.
11. International Society for Clinical Densitometry. 2007 Official Positions and Official Pediatric Positions. Available at: <http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD2007OfficialPositions-Combined-AdultandPediatric.pdf>. Accessed February 7, 2010.
12. Carbonell Sala S, Masi L, Marini F, Del Monte F, Falchetti A, Franceschelli F, Brandi ML. Genetics and pharmacogenetics of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2005;28:2-7.
13. Stafford RS, Drieling RL, Johns R, et al. National patterns of calcium use in osteoporosis in the United States. *J Reprod Med* 2005;50(suppl 11):885-890.
14. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285:785-795.
15. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-795.
16. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:13-19.
17. Castel H, Bonneh DY, Sherf M, et al. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporos Int* 2001;12:559-564.
18. Li Gong, Russ B. Altman, and Teri E. Klein. Bisphosphonates Pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*, Lippincott Williams & Wilkins 2011th ser. 21.1 (2009): 50-53. Print. Departments of Genetics and Bioengineering, Stanford University, Stanford, California, USA.
19. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med* 2002; 2:571-577.
20. Gold DT, Silverman SL. Compliance with osteoporosis medications: challenges for healthcare providers. *Medscape Ob/Gyn Womens Health*. 2005. Available at: [www.medscape.com/viewarticle/503214](http://www.medscape.com/viewarticle/503214). Accessed February 26, 2011.
21. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-1045.
22. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19:733-759.
23. Ettinger MP, Gallagher R, Amonkar M. Medication persistence is improved with less frequent dosing of bisphosphonates but remains inadequate. *Arthritis Rheum* 2004;50(suppl):S513-S514. [Abstract 1325].
24. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:315-328.
25. Coxon FP, Thompson K, Rogers MJ. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:307-312.
26. Cummings SR, Black DM, Thompson DE. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-2082.
27. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:65-74.
28. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249.
29. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:209-257.
30. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:551-570.
31. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:5-13.
32. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1493-1501.
33. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356:1895-1896.
34. Milner RJ, Farese J, Henry CJ, Selting K, Fan TM, de Lorimier LP. Bisphosphonates and cancer. *J Vet Intern Med* 2004;18: 597-604.
35. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2007;19:811-818.
36. Ronald C. Hamdy, Sanford Baim, Susan B. Broy, E. Michael Lewiecki, Sarah L. Morgan, S. Bobo Tanner, and Howard F. Williamson. Algorithm for the Management of Osteoporosis. *Southern Medical Journal* 103.10 (2010);1009-015.
37. Marc J, Prezelj J, Komel R, Kocijanec A. VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999;10:303-306.
38. Marc J, Prezelj J, Komel R, Kocijanec A. VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999;10:303-306.
39. Vishal C. Patel, and Franco P. Cerabona. The Role of Vertebroplasty and Kyphoplasty for the Treatment of Osteoporotic Compression Fractures. *Franco P. Cerabona 07/08 21.04 (2010);375-77.*
40. Iraj Lotfinia, MD, and Sima Sayyahmelli, MD. Complications of Percutaneous Vertebroplasty: A Clinical Study and Literature Review. *Neurosurg Q* 20.04 (2010);241-246.
41. Franklin G. Miller, PhD, and David F. Kallmes, MD†. The Case of Vertebroplasty Trials Promoting a Culture of Evidence-Based Procedural Medicine. *SPINE* 35.25 (2010);2023-2026.
42. CME Article by Ellen Hoffmeister. Making Sense of Vertebroplasty Debate. *Bone and Joint Newsletter* 17.01 (2011);2-3.
43. Katrin Van Loock, Mark Plazier, and Cols. Gelatine Based Bone Wax. *Neurosurgery* 67.02 (2010).

# Fármacos en dolor: ¿qué hay de nuevo?

Juan Federico Garzón Cárdenas\*, Patricia Gómez López\*\*, Andrés Osuna Sánchez\*\*\*

El progreso en el entendimiento de los mecanismos del dolor a nivel celular, a nivel de la sinapsis y los adelantos en la biología molecular han abierto una nueva era en el desarrollo de los fármacos en dolor. Sin embargo, se han presentado pocos adelantos en el desarrollo de analgésicos nuevos y más eficaces, a pesar de las inversiones sustanciales de la industria farmacéutica en las últimas décadas, y como resultado muchas compañías han abandonado el área de medicamentos para el tratamiento dolor<sup>1,3</sup>.

A pesar de que los analgésicos han sido utilizados desde la antigüedad, hasta hace muy poco tiempo los fármacos más populares y efectivos seguían siendo los derivados de extractos de la amapola y el saúco, y al remitirnos a la literatura reciente podemos encontrar que los esfuerzos y hallazgos novedosos se fundamentaban en la modificación de medicamentos existentes para prolongar su tiempo de acción o para disminuir sus efectos adversos<sup>1,2</sup>.

En los últimos 20 años, la actividad más exitosa en el campo de fármacos analgésicos se ha confinado a la reformulación de opioides, producción de nuevos inhibidores de la cicloxygenasa, inhibidores de recaptación de aminas e introducción de analgésicos locales tópicos; todos comparten la característica de actuar en blancos ya conocidos. Se debe mejorar esta situación e introducir fármacos más efectivos. Los científicos, la industria farmacéutica y las reguladoras, todos, contribuyen a las dificultades, por lo que consecuentemente se necesita cambiar la estrategia<sup>3</sup>.

En los últimos quince años se ha desarrollado un número importante de medicamentos de primera

línea en dolor neuropático como gabapentinoides, duloxetina y lidocaína tópica. Otro de los hallazgos importantes es el conocimiento del papel de la glía en la fisiopatología del dolor, la modulación e inhibición del dolor y la importancia de la familia de receptores de potencial transitorio, el sistema canabinoide, los neuropéptidos y las citocinas<sup>1,2</sup>.

Actualmente hay muchos fármacos en etapas tempranas de desarrollo clínico y muchos más en desarrollo preclínico que actúan en un amplio rango de blancos moleculares novedosos. De particular interés es el gran número de principios que están siendo evaluados en fase II, donde es evaluada la eficacia con estudios doble ciego. Podemos tener resultados, entonces, en los próximos años<sup>1,3</sup>.

En fase I y II hay aproximadamente 17 fármacos en estudio, sin embargo en fase III hay pocos medicamentos. Un antagonista de los receptores NMDA (Neurodex/Zenvia, Avanir) está en estudio en dolor neuropático y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina/5-hidroxíptamina se está desarrollando para fibromialgia y también está siendo evaluado en dolor neuropático y en dolor nociceptivo (duloxetina, E. Lilly; desvenlafaxina, Pfizer; milnaciprán, Forest/Cypress)

Las probabilidades de éxito podrían incrementarse si la estrategia de desarrollo de fármacos cambia, y para alcanzar este cambio de paradigma se debe comprender la dificultad que implica el desarrollo de medicamentos para el dolor<sup>3</sup>.

## Clasificación propuesta para fármacos en dolor

Gracias a la mayor comprensión de los mecanismos de dolor que no se conocían antes, surgieron nuevos blancos terapéuticos y por lo tanto, se hizo necesario pensar en una nueva clasificación de los analgésicos.

\* Estudiantes semestre XII Facultad de Medicina, Universidad Nacional, línea de profundización en dolor, nivel III.

\*\* Anestesióloga, algóloga, profesora asociada Universidad Nacional.

\*\*\* Estudiantes semestre XII Facultad de Medicina, Universidad Nacional, línea de profundización en dolor, nivel III.

Para esta clasificación se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de buena taxonomía: debe ser simple, fácil de recordar, fácil de usar y sus categorías deben ser mutuamente excluyentes, que no sean ambiguas y que sean comprensibles.

La siguiente clasificación está basada en la fisiopatología del dolor, propuesta por David Lussier y Pierre Beaulieu, miembros de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), en su libro *Farmacología del dolor*.

Los autores consideraron que los términos "adyuvantes" o "coanalgésicos" son obsoletos ya que medicamento adyuvante es aquel que cuando se adiciona a otro medicamento, ayuda a su acción, se considera que tiene una indicación primaria diferente al dolor, pero tiene acción analgésica en algunas condiciones de dolor. La mayoría de estas drogas no cumplen con estas definiciones y algunas veces se administran solas, como sucede con los gabapentinoides y antidepresivos tricíclicos. Se propone entonces, que estos fármacos deben ser clasificados como analgésicos<sup>1</sup> (ver tabla 1).

A continuación, describiremos algunos medicamentos antiguos que resurgieron por sus interesantes mecanismos de acción y algunos medicamentos que tienen mecanismos de acción novedosos.

## 1. Anticonceptivos

### 1.1 No opioides

#### *Acetaminofén*

El interés que ha adquirido este medicamento se debe a que a pesar de ser un medicamento viejo, ampliamente utilizado a nivel mundial, siguen siendo un misterio tanto sus mecanismos como sus efectos terapéuticos y su hepatotoxicidad. La complejidad de metabolitos y sus diferentes acciones en el sistema endógeno son sorprendentes.

Es un antipirético y analgésico sin acción antiinflamatoria. Su eficacia analgésica no es mayor que otros analgésicos tradicionales, sin embargo tiene un mejor perfil de seguridad debido a sus efectos adversos menores. Su mecanismo de acción ha sido debatido, pero en modelos animales ha demostrado actuar inhibiendo la COX-3. En la médula espinal, antagoniza la neurotransmisión por NMDA, sustancia P y óxido nítrico.

Tabla 1. Clasificación propuesta para fármacos en dolor

1.	Antinociceptivos
1.1	No opioides: acetaminofén, AINEs
1.2	Opioides
1.3	Canabinoides
2.	Antihiperalgésicos
2.1	Antagonistas NMDA
2.2	Gabapentinoides ( gabapentina, pregabalina)
2.3	Levetiracetam
2.4	Lamotrigina
2.5	Nefopam
2.6	Óxido nitroso
2.7	Inhibidores COXs
3.	Moduladores del sistema descendente
3.1	Antidepresivos tricíclicos
3.2	Inhibidores recaptación serotonina / norepinefrina
3.3	Inhibidores selectivos recaptación serotonina
3.4	Agonistas alfa 2 adrenérgicos
4.	Moduladores transmisión periférica/ sensibilización
4.1	Anestésicos locales
4.2	Carbamazepina
4.3	Oxcarbamazepina
4.4	Topiramato
4.5	Capsaicina
5.	Mixtos: antinociceptivos moduladores sistema inhibitorio
5.1	Tramadol
5.2	Tapentadol
6.	Otros
6.1	Calcitonina
6.2	Bifosfanatos

Algunas de las hipótesis de sus mecanismos de acción son:

- Competencia con el ácido araquidónico en el sitio activo de COX.
- Inhibición de COX isoforma en SNC conocida como COX3 que explica su efecto antinociceptivo y antipirético. Sin embargo, la COX3 ha sido controvertida y se ha demostrado en investigaciones recientes que existe en múltiples tejidos pero no tiene actividad COX.

- Sinergismo con el sistema serotoninérgico y endocanabinoide.
- Compromiso de otros sistemas y su acción analgésica: sistema opioidérgico, inhibición de síntesis de óxido nítrico, sistema adrenérgico, colinérgico<sup>1,2</sup>.

Se ha desarrollado recientemente una preparación de acetaminofén intravenoso, disuelto en manitol y con un tampón de pH de fosfato disódico con una adición de cisteína como antioxidante. Se presenta como una solución de 100 mL con 10 mg/mL para una administración en un período de 15 minutos. El inicio de acción se da entre los primeros 5 a 10 minutos con pico a las 12 horas. Provee analgesia óptima para dolor moderado y severo, sin embargo debe darse en compañía de otro analgésico para lograr dicho objetivo terapéutico. El propacetamol IV en presentación de 1g es una prodroga de acetaminofén, ha demostrado tanta eficacia como la morfina intramuscular (10 mg) en el ámbito de la extracción dental y es tan efectivo como el ketorolaco intramuscular (30 mg) en artroplastia de miembro inferior<sup>5,6</sup>.

## AINEs

### *Inhibidores de la prostaglandina E2*

Hay investigación activa para inhibidores específicos de la producción de prostaglandina E2 que inhiben la prostaglandina E sintetasa y en este caso se bloquea la prostaglandina sin afectar el aumento del tromboxano A2, evitando así el riesgo cardiovascular.

El objetivo debe ser inhibir específicamente la PGE2; una vía es la inhibición de PGES (sintetasa), la cual presenta dos isoformas: citosólica (COX 1 Y 2) y membrana (ha mostrado inhibir la producción de PGE2, sin incremento de tromboxano A2 que se relaciona con incremento del riesgo cardiovascular). Otro abordaje es el desarrollo de antagonistas del receptor de PGE2, donde encontramos muchos tipos<sup>1-4</sup>, que se expresan en neuronas periféricas y centrales<sup>1,3</sup>. Desafortunadamente aún no están disponibles en la clínica.

## 1.2 Opioides

Como la mayoría de los efectos colaterales de los opioides son mediados a nivel central, se ha explorado

la posibilidad de que los receptores MOR ( $\mu$ ) periféricos produzcan analgesia. Los estudios preclínicos han demostrado reducción en la excitabilidad de los nervios y efectos analgésicos después de la aplicación local de opioides de acción exclusivamente periférica como loperamida; también se están haciendo investigaciones con opioides con acción DOR y KOR ( $\delta$  y  $\kappa$ ).

Adolor es uno de los medicamentos en desarrollo, consistente en loperamida para administración intraarticular. Los agonistas del receptor Delta como SNC80 y DPDPE, han mostrado actividad analgésica en modelos de dolor inflamatorio crónico, con menor efectividad en dolor agudo<sup>4</sup>.

### *Morfina epidural de liberación extendida*

Con una sola dosis de liberación prolongada de morfina, se alcanza su objetivo analgésico con una duración de acción de hasta 48 horas, con analgesia larga y perdurable, sin concentraciones sistémicas de opioides, generando mejores niveles de actividad para el paciente. Su nombre comercial es EREM (DepoDur) y se administra en una dosis a nivel epidural en la región lumbar, de 15 mg para personas mayores y de 20 mg en jóvenes<sup>6</sup>.

### *Lazanda*

Consiste en una solución de citrato de fentanil que contiene pectina y se presenta como spray nasal (FPNS, por sus siglas en inglés) con la finalidad de optimizar el perfil de absorción a través de la mucosa nasal. El producto se dispersa en el área frontal de la cavidad nasal mientras forma un gel en contacto con cationes divalentes como el calcio; el fentanil difunde desde el gel y se absorbe a través de la mucosa nasal. Un estudio clínico con voluntarios comparó la farmacocinética de dosis de 10, 200, 400 y 800  $\mu$ g y evaluó la biodisponibilidad comparada con dosis de 200  $\mu$ g de fentanil con absorción por mucosa oral. El fentanil nasal demostró alcanzar mayor concentración máxima en menos tiempo, mejor tolerabilidad, lo que permitió concluir que su perfil farmacocinético lo hace útil en el tratamiento de dolor en cáncer. FPNS posee ventajas atribuibles a su perfil farmacocinético por su rápido y predecible inicio de acción.

Desde el punto de vista de seguridad y efectos adversos, se observó eritema leve autolimitado en un período de cuatro semanas en 8,2% de los pacientes<sup>10</sup>.

Es producido por Archimedes pharma y fue aprobado el 30 de junio de 2010 por la FDA, como un analgésico opioide en spray nasal para el manejo del dolor en pacientes con cáncer<sup>7</sup>.

### *Embeda*

Es una combinación de sulfato de morfina y clorhidrato de naltrexona, en cápsulas de liberación extendida y larga acción.

Está indicado para el manejo de dolor moderado a severo y cuando se hace necesario el uso crónico de opioides, para reducir la adicción y la euforia. Contiene gránulos de morfina de liberación prolongada, cada uno con un centro de clorhidrato de naltrexona (antagonista de los receptores de opioides). Si se toma la tableta entera, la morfina alivia el dolor, mientras que el clorhidrato de naltrexona secuestrando no produce ningún efecto clínico; por el contrario, si se tritura o mastica, la naltrexona se libera y se absorbe con la morfina, revirtiendo los efectos adversos de la morfina. La importancia clínica del grado de esta reducción no ha sido establecida<sup>8</sup>.

Su presentación es en cápsulas de gelatina en dosis de 20 mg/0,8 mg, 30 mg/1,2 mg, 50mg/2mg, 60mg/2,4mg, 80mg/3,2mg and 100mg/4mg de sulfato de morfina/ clorhidrato de naltrexona.

Los pacientes que recibieron el producto triturado reportaron en un 87,5% disminución en la adicción al medicamento y el 67% reportó menor producción de euforia que con el medicamento de liberación inmediata; sin embargo el hecho de triturar, masticar o disolver el medicamento puede precipitar síndrome de abstinencia en pacientes tolerantes a opioides<sup>9</sup>.

En estudios fase III, demostró eficacia significativa en el tratamiento de dolor moderado y severo debido a osteoartrosis de cadera y rodilla comparado con placebo, demostrando de igual manera que es seguro y bien tolerado en pacientes tratados por más de 12 meses, con un perfil de seguridad consistente con los efectos adversos más comunes relacionados con los opioides, destacando la constipación, náusea y somnolencia. La información disponible muestra que el clorhidrato de naltrexona no compromete la seguridad y la eficacia de la morfina<sup>8</sup>.

La cápsula no debe triturarse ni masticarse por el riesgo de liberación de altas concentraciones de mor-

fina. La individualización de la dosis es importante para evitar los probables efectos adversos. Su utilización únicamente en individuos tolerantes a opioides hace parte fundamental de las consideraciones para evitar efectos adversos<sup>8</sup>.

### 1.3 Canabinoides

La posibilidad de una analgesia efectiva con canabinoides es muy importante, debido a los síntomas en SNC ampliamente conocidos. El efecto terapéutico de la cannabis o agonistas canabinoides en dolor agudo tiene resultados negativos o equívocos. El mejor resultado se ha obtenido en dolor neuropático.

Se ha demostrado eficacia clínica en la reducción del dolor neuropático con agonistas canabinoides no selectivos como Savitex. Sin embargo estos compuestos también producen efectos adversos como euforia, mareo y sedación a concentraciones terapéuticas, por lo tanto se han limitado a pacientes cuyo perfil efectos colaterales/beneficio sea favorable.

Savitex fue aprobado en Canadá en el 2005 para dolor neuropático asociado con esclerosis múltiple y también para estudios de fase III en EUA para dolor por cáncer<sup>1,2</sup>.

Su efectividad clínica ha sido evaluada en pacientes con fibromialgia, en quienes se demostró mejoría en los parámetros psicométricos y en la intensidad del dolor durante el tratamiento con delta 9-THC, estableciendo disminución en la necesidad del uso de opioides y bajo la consideración de que los efectos adversos es posible aminorarlos con la disminución y/o fragmentación de la dosis<sup>10</sup>.

Los canabinoides median su acción a través de dos receptores: CB1 y CB2. Los receptores CB1 se encuentran a nivel neuronal y los receptores CB2 se expresan principalmente en los tejidos periféricos, especialmente en células del sistema inmune. El uso de antagonistas selectivos de CB1 y CB2 sugiere que el receptor CB1 es el mayor mediador de analgesia.

Dentro de los múltiples constituyentes de la cannabis sativa, el 9-tetrahidrocannabinol (delta 9-THC) es el principal constituyente, el cual ha sido reconocido como importante estimulante del apetito, con efecto antiemético y en ese sentido ha sido administrado en pacientes que reciben quimioterapia para

tratamiento del cáncer y de esta manera disminuir sus efectos adversos; a pesar de lo anterior, las indicaciones terapéuticas de los cannabinoides son escasas debido a los múltiples efectos adversos<sup>1,10</sup>.

Se están evaluando en humanos agonistas periféricos CB1 con buena eficacia y sin efectos serios en SNC; CT3 (ácido ajulemico) y AZD1940 de Astra Zeneca están en estudios clínicos.

Otra posibilidad de producir analgesia es aumentar los niveles de endocannabinoides inhibiendo las enzimas que los degradan. Los endocannabinoides están implicados en el control de condiciones fisiológicas y patológicas como la regulación de la ingesta, inmunomodulación, analgesia, cáncer, comportamiento adictivo y epilepsia. Los más estudiados son anandamide y 2-aracidonoilglicerol (2-AG). Los endocannabinoides, además de activar receptores CB1, pueden activar receptores TRPV1<sup>1</sup>.

## 2. Anthiperalgésicos

### Antagonistas NMDA

Una extensa revisión en la literatura sobre los antagonistas NMDA como ketamina y dextrometorfán demuestra inhibición del comportamiento doloroso pero también induce múltiples efectos colaterales (sedación, confusión, incoordinación motora). El objetivo consiste entonces en abolir estos efectos secundarios con bloqueadores específicos de los receptores NMDA (NR1 y NR2), los cuales han sido desarrollados y dirigidos al sitio modulador B insensible de estricnina y glicina, que modula el canal de NMDA durante la estimulación sostenida de dicho receptor<sup>5</sup>.

Otras alternativas consisten en bloquear el receptor NR2B, que se expresa específicamente en las vías sensitivas; el bloqueo de este receptor con ifenprodil o traxoprodil ha demostrado tener efecto antinociceptivo con efectos adversos reducidos. Estudios en ratas han demostrado su eficacia en tratamiento de dolor neuropático con buen perfil de seguridad, lo cual lo hace una interesante alternativa a la ketamina en tratamiento de dolor<sup>5,12</sup>.

### Ketamina

Antagonista de receptor NMDA, a dosis bajas subanestésicas 0,15 a 1 mg/kg, es un bloqueador específico de los receptores NMDA y por consiguiente

modula la sensibilización central. La ketamina previene la hiperalgesia inducida por opioides<sup>5</sup>.

El empleo de dosis bajas de ketamina tiene propiedades antialodínicas, antihiperalgésicas y disminuye la tolerancia a opioides. Por lo tanto es un adyuvante en dolores con riesgo de sensibilización central como son el agudo severo, el neuropático y el resistente a opioides.

La ketamina también es empleada en dolor por cáncer que no cede a manejo tradicional con opioides.

Es conocido, gracias a múltiples estudios, que produce un efecto ahorrador de opioides y la menor incidencia de náusea y vómito postoperatorios en los pacientes en quienes se utilizan mezclas de opioide y ketamina frente a los que solo tienen opioide. Algunos estudios han mostrado resultados positivos cuando se utiliza en analgesia epidural, disminuyendo el consumo de opioide y mejorando la intensidad del dolor.

En el paciente que emplea opioides durante tiempo prolongado y a dosis altas, la ketamina disminuye los requerimientos de opioides; además el empleo de ketamina no incrementa la incidencia de eventos adversos de los opioides frente al empleo de opioides únicos<sup>1,2</sup>.

### Receptores de glutamato

El glutamato juega un rol importante en la iniciación y mantenimiento del dolor crónico, actuando a través de una gran variedad de receptores, incluyendo á-amino 3-Hidroxi-5 metilisoxazol- 4 propionato (AMPA) y NMDA. Un antagonista de AMPA/Kainato: Tezampanel, administrado por vía I.V, ha demostrado efectividad pero con limitaciones por los efectos adversos tales como visión borrosa y sedación<sup>3</sup>.

Existe numerosa literatura preclínica que liga los receptores metabotrópicos de glutamato, particularmente mGluRs 1 y 5, con el establecimiento de excitabilidad central en nocicepción crónica, de hecho la administración espinal de agonistas selectivos como dihidroxifenil-glicina produce alodinia<sup>3</sup>.

Numerosos compuestos han sido probados en humanos y han demostrado eficacia, proveyendo validación clínica en receptores metabotrópicos de glutamato en condiciones dolorosas como migraña

y fibromialgia, tal es el caso de la evaluación de compuestos que están en investigación por Astra Zeneca<sup>3</sup>.

## Gabapentinoides

### *Gabapentina y Pregabalina*

Actúan en subunidad alfa2-delta1 ( $\alpha 2\delta 1$ ) de los canales de calcio presinápticos voltaje dependientes tipo N, responsables de la inhibición del influxo de calcio. La inhibición de la liberación de calcio previene la liberación de neurotransmisores excitatorios comprometidos en las vías del dolor.

#### *Gabapentina*

Posee una prominente acción antihiperalgésica, por su alta afinidad al receptor extracelular  $\alpha 2\delta 1$  de calcio dependiente de voltaje ubicado en la periferia y en ganglios de la raíz dorsal, inhibiendo así la liberación de sustancia P. Varios estudios en ratas demuestran que la gabapentina tiene un efecto agudo en la inhibición de la liberación de sustancia P a nivel espinal y sistémico<sup>22</sup>.

Recientemente la FDA aprobó Gralise (gabapentina) en tabletas de liberación prolongada, aceptada en enero de 2011 para el tratamiento de neuralgia postherpética<sup>23</sup>. De igual manera Horizant (gabapentina enacarbil), también aprobada por la FDA, es una sustancia precursora de gabapentina indicada para el tratamiento de síndrome de miembro fantasma, moderado a severo, con la ventaja de administración una vez al día<sup>24</sup>.

Se ha demostrado que la gabapentina ayuda a producir un ahorro de opioides y probablemente mejora los puntares de dolor postoperatorio.

#### *Pregabalina*

Es un análogo estructural del ácido gama amino butírico (GABA) y un derivado de gabapentina, usado en múltiples escenarios de dolor y posee un mecanismo de acción similar al de gabapentina pero con un perfil farmacocinético aparentemente superior. Tiene una eficacia establecida en varios grados de dolor neuropático, condiciones como neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático de origen central y fibromialgia. Reduce los requerimientos de opioides, previene y reduce la tolerancia de opioides, disminuye la depresión respiratoria, alivia la ansiedad, por lo cual se convierte en

una atractiva opción para el tratamiento del dolor postoperatorio<sup>5</sup>.

Actualmente está en investigación una prodroga de la pregabalina.

## Otros inhibidores de canales de calcio

Los canales de sodio están clasificados en dos grandes categorías: canales de bajo voltaje (tipo L) y los de alto voltaje que se subdividen en L, N, R, P y Q. Los canales tipo N están únicamente en las neuronas y son críticos en la transmisión del dolor. Se han validado estudios en este blanco con conopeptido de serpientes, ziconotide, que tiene efecto analgésico cuando se administra intratecal.

### *Inhibidores COX 2*

En el 2004 Merck retiró del mercado al fármaco Rofecoxib por riesgo incrementado de infarto de miocardio, enfermedad cerebro-vascular, hipertensión y falla cardíaca, y grandes estudios como VIGOR, CLASS y TARGET confirmaron un riesgo incrementado para efectos cardiovasculares de otros inhibidores COX2; sin embargo, es indudable la eficacia de los inhibidores COX2, lo cual los hace bastante atractivos y explica por qué no todos han sido retirados del mercado y por qué se siguen desarrollando nuevos compuestos (ej. GW406381, Glaxo-Smith-Kline).

A pesar de sus efectos adversos conocidos, se ha demostrado que el uso por corto tiempo a las dosis mínimas efectivas provee beneficio analgésico sin toxicidad significativa.

## 3. Moduladores del sistema descendente

### Receptores adrenérgicos

Juegan un papel importante en el síndrome doloroso regional complejo (anteriormente, dolor mantenido por el simpático) en donde la liberación de epinefrina o norepinefrina desde los nervios simpáticos puede producir dolor<sup>3</sup>.

El tratamiento con bloqueadores  $\alpha 2$  como clonidina y dexmedetomidina ha tenido limitaciones cuando se utilizan por vía sistémica por sus severos efectos colaterales como sedación e hipotensión.

Una aproximación para tratamiento es actuar sobre los receptores adrenérgicos pre y postsinápticos,

en el cuerno dorsal de la médula espinal con  $\alpha$ 2 agonistas, tal como sucede con clonidina y dexmedetomidina, los cuales tiene efectos adversos cuando se dan sistémicamente: sedación e hipotensión. El foco de desarrollo es identificar ligandos con mejoría de la selectividad de los receptores  $\alpha$ 2; en el momento se encuentra en desarrollo un medicamento  $\alpha$ 2: el AGN 203818 Acadia/Allergan<sup>3</sup>.

**Dexmedetomidina.** Agonista alfa 2 altamente selectivo y de acción central; con efectos sedativos, pro-anestésicos y pro-analgésicos a una dosis de 0,5-2 microgramos/kg dados IV, derivado de su habilidad para inhibir la respuesta simpática por medio de mecanismo desconocido, pudiendo reducir así el consumo de morfina en el ámbito postoperatorio. Un estudio reciente ha mostrado la eficacia analgésica de dexmedetomidina en el alivio del dolor postoperatorio; los autores de dicho estudio encontraron que la adición de dexmedetomidina a PCA morfina IV resultó en una analgesia superior<sup>5</sup>.

#### Inhibidores de recaptación de Serotonina y Norepinefrina

Clorhidrato de duloxetina, (Cymbalta) fue aprobado para el tratamiento de dolor músculo-esquelético crónico, incluyendo osteoartrosis y dolor lumbar crónico. Fue usado por primera vez para el tratamiento de trastorno depresivo mayor en 2004, año en el que se incluyó dentro del arsenal para el tratamiento de neuropatía diabética. En 2008 la FDA aprobó su uso para el tratamiento de fibromialgia<sup>19,20</sup>. La FDA evaluó la eficacia de cymbalta en dolor lumbar crónico y osteoartrosis en cuatro ensayos clínicos aleatorizados doble ciego placebo incluido, en los cuales al final del estudio los pacientes tuvieron una importante reducción del dolor comparado con placebo<sup>19,20</sup>.

#### 4. Moduladores transmisión periférica/ sensibilización

##### Anestésicos locales

Está bien establecido que el bloqueo de canales de sodio es eficaz en el tratamiento clínico del dolor crónico. En osteoartritis la levobupivacaina, un bloqueador no selectivo utilizado intrarticular, reduce el dolor. Sin embargo, la administración sistémica de anestésicos locales, aunque alivia el dolor de los pa-

cientes intratables con dolor neuropático, produce efectos colaterales importantes como cardiotoxicidad, sedación y confusión. Se está investigado activamente en medicamentos más selectivos y que carezcan de actividad en los canales de sodio Na1.2 y Na 1.5 para evitar los efectos colaterales.

Lacosamide ha demostrado actividad analgésica significativa en algunos estudios de fase III aunque se han reportado efectos adversos que han hecho retirar pacientes de estudios de neuropatía diabética. Con raloxifene se informa mejor tolerabilidad.

Las técnicas con anestésicos locales, como los bloqueos nerviosos, constituyen uno de los pilares del manejo del dolor agudo; se está avanzando en la prolongación de la duración de los anestésicos locales y en la forma de suministrar los medicamentos, por lo cual se han empezado a formular anestésicos locales en liposomas o en polímeros encapsulados; sin embargo en este último punto existen problemas que se ligan a la vida útil, la agregación y la toxicidad<sup>5</sup>.

##### Capsaicina

El tratamiento normalmente se hace utilizando antagonistas TRPV1, pero en este caso hay una aproximación al tratamiento utilizando agonistas de los receptores, como ocurre con la capsaicina o preparaciones semejantes a capsaicina. La aplicación tópica de altas dosis de capsaicina (Transacín) ha mostrado ser eficaz en un número de condiciones de dolor neuropático<sup>1</sup>.

Las cremas de capsaicina contienen el medicamento usualmente combinado con analgésicos narcóticos y AINES, para el alivio de diversas entidades como dolor lumbar, dolores articulares y distensiones musculares. La crema de capsaicina se usa también en altas concentraciones para el tratamiento de dolor neuropático, neuralgia postherpética.

Estudios en células de ganglios de la raíz dorsal en ratas han demostrado su efecto en receptores tetrodotoxina sensibles (TTX-s) y resistentes (TTX-r), aumentando la concentración de sodio a través de canales TRPV; además ejerce un efecto de cambio en hiperpolarización en las curvas de estado estable de inactivación, generando un periodo refractario ante otros estímulos, desensibilización específica de neuronas sensitivas que junto con la depleción de

péptidos de las terminales periféricas y con el daño neuronal explican en parte su efecto analgésico. Debido a que los receptores TRPV se ubican únicamente en nociceptores periféricos aferentes, no existe efecto motor, por lo cual se permite una rápida movilización con manejo de dolor. Gerner y cols. encontraron que el uso concomitante de capsaicina con anestésico local permite un efecto sensitivo más prolongado y un bloqueo nociceptivo mayor debido a que la capsaicina por su acción a través de TRPV permite la entrada facilitada de los anestésicos locales al interior de la célula<sup>11</sup>.

## 5. Mixtos: Antinociceptivos moduladores sistema inhibitorio

### Tapentadol

Es un analgésico con acción central a través de dos mecanismos de acción: agonista de los receptores mu-opioide e inhibidor de la recaptación de norepinefrina<sup>5,7,8</sup>.

Este medicamento ha demostrado efecto analgésico similar a los opioides más potentes pero con menores efectos adversos. Su aprobación se fundamentó en estudios clínicos que involucraban 2100 pacientes, demostrando que proveía alivio significativo del dolor agudo moderado a severo comparado con placebo, con adecuada tolerancia. Los estudios fueron realizados con diferentes grupos de pacientes incluyendo aquellos a quienes se les realizó bunionectomía, una cirugía que se relaciona con niveles de dolor moderado a severo<sup>5,7,8</sup>.

El Tapentadol de liberación extendida específicamente fue desarrollado para el tratamiento de dolor crónico, con una duración de actividad de aproximadamente 12 horas. En ensayos clínicos iniciales ha demostrado proveer seguridad y analgesia de alta efectividad, para el tratamiento de condiciones de dolor crónico tales como osteoartrosis y dolor lumbar, en dosis aproximadas de 100-200 mg<sup>9</sup>.

Está contraindicado en: depresión respiratoria, asma, hipercapnia, ileo paralítico y pacientes en tratamiento por más de 14 días con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Aunque se ha demostrado buena tolerancia, su perfil de seguridad respecto a efectos adversos y abu-

so-adicción es similar al de otros opioides, pues ocasiona náusea, vómito, somnolencia y cefalea. Puede provocar síndrome serotoninérgico cuando se combina con medicamentos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, triptanos o antidepresivos tricíclicos; dicho síndrome se caracteriza por cambios en el estado mental, alucinaciones, coma, inestabilidad autonómica (taquicardia, hipertermia) y anormalidades neuromusculares (hiperreflexia e incoordinación)<sup>5,7,8</sup>.

La incidencia de náusea y emesis es menor en los pacientes que toman Tapentadol comparados con aquellos que toman oxicodona. Se encuentra con una potencia opioide intermedia entre tramadol y morfina, equivalente a hidrocodona o oxicodona<sup>7,9</sup>.

Se encuentra en preparados orales como tabletas de liberación inmediata para el alivio de dolor agudo moderado y severo en adultos mayores de 18 años. Tabletas de 50, 75 y 100 mg para usarse cada 4 a 6 horas con una dosis máxima diaria de 600 a 700 mg.

### Fármacos novedosos

#### *Famotidina (antihistamínico) e Ibuprofeno*

Fue aprobado por la FDA en abril de 2011, combina la acción de un AINE y de un antagonista del receptor H2 de histamina, se indica para el alivio de signos y síntomas de artritis reumatoidea y osteoartritis, con disminución el riesgo del desarrollar úlceras gastrointestinales inducidas por AINEs<sup>17</sup>.

### Quininas

Bradiquinina y kalidina son las formas representativas en humanos y se encuentran dentro de los primeros mediadores de la inflamación posteriores a lesión y trauma. Dos receptores: B2 y B1 (inducido por el B2). Los agonistas del receptor B2 son la bradiquinina y la kalidina, sus metabolitos son los agonistas del receptor B1.

La activación del receptor B2 y B1 es un importante mecanismo que produce activación de nociceptores y sensibilización.

Hay ensayos clínicos de un péptido antagonista del receptor B2, Icatibant, que administrado intraarticularmente ha mostrado buenos resultados

en pacientes con osteoartrosis. No se conocen antagonistas B2 sistémicos, por el probable factor cardioprotector del receptor B2. El receptor B1 está aparentemente libre de esta consideración, por eso se ha iniciado el desarrollo de medicamentos como AMG379 y SSR240612 que tienen acción sobre dicho receptor<sup>3</sup>.

### *Citocinas*

La inflamación y el dolor inflamatorio involucran una compleja interacción de mediadores de inflamación humorales como citocinas, quemoquinas, factores neurotrópicos, prostaglandinas y leucotrienos. Las citocinas, particularmente IL1B, IL-6 e IL-8 y el TNF  $\alpha$ , pertenecen a la clase de mediadores que inducen hiperalgesia por acciones directas e indirectas.

Tanto medicamentos anti TNF  $\alpha$  como anti IL-1B han sido ensayados en pacientes con osteoartrosis, encontrando diferentes resultados. Abbott reportó una reducción en el dolor con adalimumab (Humira) y un anticuerpo de TNF  $\alpha$ .

Antagonistas del receptor de IL-1, anbakinra (Kineret, amgen) suministrados por vía intra-articular en pacientes con osteoartrosis, sugieren moderada eficacia.

### *Neurotropinas y sus receptores*

Se ha visto eficacia clínica con la utilización de anticuerpos monoclonales anti-NGF (Tanezumab y Amgen); reducen el dolor y mejoran la motilidad en pacientes con osteoartitis.

Varios medicamentos novedosos se están desarrollando teniendo como blanco la microglia (neurotropina derivada de la glia GDNF).

### *Derivados de Prednisolona*

**DUREZOL.** Es un difluororinato derivado de la prednisolona con una potente actividad antiinflamatoria. Es el primer esteroide oftálmico indicado para inflamación y dolor postoperatorio en cirugía oftálmica.

Su mecanismo de acción no difiere de otros corticosteroides y lo más probable es que su acción se produce principalmente a través de la inducción de proteínas inhibidoras de fosfolipasa A2, lipocortinas.

### *Sistema inhibitorio*

El dolor crónico puede ser producido por condiciones relacionadas con hiperactividad del sistema nociceptor o por hipoactividad de los mecanismos del sistema inhibitorio endógeno. Es importante tener en mente la importancia de las interneuronas inhibitorias espinales que reducen la actividad nociceptiva a nivel pre y postsináptico. Algunas condiciones de dolor pueden ser el resultado de una eficacia reducida en el tono inhibitorio en la médula espinal.

Varios neurotransmisores están implicados: glicina, adenosina, encefalina y el más importante, el ácido gama aminobutírico (GABA). La lesión del sistema nervioso puede causar pérdida de neuronas GABAérgicas. Además GABA es un potente neurotransmisor inhibitorio que bajo condiciones normales hiperpolariza la neurona postsináptica; sin embargo, después de la lesión nerviosa, un aumento en la colecitocinina (CCK), el transportador de potasio y cloro, la cual se encuentra en niveles bajos en el animal sano, cambia las propiedades de la membrana a tal extremo que la liberación del GABA podría producir una despolarización de la neurona, cambiando su comportamiento inhibitorio por excitatorio.

Otro ejemplo sobre la importancia de entender los mecanismos dinámicos de interacción entre los neurotransmisores del sistema inhibitorio y excitatorio es la hiperalgesia inducida por opioides. Los opioides son el patrón de oro de los analgésicos, sin embargo en algunas condiciones pueden producir hiperalgesia. Se han propuesto varios mecanismos para explicar este efecto paradójico, incluyendo la sensibilización de receptores pronociceptivos de NMDA y CCK y el bloqueo de mecanismos inhibitorios endógenos. Estos darían una luz en las extrañas observaciones clínicas tales como aumento del dolor después del uso de analgésicos opioides fuertes.

Entender estos complejos mecanismos puede explicar la variabilidad en la respuesta al tratamiento del dolor crónico en los pacientes.

**Control inhibitorio difuso del dolor (DNIC en inglés).** Se han identificado vías serotoninérgicas y noradrenérgicas en la sustancia gris periacueductal y en el núcleo del rafé magno. Estas vías inhibitorias reclutan interneuronas encefalíngicas en la medula espinal para producir respuesta analgésica.

Hay algunas condiciones clínicas relacionadas con inhibición disminuida como en la fibromialgia, en las cuales se ha demostrado disminución de los niveles de serotonina y norepinefrina en líquido cefalorraquídeo. Este tipo de situación de inhibición disminuida se conoce últimamente como "hipervigilancia".

El estudio de los roles del sistema inhibitorio nos permitirá entender patologías de dolor crónico y el mecanismo de acción de fármacos como antidepresivos.

Cada vez se aprecia más el papel de los centros supraespinales en el dolor y la modulación. No hay duda de que las manipulaciones cognitivas como la hipnosis, la distracción y las expectativas influyen en la percepción del dolor. Algunos datos confirman que una simple sugestión puede cambiar la actividad cerebral relacionada con la percepción.

## Conclusión

Es de trascendental importancia conocer más acerca de los mecanismos del dolor y los posibles sitios blanco para lograr bloquear en forma temprana y efectiva la nocicepción y su respuesta inflamatoria y tratar de prevenir la sensibilización periférica y central y posible plasticidad irreversible que termina en cambios funcionales y estructurales a largo plazo y produciéndose cronificación del dolor.

Un abordaje multimodal del dolor que incluya el uso de técnicas regionales de manera habitual, una combinación de analgésicos como paracetamol, AINEs no específicos o COX-2 y opioides, haciendo una elección responsable dependiendo del tipo de paciente, así como de los efectos adversos previstos, es de gran importancia ya que actualmente hay recursos apropiados para manejo del dolor; pero si el personal de la salud los desconoce no se logrará una adecuada integración de los nuevos fármacos en este esquema multimodal, dada la pobre formación en medicina del dolor.

El desarrollo de guías de práctica clínica en manejo del dolor con la ayuda de la medicina basada en la evidencia hará más eficiente el tratamiento que reciben a diario los pacientes.

El reto de un correcto tratamiento de dolor debe enfocarse en la revisión constante y juiciosa de las novedades y actualizaciones en esquemas de trata-

miento, nuevos y mejores métodos o medicamentos, siempre particularizando en el escenario específico de cada paciente, procurando garantizarle la mayor cantidad y calidad de posibilidades de tratamiento a nuestros pacientes.

## Referencias

1. Beaulieu Pierre, Lussier David, Porreca F, Dickenson A. Pharmacology of Pain, International Association for the Study of Pain, 2010.
2. Stein Christoph, Analgesia, Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, 2007.
3. Woolf Clifford J. Overcoming obstacles to developing new analgesics, nature medicine. 2010;16(11).
4. Macintyre PE., Scott DA., Schug SA., Visser EJ., Walker SM. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. 2010;1(1):1-540.
5. Dray A, Perkins MN. New pain treatments in late development. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A, editors. Pharmacology of pain: International Association for the Study of Pain (IASP); 2010. p. 383-397.
6. Chaplan SR, Eckert WA, Carruthers NI. Drug Discovery and Development for Pain, Chapter 18. In: Kruger L, Light AR, editors. Translational Pain Research. Boca Ratón, FL.: UCLA School of Medicine, California; 2010.
7. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent Advances in Postoperative Pain Management. Yale Journal of Biology and Medicine. 2010;83:11-25.
8. Food and Drug Administration. Medication Guide Lazanda® (La-ZAN-da) CII (fentanyl) nasal spray. Food and Drug Administration; 2010; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM263032.pdf>,
9. Food and Drug Administration. Medication Guide Embeda™ (im-bed-a) (morphine sulfate and naltrexone hydrochloride) Extended Release Capsules CII. Food and Drug Administration; 2009; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM179172.pdf>.
10. Raffa RB, Pergolizzi JV. Opioid Formulations Designed to Resist/Deter Abuse. Drugs. 2010; 70(13):1657-1675.
11. Weber J, Schley M, Casutt M, Gerber H, Schuepfer G, Rukwied R, et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. Anesthesiology Research and Practice. 2010:9.
12. Onizuka S, Yonaha T, Tamura R, Hosokawa N, Kawasaki Y, Kashiwada M, et al. Capsaicin Indirectly Suppresses Voltage-Gated Na Currents Through TRPV1 in Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. Anesthesia-andalgesia. 2011;112(3):703-709.
13. H.G. Schaible. Pathophysiology of pain. Langenbecks Arch Surg 2004; 389:237-243.
14. Food and Drug Administration. MEDICATION GUIDE, NUCYNTA® (tapentadol). Food and Drug Administration 2010; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022304s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022304s003lbl.pdf).

15. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Tapentadol Hydrochloride. In: Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM234973.pdf>, editors. 2010.
16. Vadivelu N, Timchenko A, Huang Y, Sinatra R. Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *Journal of Pain Research*. 2011;4:211-218.
17. A. Fisher, M. Watling, A. Smith, A. Knight. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100 – 800 µg in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010;48 (12):860-867.
18. Center Watch UFaDA. Drug Information, Durezol. Food and Drug Administration; 2008 [cited 2011]. Available from: <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals/drug-details.aspx?DrugID=989>.
19. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Briefing Document. Difluprednate Ophthalmic Emulsion, 0.05% for the treatment of inflammation and pain associated with ocular surgery. 2008. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4358b1-02-Sirion.pdf>.
20. Foster C.S, DaVanzo R, Flynn TE, McLeod K, Vogel R, Crockett RS. Durezol (Difluprednate Ophthalmic Emulsion 0.05%) compared with pred forte 1% ophthalmic suspension in the treatment of endogenous anterior uveitis. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2010;26(5):475-483.
21. Food and Drug Administration. Medication Guide DUEXIS® (due ex is) (ibuprofen and famotidine) tablets. Food and Drug Administration; 2011; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM253076.pdf>.
22. Ormseth MJ, Scholz BA, Boomershine CS. Duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Patient Preference and Adherence*. 2011;5:343-356.
23. Wright A, Luedtke KE, VanDenBerg C. Duloxetine in the treatment of chronic pain due to fibromyalgia and diabetic neuropathy. *Journal of Pain Research* 2011;4:1-10.
24. Swartjes M, Morariu A, Niesters M, Aarts L, Dahan A. Nonselective and NR2B-selective N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists produce antinociception and long-term relief of allodynia in acute and neuropathic pain. *Anesthesiology*. 2011;115(1):165-174.
25. Takasusuki T, Yaksh TL. The effects of intrathecal and systemic gabapentin on spinal substance P release. *Anesthesia & analgesia*. 2011 112 (4):971-976.
26. Food and Drug Administration. Medication guide gralise™ (gra leez') (gabapentin) Tablets. Food and Drug Administration; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM245196.pdf>.
27. Food and Drug Administration. MEDICATION GUIDE HORIZANT™ [ho-ri' zant] (gabapentin enacarbil) Extended-Release Tablets. Food and Drug Administration; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM250398.pdf>.

# Ketamina como coadyuvante en el tratamiento del dolor neuropático de difícil manejo

Omar Gomeze Rivero\*, Luz Helena Cáceres Jerez\*\*, Fabián Redondo Collantes\*\*\*, Rubén Duarte Reyes\*\*\*\*

## Resumen

Reportamos el caso de dos pacientes con dolor neuropático severo refractario a manejo médico convencional. El primero, adulto masculino de 31 años con diagnóstico de adenocarcinoma de recto distal mal diferenciado ulcerante e infiltrante T4N1M0, quien consulta a nuestro servicio por presentar dolor inicialmente de tipo somático de intensidad severo, que responde al manejo analgésico con opiáceos y posteriormente evoluciona hacia un dolor de características mixtas (sómatico y neuropático) de difícil manejo, en quien iniciamos tratamiento con ketamina VO previa titulación por vía IV, con buenos resultados en el control del dolor y en la mejoría de la calidad de vida del paciente.

El segundo de ellos, escolar de ocho años con diagnóstico de tumor neuro-ectodérmico primimitivo en región dorsal, compromiso metastásico cerebral, dolor neuropático severo en hemicara izquierda y en miembros inferiores.

Los receptores NMDA no participan en la actividad normal de los circuitos del dolor, pero están involucrados en el desarrollo de sensibilización central debido a estímulos prolongados del dolor; los antagonistas de los NMDA-R atenúan esta sensibilización y es el principio de la acción analgésica en el dolor neuropático de estos fármacos.

El uso de la ketamina como analgésico, si bien no existen indicaciones claras y precisas, nos brinda una nueva alternativa segura y eficaz para el manejo del dolor neuropático, generalmente asociado a otro analgésico.

**Palabras clave:** dolor crónico, dolor neuropático, escala visual análoga, ketamina, receptores NMDA.

## Introducción

La persistencia de un estímulo nocivo lleva a desarrollar un fenómeno que se conoce como sensibilización central, en donde un estímulo de intensidad estable resulta en un dolor de intensidad cada vez mayor.

Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) están relacionados con procesos como aprendizaje y memoria, plasticidad neuronal y estados de dolor agudos y crónicos<sup>1,2</sup>; se localizan en las células del asta posterior de la médula espinal (ME), después de la sinapsis; son los encargados de mediar la reacción generada por la descarga polisináptica de fibras aferentes primarias nociceptivas. Los NMDA-R no participan en la "actividad normal" de los circuitos del dolor, especialmente por el hecho de que los canales de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup> están bloqueados por los niveles fisiológicos de Mg<sup>++</sup>. Es a través de la cooperación entre los neuropéptidos espinales y el glutamato que se logra desencadenar la despolarización que producirá la remoción del Mg<sup>++</sup>, activándose el complejo NMDA, habilitándose el flujo de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>, incrementándose la despolarización neuronal, llevando a estas a un elevado nivel de excitabilidad<sup>3</sup>. De aquí se deduce que el receptor NMDA juega el rol principal en la estimulación de prolongados estados de dolor mediante incremento, prolongación

\* Anestesiólogo, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos. Director Médico Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Cardiovascular de Colombia.

\*\* Anestesióloga, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos. Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Cardiovascular de Colombia.

\*\*\* Médico Residente de Anestesiología y Reanimación. Universidad Industrial de Santander.

\*\*\*\* Médico del Servicio Social Obligatorio. Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Cardiovascular de Colombia.

y alteración de la actividad en el circuito nociceptivo de la médula, conduciendo finalmente a estados de *hiperalgesia y alodinia*<sup>4</sup>.

De esta manera es fácil comprender como los antagonistas de NMDA-R como la ketamina y metadona pueden atenuar la sensibilización central del dolor neuropático. De igual forma los antagonistas NMDA-R bloquean el desarrollo de tolerancia a opiáceos o la revierten, proceso que, se sugiere, está mediado por los NMDA-R por una vía convergente de segundos mensajeros<sup>5</sup>.

Nosotros describimos el tratamiento en forma escalada de un dolor crónico, de características mixtas en dos pacientes oncológicos valorados en la Fundación Cardiovascular (FCV) de Colombia.

### Caso clínico 1

Paciente masculino de 31 años remitido por el servicio de coloproctología con diagnóstico de adenocarcinoma de recto distal mal diferenciado ulcerante e infiltrante T4N1M0.

En manejo con quimioterapia y radioterapia en enero de 2010.

Presenta como síntoma principal dolor quemante iniciado en región pélvica e irradiado a región lumbar y cadera izquierda, calificado en la escala visual análoga (VAS, por sus siglas en inglés) 9/10, en tratamiento con tramadol 30 gotas cada seis horas con respuesta parcial del dolor. Se considera dolor somático secundario a lesión neoplásica por lo que se rota a morfina 12 mg oral cada seis horas. Durante los siguientes 15 días requirió aumento de la dosis hasta 60 mg vía oral cada cuatro horas para obtener un alivio del dolor a niveles de VAS 3/10.

En consulta control un mes posterior a inicio de opioide refiere dolor en región lumbar, periné y testículos, irradiado a región glútea izquierda, intermitente, tipo picadas y ardor, de intensidad VAS 10/10. Por características del dolor se considera un dolor mixto (somático y neuropático), se inicia manejo antineuropático con amitriptilina 25 mg al día más carbamazepina 200 mg cada 12 horas y se ajusta dosis de morfina oral a dosis de 90 mg vía oral cada seis horas, donde mantiene un control por un mes adicional; reconsultando por dolor en miembro infe-

rior izquierdo de intensidad VAS 10/10, constante, de predominio nocturno, tipo corrientazo que se irradia hasta la altura de la rodilla ipsilateral y que no responde al tratamiento instaurado. Se rota manejo de opioides ante sospecha de hiperalgesia secundaria y se inicia oxicodona 80 mg vía oral cada seis horas, se continúa amitriptilina y se inicia pregabalina 75 mg cada 12 horas. Solo se obtiene un control adicional por 15 días por lo que se inicia manejo intrahospitalario para reajustar dosis de analgésicos y antineuropáticos. Se inicia manejo con PCA de fentanyl, pregabalina y amitriptilina VO, lográndose control del dolor somático VAS 0/10, pero con persistencia del dolor neuropático VAS 10/10, por lo que se decide iniciar infusión de ketamina a una dosis de 0,1 mg/kg/hora y se reajusta la dosis hasta 0,13 mg/kg logrando control de dolor neuropático VAS 10/10. Después de controlar síntomas, se da egreso hospitalario con pregabalina 75 mg vía oral cada ocho horas, amitriptilina 25 mg vía oral noche, más ketamina 15 mg vía oral cada cuatro horas y fentanyl en parche transdérmico 100 mcgr. Se realiza un mes después reajuste a ketamina oral 20 mg vía oral cada cuatro horas para reinicio de dolor VAS 3/10.

### Caso clínico 2

Paciente femenino de ocho años, remitida por oncología pediátrica con diagnóstico de tumor neuroectodermido primimitivo en región dorsal, compromiso metastásico cerebral.

Presenta como síntoma principal alodinia en hemicara izquierda, sensación de corrientazo, hormigueo y ardor. Cefalea intensa, de predominio frontal. Dolor costal severo bilateral, dolor neuropático en miembros inferiores, disnea en reposo.

Como antecedente de importancia secuelas por sección medular por compromiso infiltrativo a columna dorsal a nivel de T10, se realiza descompresión medular.

Se realiza manejo inicial con morfina 2,5 mg endovenosa cada cuatro horas, carbamazepina 100 mg vía oral cada ocho horas, fluoxetina 20 mg vía oral día y bisacodilo 10 mg vía oral día sin control de síntomas por lo que se inicia manejo intrahospitalario.

Se considera dolor severo mixto poliéstico por compromiso infiltrante. Se instala PCA de morfina para

autotitulación lográndose control parcial de dolor somático VAS 4/10 y persistencia de dolor neuropático en hemicara izquierda VAS 10/10. Se rota manejo con PCA de fentanyl más infusión de ketamina 0,1 mg/kg/día.

Posterior a titulación de 24 horas control de síntomas con fentanyl 1 mg más rescates de ketamina de 50 mg. Se realiza ajuste de infusión de ketamina a 0,15 mg/kg/hora.

En tercer día de manejo se logra control sintomático. Se rota morfina oral 60 mg cada cuatro horas con dosis de rescate por dolor de 0,5 cc y se ajusta ketamina oral 50 mg vía oral cada ocho horas.

Tras egreso hospitalario se realiza control 15 días después, realizando reajuste de ketamina 25 mg vía oral cada seis horas por dolor neuropático VAS 3/10.

## Discusión

### Dolor neuropático

En pacientes con enfermedades tumorales el dolor puede ser somático, neuropático o mixto de acuerdo con la localización del tumor y/o el crecimiento del mismo<sup>6</sup>.

En los casos clínicos expuestos, los pacientes inicialmente manifiestan un dolor somático que fue fácilmente tratado con opioides, con buena respuesta analgésica; sin embargo, por la evolución natural de la enfermedad que pudo llegar a comprimir estructuras nerviosas y/o por un estímulo lesivo repetitivo como era su dolor, pudo desarrollar un componente de sensibilización central el cual nos explicaría el dolor neuropático aunado que presentaban los pacientes y que típicamente lo refería como un "quemonazo y ardor".

La sensibilización central puede ser entendida como una amplificación de una señal, que con el tiempo se inserta de forma permanente en el circuito transmisor del dolor. De tal manera que ante estímulos inocuos estos se exageran y son percibidos como dolorosos<sup>7</sup>.

Clínicamente la sensibilización central se manifiesta de muchas formas, pero las que clásicamente se han estudiado son la hiperalgesia secundaria y el *wind-up*.

La hiperalgesia secundaria está relacionada con la percepción del dolor por fuera del área inicialmente lesionada<sup>8</sup>.

El fenómeno *wind-up* consiste en una transmisión de estímulos nociceptivos repetidos (clínicamente protectores) terminando en una sumatoria de estímulos; está mediado por la liberación de glutamato y sustancia P (SP) por aferencias primarias de tipo C, que actúan sobre receptores NMDA y neurocinina1 (NK1). La vía final común de la activación del receptor NK1 y NMDA es el incremento de calcio intracelular libre ionizado, que puede explicar la hiperexcitabilidad neuronal persistente<sup>4,8-10</sup>.

La facilitación lenta y conservada depende de la correlación de neurocinninas, especialmente la SP y aminoácidos excitadores (AE), que actúan sobre los receptores NMDA. La facilitación es bloqueada por antagonistas de los NMDA y antagonistas específicos del receptor de NK1.

### Ketamina

Es un agente anestésico utilizado para tal fin desde hace más de 30 años. En modelos experimentales de dolor crónico, la ketamina disminuye la hiperalgesia mecánica y térmica, así como la alodinia<sup>7,11</sup>.

La ketamina tiene una afinidad del sitio de la fenciclidina en el canal iónico asociado con el receptor NMDA<sup>12</sup>.

Sus mecanismos de acción están mediados por la interacción con receptores opiáceos, monoaminérgicos y muscarínicos, la interacción con canales de calcio voltaje-dependientes, un efecto de tipo anestésico local y su efecto antagonista sobre los receptores NMDA, AMPA, kainato y ácido aminobutírico. También inhibe la recaptación de serotonina y dopamina y los canales de sodio y potasio. La reversión de la tolerancia de los opioides mediante ketamina, se cree, es debida a la interacción entre los receptores NMDA, el óxido nítrico y los receptores opioides mu<sup>13,14</sup>.

En el tratamiento del dolor crónico se han utilizado diferentes vías (intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral, rectal, nasal, transdérmica, epidural y subaracnoidea). La vía subcutánea ha producido fenómenos de irritación, obligando al cambio frecuente de su emplazamiento. Así mismo, se describe

induración dolorosa en el lugar de la inyección que dificulta su utilización, y es el problema más frecuente<sup>11</sup>.

La vía oral se ha convertido en una alternativa válida y la más empleada. Se debe tener en cuenta su efecto de primer paso. Tiene una metabolización hepática del 80% del fármaco ingerido, pasando a norketamina, un metabolito activo. Entre las complicaciones de su uso prolongado se encuentran: sedación, efectos psicomiméticos y simpáticomiméticos, diplopía, nistagmos, lesión hepática, úlcera gástrica, deterioro de la memoria, náuseas, vómitos, sudoración, etc. Su mayor inconveniente es que una vez suspendida su administración, reaparece el dolor con la misma intensidad en la mayoría de los casos<sup>15-17</sup>.

## Conclusión

El uso de la ketamina como analgésico nos abre una puerta importante en el manejo del dolor crónico neuropático de difícil manejo. Si bien no hay estudios importantes sobre el uso de ketamina como único analgésico en el tratamiento del dolor, la combinación con otros analgésicos habitualmente opiáceos da excelentes resultados.

Aún no está claramente definida la indicación de la ketamina en el manejo del dolor, pero con los avances en el conocimiento del mecanismo de acción e interacciones de estos fármacos antagonistas de los NMDA-R muy seguramente a corto plazo tendremos nuevas y claras indicaciones para su uso.

Debido a los efectos adversos producidos por este fármaco se debe seleccionar muy bien los pacientes, dosis y vía de administración; si bien la vía oral es la mejor tolerada, no escapa de efectos secundarios.

## Referencias

1. Sorkin LS. Farmacología y fisiología básica del proceso del dolor agudo. En: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. México: McGraw-Hill Interamericana 1997;2:245-59.
2. Wei F, Dubner R, Ren K. Nucleus reticularis gigantocellularis and nucleus raphe magnus in the brain stem exert opposite effects on behavioral hyperalgesia and spinal Fos protein expression after peripheral inflammation. *Pain* 1999;80:127-41.
3. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293-299.
4. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-D- aspartate receptors and pain. *Current Op Anaesth* 1995;8:445-449.
5. Tomasz Okon, MD. Ketamine: An Introduction for the Pain and Palliative Medicine Physician. *Pain Physician* 2007;10: 493-500.
6. Legge J, Ball N, Elliott DP. The potential role of ketamine in hospice analgesia: a literature review. *Consult Pharm*. 2006 Jan;21(1):51-57.
7. Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature* 1997;386:721-724.
8. Sorkin LS. Farmacología y fisiología básica del proceso del dolor agudo. En: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. México: McGraw-Hill Interamericana 1997;2:245-259.
9. Baron R. Pain memories: short and long-term alterations in CNS function after tissue inflammation and pain. *Dolor* 1998;13(Supl. III):9-17.
10. Linden DR, Seybold VS. Spinal neurokinin3 receptors mediate thermal but not mechanical hyperalgesia via nitric oxide. *Pain* 1999;80:309-317.
11. Max MB, Gilron IH. Antidepresivos, relajantes musculares y antagonistas del receptor de N- metil-D-aspartato. En: Loeser JD, Butler SH, Chapman RC, eds. Bonica Terapéutica del Dolor. McGraw-Hill Interamericana. México 2003;2026-2046.
12. Wiech K, Kiefer R-T, Töpfner S, et al. A placebo-controlled randomised crossover trial of the N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg* 2004;98:408-413.
13. Neira F, Ortega JL. NMDA glutamatergic receptor antagonists for the management of chronic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:210-222.
14. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: An evidence-based review. *Anesth Analg* 2003;97:1730-1739.
15. Maren I, Blonka, Brigitte G, Koderb, Patricia M.L.A. van den Bemtac, Use of oral ketamine in chronic pain management: A review. 2009. European Federation of International Association for the Study of Pain Chapters.
16. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199-214.
17. Ben-Ari A, Lewis MC, Davidson E. Chronic administration of ketamine for analgesia. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007;21(1):7-14.

# Manejo del dolor en insuficiencia renal crónica

Alejandro Neira\*, Edmundo Gónima\*\*

## Resumen

La prevalencia de la Insuficiencia Renal Crónica se incrementa progresivamente en la medida en que aumenta la edad poblacional y las comorbilidades relacionadas, convirtiéndose en una complicación frecuente a la hora de formular medicamentos. Solo algunos estudios se han desarrollado para la formulación óptima en insuficiencia renal, en particular lo que respecta al campo del manejo del dolor. En este artículo se revisa la literatura actual para recomendar y ajustar la dosis de los analgésicos en los pacientes con enfermedad renal según las propiedades farmacocinéticas del medicamento y el cálculo de la tasa de filtración glomerular.

**Palabras clave:** dolor, tasa de filtración glomerular, enfermedad renal crónica, depuración de creatinina.

## Introducción

El tratamiento del dolor es complejo. Requiere conocimiento de las bases farmacológicas de los distintos grupos analgésicos, algo indispensable para elegir el fármaco más apropiado que reduzca al mínimo los efectos secundarios de la interacción medicamentosa o los relacionados con alguna enfermedad preexistente. Esto es especialmente importante en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), puesto que la mayoría de los analgésicos y/o sus metabolitos tienden a acumularse.

Según las estadísticas españolas, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC<sup>1</sup>. En Estados Unidos se estima que 6,2 millones de individuos mayores de 12 años tienen alguna alteración en la función renal<sup>2</sup>. Además, el aumento de la edad poblacional conduce directamente al incremento de los pacientes con ERC, convirtiéndose el ajuste de la dosis de los medicamentos en una práctica cada vez más frecuente. En Colombia, la prevalencia de ERC, estadio 5, es de 21.572 pacientes, según datos del 2008<sup>3</sup>. A estos se les suman otros pacientes con diferentes estadios de enfermedad renal.

El propósito de este artículo es revisar la definición y clasificación de la ERC, recordar las principales líneas de apoyo para el manejo del dolor y discutir los conceptos útiles para ajustar la dosis de acuerdo con la farmacocinética de cada medicamento.

## Enfermedad renal crónica

**Definición.** La enfermedad renal crónica es una alteración funcional o estructural del riñón durante más de tres meses, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), manifestada por marcadores paraclínicos de daño renal. En términos de filtración glomerular se define como una TFG < 60 mil/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal, con o sin daño renal<sup>4</sup>.

**Clasificación.** Según la clasificación de K/DOQI<sup>2</sup>, la enfermedad renal crónica se divide en cinco estadios de acuerdo con la TFG (tabla 1). En los estadios iniciales (1 y 2), el valor de la filtración glomerular no es diagnóstico por sí mismo y necesita de la presencia de algún marcador asociado de lesión renal. En el estadio 1, el valor de la TFG puede hallarse incluso aumentado, mientras que un valor de TFG corres-

\* Médico, Residente III, Anestesiología, Universidad de La Sabana. Hospital Universitario La Samaritana.

\*\* Médico, Anestesiólogo, Algesiólogo, Jefe Clínica de Dolor, Hospital Militar Central. Docente Universidad Militar Nueva Granada, Universidad de La Sabana, Universidad del Bosque.

Tabla 1. Clasificación de la IRC en función de la tasa de filtración glomerular. Modificado K/DOQI 2002<sup>2</sup>.

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Daño renal con TFG normal	>90 ml/min
2	Leve	60-89 ml/min
3	Moderado	30-59 ml/min
4	Severo	15-29 ml/min
5	Falla renal (diálisis)	<15 ml/min

pondiente al estadio 2; en ausencia de otros marcadores de lesión renal, se catalogará como descenso de la filtración glomerular y no como ERC. El término clásico de insuficiencia renal crónica (IRC) corresponde, en esta clasificación, a valores de la TFG entre 15 y 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadios 3 y 4), y el de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) a valores de TFG inferior a 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadio 5), que se acompaña, en la mayoría de casos, de los signos y síntomas de uremia y/o la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo en sus distintas modalidades (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal).

### Evaluación de la función renal

La valoración del TFG es el mejor índice para evaluar la función renal. Esta se mide a través de la depuración o aclaración de una sustancia y corresponde al volumen de plasma del que esta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. Su medida es de utilidad para identificar la presencia de ERC, monitorizar su progresión, prevenir complicaciones y realizar ajustes de dosis de fármacos de eliminación renal. El valor del TFG varía en relación con la edad, el sexo y la masa corporal, situándose alrededor de 140 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en individuos adultos jóvenes sanos<sup>5</sup>. Valores de FG inferiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se asocian a un aumento de la prevalencia de las complicaciones de la ERC y del riesgo cardiovascular asociado.

Distintas sustancias, exógenas y endógenas, han sido utilizadas para conocer la TFG a partir de su aclaración renal o plasmática. Entre las exógenas se encuentran la inulina –considerada como el “gold-standard”–, así como distintas moléculas marcadas con isótopos radiactivos (99 Tm-DTPA, 51Cr-EDTA, 125I-iotalamato) y, últimamente, sustancias también

no isotópicas (iohexol, iotalamato), todas ellas de difícil implementación en la práctica habitual debido a su laboriosidad, elevado coste económico y necesidad de metodología no disponible, habitualmente, en la mayoría de los laboratorios clínicos<sup>6</sup>. Entre las endógenas, la concentración sérica de creatinina es la prueba más ampliamente utilizada, junto con la depuración de creatinina en orina de 24 horas. También se han estudiado distintas proteínas de baja masa molecular, como cistatina C,  $\beta$ -traza proteína y  $\beta$ 2-microglobulina, aunque con resultados no validados<sup>7-9,14</sup>.

Se puede calcular la TFG con ecuaciones que tratan de obtener una estimación del filtrado glomerular (FG) a partir de la concentración de creatinina sérica y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), sin tener que recoger orina de 24 horas. Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración del mismo a partir de la medida exclusiva de creatinina<sup>2,10</sup>. Entre más de 40 ecuaciones de estimación del FG publicadas hasta la fecha, las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son: la ecuación de Cockcroft- Gault<sup>11</sup> y la ecuación del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>12</sup>.

Ecuación DMRD = 186 x (creatinina/88,4)-1,154 x (edad)-0,203 x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra).

Ecuación de Cockcroft - Gault =  $\{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}/(\text{creatinina} \times 72)\} \times 0,85$  si mujer}.

Las recomendaciones actuales sobre la evaluación de la función renal establecen que:

1. La estimación del filtrado glomerular es el mejor índice para evaluar la función renal.

2. La concentración de creatinina sérica no debe ser utilizada como única magnitud biológica para evaluar la función renal.
3. El filtrado glomerular debe ser estimado a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, etnia, peso y talla. Todas las cuales son más exactas que la determinación exclusiva de creatinina para la evaluación de la función renal.

De acuerdo con la mayoría de sociedades científicas, se recomienda la utilización de la ecuación de MDRD para la evaluación de la función renal<sup>13</sup>.

#### Consideraciones en la prescripción en enfermedad renal crónica

El cambio en la farmacocinética más frecuentemente encontrado en la IRC es la disminución de la eliminación de sustancias y/o de sus metabolitos, puesto que el riñón es clave para la excreción de muchos medicamentos. Existe generalmente una relación entre disminución de la TFG y la prolongación de la vida media de los fármacos<sup>14</sup>. Además también se modifican en IRC la reabsorción y secreción tubular de sustancias. La fase de absorción y la función metabólica renal se ven también afectadas en menor medida.

Se debe, por lo tanto, considerar las siguientes observaciones al formular al paciente con insuficiencia renal:

1. Verificar la indicación del medicamento, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio.
2. Considerar medicamentos con amplio margen terapéutico que se excreten principalmente por vías no renales.
3. Evaluar la función renal con base en la fórmula de MDRD.
4. El esquema de posología establecido debe modificarse de acuerdo con la TFG, reduciendo la dosis del medicamento y/o aumentando el intervalo de administración.

A pesar de todas estas medidas, el seguimiento del paciente debe ser una prioridad, debido al riesgo de toxicidad así como a las reacciones adversas propias de cada sustancia.

La Organización Mundial para la Salud (OMS) ha propuesto el manejo del dolor en tres niveles o escalones farmacológicos<sup>15</sup>, aplicables en pacientes con IRC, que ascienden en potencia analgésica desde no opioides a opioides. El nivel 1, indicado para manejo del dolor leve, incluye solamente medicamentos no opioides, como el acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos (AINS). En el nivel 2, los opioides se introducen para el control de dolor leve a moderado y se recomiendan opioides orales en escala, por ejemplo, codeína, dihidrocodeína y tramadol. Se recomienda la combinación de estos opioides con acetaminofén o aspirina. El nivel 3 está indicado para manejo de dolor moderado a severo con falla en la combinación de medicamentos descritos en el nivel 2. En este nivel los medicamentos tienen una vida media corta (menor que seis horas), como la morfina, meperidina, hidromorfona y fentanil. (tabla 2).

Basados en las observaciones farmacocinéticas de los diferentes analgésicos, Bourquin y colaboradores<sup>16</sup> propusieron un algoritmo (figura 1) para la elección analgésica de acuerdo al nivel de insuficiencia renal. Se clasificaron tres grupos: un grupo con TFG inferior a 30 ml/min, que corresponde a los estadios 4 (severo) y 5 (terminal) de IRC, con una escalera de analgesia en tres niveles, denominada "segura" para este tipo de pacientes; otro grupo con TFG superior a 60 ml/min, que permite la formulación de analgésicos, según la escalera clásica de OMS, sin ajuste de dosis; y un grupo intermedio, con TFG de 30-60 ml/min, que se corresponde con una estadio III de IRC, donde el grupo se torna hacia la escala segura en caso de comorbilidades asociadas, insuficiencia renal aguda (IRA) o incertidumbre en cuanto a la tasa de filtración glomerular. En ausencia de estas condiciones se utilizará la escalera clásica y se ajustarán las dosis de los medicamentos según la tabla 3.

#### Medicamentos analgésicos en IRC

**Acetaminofén.** El acetaminofén es metabolizado en el hígado hacia compuestos inactivos, además de ácido glucorónico (55% de la dosis administrada), sulfato (30%), ácido mercapurínico (4%) y cistina (4%). Se ha identificado de 2% a 5% del fármaco en orina sin cambios<sup>17</sup>. Prescott y colaboradores<sup>17</sup> describieron la farmacocinética del acetaminofén, observando que la vida media en la fase de eliminación terminal está prolongada significativamente en pacientes con

Tabla 2. Adaptación de la escalera analgésica de la OMS para paciente con cáncer con insuficiencia renal<sup>15</sup>.

Ordenelección		Depuración de creatinina mL/min		
		50-10	80-50	< 10 + Hemodiálisis
Nivel 1	1	Acetaminofén Aspirina	Acetaminofén Aspirina	AINES
	2	AINES/Cox-2		Acetaminofén
Nivel 2	1	Tramadol	Tramadol	
	2	Codeína	Codeína	Codeína
Nivel 3	1	Buprenorfina Nalbufina	Fentanilo Morfina Meperidina	Fentanilo Morfina Meperidina
	2	Fentanilo Metadona Hidromorfona Morfina Meperidina	Buprenorfina Hidromorfona Nalbufina	Buprenorfina Hidromorfona Nalbufina

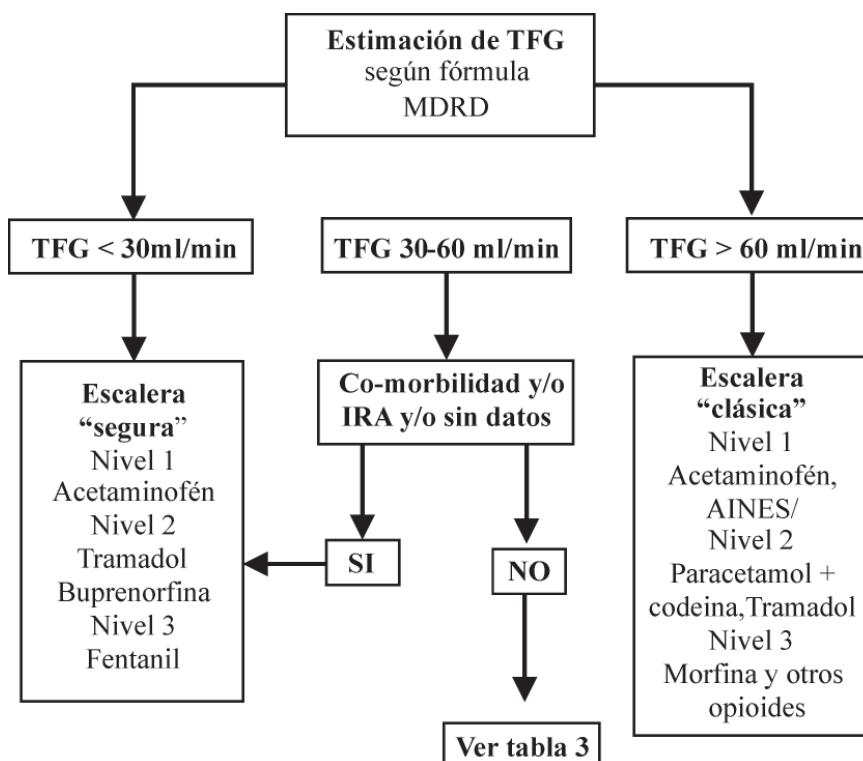
Figura 1. Algoritmo para el tratamiento del dolor basado en TFG. Adaptado V. Bourquin, 2008<sup>16</sup>.

Tabla 3. Recomendaciones de ajustes de dosis en paciente con IRC según TFG.

Analgésico 50-30 30-10	Dosis habitual <10	Ajuste según TFG ml/min		
Alfentanil	8-40 ug/kg	100%	100%	100%
Acetaminofén	650 mg c/4h	C/6h	C/6h	C/8h
Aspirina	650 mg c/4h	c/4h	c/4-6h	Evitar
Buprenorfina	0,3 mg c/6-8h	100%	100%	100%
Codeína	30-60 mg c/4-6h	75%	75%	50%
Fentanilo	Inducción anestésica (dosis individualizada)	100%	100%	100%
Fentanilo parche	25-50 mg por parche	100%	100%	100%
Ibuprofeno	800 mg c/8h	100%	100%	100%
Ketoprofeno	25-75 mg c/8h	100%	100%	100%
Meperidina	50-100 c/3-4h	75%	75%	50%
Morfina	5-120 mg c/4-6h	75%	75%	50%
Metadona	2.5-10 mg c/6-8h	100%	75% c/8-12h	50% c/12h
Oxicodona	2.5-5 mg c/6h	75%	50%	50% dosis única
Tramadol	50-100 mg cada 4-6h	50-100 mg cada 12 horas	Evitar-	-
Gabapentina	1200-1900 mg día	300 mg cada 12 horas	300 mg día	300 mg cada 2 días

falla renal, comparados con pacientes con función renal normal. Esto es debido a la acumulación de acetaminofén conjugado con sulfato y ácido glucorónico, que podrían ser hidrolizados en el compuesto original, por lo que se recomienda incrementar el intervalo de la dosis de acetaminofén de seis a ocho horas en los pacientes con deterioro de la función renal.

La nefrotoxicidad por acetaminofén se manifiesta usualmente como necrosis tubular aguda, que se describe más ampliamente en los casos de intoxicación aguda<sup>18</sup>. Sin embargo, aplicado en dosis terapéuticas, el acetaminofén también puede ser tóxico para el riñón<sup>19</sup>, en especial en pacientes con depleción de glutatión, como ocurre en la ingesta crónica de alcohol<sup>20</sup>. Un estudio experimental mostró que, aplicado en dosis terapéuticas, el acetaminofén induce efectos reversibles en la producción de prostaglandinas E2 en pacientes con alteración de la función renal<sup>21</sup>. El uso diario prolongado de acetaminofén (solo o en combinación con otros analgésicos) puede llevar a nefritis intersticial, necrosis papilar y falla renal

crónica. En muchos estudios el riesgo relativo de desarrollar enfermedad renal crónica iba de 2 a 4<sup>22-24</sup>. Estudios en pacientes con nefropatía por analgésicos mostraron que quienes continuaron con el acetaminofén tuvieron una progresión de la insuficiencia renal más rápida que quienes descontinuaron el uso de medicamentos analgésicos, incluyendo el acetaminofén<sup>25,26</sup>. Sin embargo, según estudios recientes se considera un medicamento seguro para su uso en estadios 4 y 5 de IRC<sup>27</sup>.

**Ácido acetilsalicílico (aspirina).** El ácido salicílico tiene propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias. Este es metabolizado rápidamente por las esterasas plasmáticas y los tejidos, en especial por el hígado, donde se metaboliza en ácido salicilúrico conjugado con glicina, glucurónido salicil fenólico, glucurónido acilsalicílico, ácido gentísico y ácido gentisúrico. Aproximadamente el 80% de ácido salicílico es excretado sin cambios por orina a un pH de 8, y sólo el 10% a un pH de 10. La mayoría de los efectos adversos se presentan por la acumulación de ácido salicílico en pacientes con insuficiencia renal.

Sin embargo, no son necesarios ni la reducción de dosis ni el incremento del intervalo de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. No obstante, no se recomienda con depuración de creatinina menor de 10 ml/min<sup>28</sup>.

En pacientes adultos sanos, las dosis terapéuticas pueden causar retención de sodio, disminución del volumen urinario e incremento de la reabsorción tubular de agua sin alteración de la filtración glomerular<sup>29</sup>. Evans y colaboradores<sup>27</sup> compararon la progresión de IRC en pacientes con uso habitual y no habitual de aspirina, y concluyeron que la tasa de progresión de IRC fue significativamente más lenta en los pacientes con uso habitual de aspirina (pacientes con uso habitual progresaron 0,80 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por año más lento que los usuarios no habituales; 95% IC0,1, 1,5); así, recomendaron esta como segura en estadios 4 y 5. Los efectos de la aspirina en la función renal son debidos a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, pues estas juegan un importante rol en la preservación del flujo sanguíneo renal<sup>23</sup>. Los pacientes con IRC u otras patologías que comprometan la perfusión renal<sup>29</sup> tienen riesgo de desarrollar falla renal aguda inducida por aspirina, la cual es reversible generalmente. Si la aspirina se administra en paciente con IRC, la función renal debe ser monitorizada estrictamente durante el tratamiento.

**AINES.** Los AINES tienen sus efectos renales por medio de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Estos disminuyen la síntesis de prostaglandinas, lo que lleva a la disminución de TFG por vasoconstricción excesiva. Los AINES, aplicados en dosis terapéuticas y por cortos períodos, causan poco compromiso de la función renal en pacientes sanos. Sin embargo, en pacientes con IRC preexistente su administración puede resultar en falla renal aguda por la disminución del flujo sanguíneo renal y de la TFG, al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Los factores de riesgo para el desarrollo de estos efectos son: la deshidratación, hemorragia, falla cardiaca congestiva, hipertensión, cirrosis asociada a ascitis, ingesta concomitante con inhibidores de la conversión de angiotensina y edad avanzada. En esta última el riesgo se presenta por las enfermedades concomitantes y no por la edad per se<sup>30</sup>. En pacientes con factores de riesgo se puede desarrollar falla renal aguda con solo la primera dosis de AINES; de esta manera, la falla es aun más probable con altas dosis<sup>31</sup>. Debido

al riesgo de desarrollar IRA en pacientes con compromiso de la función renal, debe evitarse el uso de AINES<sup>32</sup> y utilizar a cambio acetaminofén o aspirina. Si es obligatorio el uso de AINES en pacientes con ERC, se recomienda controlar los factores de riesgo anteriormente descritos.

**Inhibidores de la ciclooxigenasa-2.** Rofecoxib, celecoxib, parecoxib, etoricoxib y valdecoxib son AINES que inhiben selectivamente la ciclooxigenasa-2 (COX-2) con bajo efecto sobre la COX-1. El rofecoxib, el parecoxib y el valdecoxib fueron retirados del mercado por estar asociados a eventos cardiovasculares<sup>33,34</sup>. Todos estos medicamentos tienen propiedades similares; menos del 5% de la dosis activa se encuentra en la orina y las reducciones de la dosis no son teóricamente obligatorias en pacientes con IRC. Sin embargo, no hay estudios con depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

El riñón produce constitutivamente COX-2 como respuesta, en gran medida, a alteraciones en el volumen extravascular. Los metabolitos de la COX-2 están implicados en la liberación de renina, regulación de la excreción de sodio y el mantenimiento del flujo sanguíneo renal<sup>35</sup>. Por lo tanto, los COX-2, al igual que los AINES tradicionales, pueden tener similares potenciales nefrotóxicos, especialmente en poblaciones con alto riesgo<sup>36</sup>. Por lo anterior se recomienda usar COX-2 en pacientes con depuración de creatinina mayor a 30 mL/min.

## Opioides

**Codeína.** Este fármaco es metabolizado en el hígado, por O-demetilación en morfina en un 0% al 15%, N-demetilación en norcodeína del 10% al 20%, y del 40% al 70% es recuperado en orina de forma libre o conjugado con glucorónicos y sulfatos<sup>37</sup>. Debido a su amplio metabolismo hepático, que puede estar disminuido en pacientes con IRC, se aconseja el ajuste de dosis<sup>38,39</sup>. La codeína no es un agente nefrotóxico directo, salvo algunos efectos antidiuréticos, los cuales pueden jugar un papel importante en el desarrollo de nefropatía cuando esta se usa con otros analgésicos<sup>40</sup>.

**Tramadol.** Es un analgésico de acción central, que actúa mediante dos mecanismos: en primer lugar, por modulación de las vías monoaminérgicas mediante la inhibición de la recaptación de serotonina y

norepinefrina; y en segundo lugar, por su actividad opioide débil<sup>41</sup>. Es metabolizado en el hígado, en varios compuestos de los cuales el metabolito M1 es activo. Aproximadamente el 30% de la dosis de tramadol es excretada sin cambios en la orina, mientras que el 60% de la dosis es excretada en forma de metabolitos. En los pacientes con depuraciones de creatinina entre 10 y 30 mL/min, el intervalo de la dosis debe incrementarse a 12 horas, con un máximo de 100 mg día<sup>42</sup>. En pacientes con depuración de creatinina menor de 10 mL/min y en los dializados, se recomienda tramadol 50 mg cada 12 horas. El tramadol se remueve significativamente con la hemodiálisis<sup>43</sup>. Estudios en modelos animales han demostrado que el tramadol no afecta la hemodinámica renal<sup>44</sup> y es generalmente bien tolerado en pacientes con disfunción renal.

**Hidrocodona.** Es transformada en el hígado en seis metabolitos activos, con una excreción renal significativa; en orina se puede recuperar el 26% de la dosis en forma activa<sup>45</sup>. Hasta el momento no hay datos sobre la farmacocinética de la hidrocodona y sus metabolitos en pacientes con IRC. Sin embargo, los ajustes de dosis deben ser necesarios, aunque no hay recomendaciones de cómo realizarlos.

**Morfina.** La morfina, después de la administración intravenosa, tiene una acción rápida (20 minutos) y su vida media varía entre una y cuatro horas. Se metaboliza en el hígado en morfina-3-glucurónido en un 55%, morfina-6-glucurónido en un 10% y normorfina en un 4%, con una eliminación renal al igual que el 10% de la morfina<sup>46,47</sup>. La morfina-6-glucurónido tiene efecto analgésico, pero también se puede acumular y unirse a los receptores  $\mu$ 2 y causar depresión respiratoria en pacientes con insuficiencia renal<sup>48</sup>. La eliminación de la morfina es más lenta cuando existe una disminución de la TFG, especialmente de metabolitos tóxicos<sup>49</sup>.

**Oxicodona.** La oxicodona es un agonista  $\mu$ <sup>50</sup>, su acción se produce de diez a quince minutos y tiene una duración de tres a seis horas. El metabolismo es hepático, a través del CYP2D6 y glucuroconjugación. Los metabolitos se eliminan por la orina. La vida media es de dos a tres horas, aunque puede prolongarse en IRC, por lo que se debe ajustar la dosis<sup>51</sup>.

**Metadona.** Su acción analgésica aparece de 30 minutos a una hora, con una vida media de cuatro

a ocho horas, pero puede llegar hasta 48 horas en caso de dosis repetidas. La metadona es metabolizada por el hígado por medio de CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C19, y su eliminación ocurre de un 20% a 50% por orina y de 10% a un 45% por heces, con metabolitos aparentemente inactivos. Las opiniones sobre el ajuste de la metadona en IRC son contradictorias, pero se considera prudente aumentar el intervalo de administración de acuerdo con la disminución de la TFG<sup>15,51,52</sup>. En la administración repetida, debido a su larga vida media, su acción se prolonga y tiene una elevada variabilidad interindividual.

**Fentanil.** Se metaboliza rápidamente en el hígado. A las 72 horas se encuentra en orina el 7% del fármaco inalterado y más del 60% se recupera en forma de metabolitos inactivos<sup>53</sup>. Las dosis no requieren ajustes en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. Sin embargo, el fentanilo no se remueve significativamente mediante hemodiálisis<sup>54</sup>.

A excepción de la retención urinaria que podría ocurrir después de uso extradural<sup>55</sup>, el fentanilo no es nefrotóxico y es una buena alternativa a la morfina.

**Buprenorfina.** Tiene efecto analgésico a través de su alta afinidad, los receptores opioides  $\mu$ . El efecto analgésico se produce de los 10 a 30 minutos y dura seis a ocho horas con una vida media de 2,2 a 3 horas. Su metabolismo es exclusivamente hepático, con eliminación por las heces en un 70% y vía urinaria en un 20%. Los metabolitos son poco activos e incluso inactivos<sup>56</sup>. Estas propiedades lo hacen el analgésico ideal para el manejo del dolor crónico o agudo en pacientes con IRC.

**Meperidina.** Se metaboliza en el hígado, principalmente por hidrólisis y N-desmetilación. El compuesto original y sus metabolitos se excretan en la orina de un 0,6% al 27%, dependiendo del pH urinario<sup>57</sup>. La normeperidina es el único metabolito activo y se estima que posee la mitad de la potencia analgésica de la meperidina, pero con el doble de su toxicidad (convulsiones). En los pacientes con insuficiencia renal, la farmacocinética de la meperidina se ve modificada por un incremento significativo<sup>58</sup> de la vida media de eliminación, por lo cual se ha sugerido que posee tanto eliminación renal como hepática. No hay datos disponibles sobre la eficacia de la diálisis en la reducción de las concen-

tracciones plasmáticas de meperidina, mientras que su principal metabolito, la normeperidina, sí es dializable<sup>59</sup>. Sin embargo, la normeperidina no ha sido estudiada en estos pacientes, por lo que su farmacocinética es impredecible. La excreción urinaria de meperidina y normeperidina mejora mediante la acidificación de la orina<sup>60</sup> y, al igual que otros opioides, la meperidina puede causar retención urinaria, pero no es nefrotóxica.

*Gabapectina y pregabalina.* Son anticonvulsionantes, indicados en el manejo del dolor neuropático, ambos con eliminación renal sin cambios<sup>61</sup>. La gabapentina tiene una vida media de cinco a nueve horas que se incrementa a 132 horas en pacientes anúricos<sup>62</sup>. La depuración de la gabapentina se correlaciona con la depuración de la creatinina, por lo cual la dosis debe ser ajustada a la depuración de creatinina: con TFG entre 30 y 10 ml/min, dosis de 300 mg una vez al día, sin dosis de carga; con TFG menor de 10 ml/min, 300 mg interdiarios sin dosis de carga; en hemodiálisis se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg, seguida de una dosis de 200 a 300 mg después de cada sesión de hemodiálisis<sup>63</sup>. La pregabalina tiene una farmacocinética lineal. Los estudios en pacientes con hemodiálisis tres veces por semana demuestran concentraciones séricas de 1,24 mcg/ml con dosis de 50 mg/día<sup>64</sup>.

*Antidepresivos tricíclicos.* Amitriptilina. Los antidepresivos tricíclicos son medicamentos efectivos para el tratamiento del dolor neuropático<sup>65</sup>. La amitriptilina tiene la mejor evidencia, con un número necesario a tratar de 2 (intervalo de confianza 95% 1,7 a 2,5)<sup>66</sup>.

Se ha encontrado que los niveles de la amitriptilina en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis están disminuidos, así como también los de su metabolito activo, la nortriptilina y sus metabolitos no conjugados. Sin embargo, los metabolitos conjugados se encuentran en contracciones altas, pero carecen de actividad. La disminución postdiálisis de los metabolitos no conjugados puede reducir la falta de eficacia clínica de este metabolito<sup>67</sup>.

Es poca la evidencia<sup>67,68</sup> para disminuir las dosis de la amitriptilina, aunque puede afirmarse que las dosis usadas para el manejo del dolor son menores que para la depresión, y estos estudios se realizaron con dosis altas<sup>68</sup>.

*Dexmetomidina.* Es un agonista alfa. Se ha demostrado que causa reducción significativa del consumo de analgésicos en adultos y niños en el perioperatorio<sup>69</sup>. Cuenta con un metabolismo hepático de compuestos inactivos, por lo cual puede resultar adecuado su uso en presencia de insuficiencia renal<sup>70</sup>.

Estudios para sedación y analgesia en pacientes bajo anestesia de plexo braquial con falla renal terminal, no han presentado complicaciones, además de que han prolongado el tiempo del bloqueo a dosis de carga de 1 mcg/kg, seguido de infusión de 0,2-0,7 mcg/kg/h<sup>71</sup>. Existe evidencia experimental de que mediante bajas dosis de dexmedetomidina se puede inhibir la secreción de vasopresina y causar diuresis acuosa, la cual puede proteger al riñón durante eventos isquémicos<sup>72</sup>.

## Conclusiones

El manejo del dolor constituye un reto para el médico que trata pacientes ERC, debido a la sobredosificación y los efectos colaterales, por lo que se requiere un adecuado conocimiento de la farmacología de los analgésicos. La clasificación del grado ERC es fundamental para la elección del medicamento así como para su dosificación, por lo tanto ésta se debe calcular en todo paciente con ERC que requiera manejo analgésico.

## Agradecimientos

Dr. Edgar Silva, Profesor emérito del Hospital Universitario La Samaritana, Jefe de Unidad de Nefrología. Departamento de Anestesiología. Hospital Universitario La Samaritana.

## Referencias

1. Consultores en Ciencias Humanas. Grupo de Registro de Enfermos Renales. Sociedad Española de Nefrología: Unidad de Información de Registros de Enfermos Renales. 2005.
2. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiatives (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-S266.
3. Cuenta de alto costo. Fondo Colombiano de alto Costo. Resolución 4700 de 2008. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia 2008;2010:12-14.
4. Bajie GR, Uhlig K, Levey AS. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Pharmacotherapy 2005;25(4):491-502.

5. Maddox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. En: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's The Kidney* Vol 1. Philadelphia, USA: WB Saunders 2004;353-412.
6. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990;16:224-235.
7. Takeuchi T, Isobe S, Sato K, Kato MI, Kasai NN, Ohyama H, Yoshikawa D. Cystatin C: a possible sensitive marker for detecting potential kidney injury after computed tomography coronary angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2011 Mar-Apr;35(2):240-245.
8. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklevec L. Kidney function estimation equations in patient with chronic kidney disease. *Int J Clin Pract* 2011 Apr; 65(4):458-464.
9. Daja M, Ignjatovic S, Stojimirovic B. Evaluation of renal damage by urinary beta-trace protein in patients with chronic kidney disease. *Clin Lab* 2011;57(1-2):29-36.
10. Johnson D. The CARI guidelines. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). Evaluation of renal function. *Nephrology (Carlton)* 2005;10 Suppl 4:S133-S137.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
13. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adulto. *Nefrología* 2006;26(6):658-665.
14. Olyaei AJ, Steffl JI. *Blood Purif*. 2011;31(1-3):138-145. Epub 2011 Jan 10.
15. Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, Izzedine H, Deray G. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: The World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain* 2005;6:137-148.
16. Bourquin V, Petignat PA, Besson M, Piguet V. Analgesia and renal Insufficiency. *Rev Med Suisse* 2008;4(175):2218-2220.
17. Prescott LF, Speirs GC, Critchley JA, Temple RM, Winney RJ. Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36: 291-297.
18. Egúia L, Materson BJ. Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. *Pharmacotherapy* 1997;17:363-370.
19. Gabriel R, Caldwell J, Hartley RB. Acute tubular necrosis, caused by therapeutic doses of paracetamol? *Clin Nephrol* 1982;18:269-271.
20. Maze GL, Lee M. Acute renal failure in an alcoholic patient taking therapeutic doses of acetaminophen. *J Am Board Fam Pract* 1998;11(5):410-413.
21. Berg KJ, Djoseland O, Gjelland A, Hundal O, Knudsen ER, Rugstad HE, Ronneberg E. Acute effects of paracetamol on prostaglandin synthesis and renal function in normal man and in patients with renal failure. *Clin Nephrol* 1990;34:255-262.
22. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345:1801-1808.
23. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1675-1679.
24. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, Buckalew Jr, VM Dennis VW, Blythe WB, Burgess WP. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med* 1989;320:1238-1243.
25. Hauser AC, Derfler K, Balcke P. Progression of renal insufficiency in analgesic nephropathy: Impact of continuous drug abuse. *J Clin Epidemiol* 1991;44:53-56.
26. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345(25):1801-1808.
27. Evans M, Fored CM, Bellocchio R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, Nyrén O, Elinder CG. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1908-1918.
28. Brater DC. Drug use in renal disease. Sydney, Australia, ADIS, 1983.
29. Muther RS, Bennett WM. Effects of aspirin on glomerular filtration rate in normal humans. *Ann Intern Med* 1980;92:386-387.
30. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunga AK, Mullin MA, Hall SD, Brater DC. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995;310:188-197.
31. Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects: Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:85-90.
32. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure: a prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 1990;112:568-576.
33. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2007;352(11):1081-1091.
34. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102.
35. Harris RC. COX-2 and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:Suppl:S37-S42.
36. Deray G. Renal tolerance of selective inhibitors of cyclooxygenase type 2. *Presse Med* 2001;30:1507-1512.
37. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. Codeine and morphine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(7):556-558.
38. Prescribing opioids in renal failure. Droney J, Levy J, Quigley C. *J Opioid Manag*. 2007;3(6):309-316.
39. Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. *Semin Dial* 2003;16:45-50.
40. Elseviers MM, De Broe ME. Analgesic nephropathy: Is it caused by multi-analgesic abuse or single substance use?. *Drug Saf* 1999;20:15-24.

41. Reeves RR, Burke RS. Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Nov;44(11):827-836. Review.
42. Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996;101:S47-S53.
43. Izzidine H, Launay-Vacher V, Abbara C, Aymard G, Bassilius N, Deray G. Pharmacokinetics of tramadol in a hemodialysis patient. *Nephron* 2002;92:755-756.
44. Nagaoka E, Minami K, Shiga Y, et al. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow—despite increased serum catecholamine levels—in anesthetized rats: Implications for analgesia in renal insufficiency. *Anesth Analg* 2002;94:619-622.
45. Menelaou A, Hutchinson MR, Quinn I, Christensen A, Somogyi AA. Quantification of the O- and N-demethylated metabolites of hydrocodone and oxycodone in human liver microsomes using liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003;785(1):81-88.
46. Hasselstrom J, Sawe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:344-354.
47. Andersen G, Christrup L, Sjogren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: An update. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:74-91.
48. Bodd E, Jacobsen D, Lund E, et al. Morphine-6-glucuronide might mediate the prolonged opioid effect of morphine in acute renal failure. *Hum Exp Toxicol* 1990;9:317-321.
49. Osborne R, Joel S, Grebenik K, Trew D, Slevin M. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:158-167.
50. Manage, Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom* 2005;29:S47-S56.
51. Nicola P, Scaramucc L, Vschini G, Giovannini M. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 2010 Jun;11(6):752-758.
52. Kreek MJ, Schecter AJ, Gutjahr CL, Hecht M. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depend* 1980;5:197-205.
53. McClain DA, Hug Jr.: CC Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:106-114.
54. Joh J, Sila MK, Bastani B. Nondialysability of fentanyl with high-efficiency and high flux membranes. *Anesth Analg* 1998;86:445-451.
55. Wang J, Pennefather S, Russell G. Low-dose naloxone in the treatment of urinary retention during extradural fentanyl causes excessive reversal of analgesia. *Br J Anaesth* 1998;80:565-566.
56. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006;1: Suppl 20:S17-2.
57. Clark RF, Wei EM, Anderson PO. Meperidine: therapeutic use and toxicity. *J Emerg Med* 1995;13(6):797-802.
58. Manage, Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom* 2005;Supp 5:S10-241.
59. Hassan H, Bastani B, Gellens M. Successful treatment of normeperidine neurotoxicity by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:146-149.
60. Pond SM, Tong T, Benowitz NL, Jacob P, Rigod J. Presystemic metabolism of meperidine to normeperidine in normal and cirrhotic subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:183-188.
61. Tribut O, Bentué-Ferrer D, Verdier MC. Therapeutic drug monitoring of gabapentin. *Therapie*. 2010 Jan-Feb;65(1):57-60. Epub 2010 Mar 8.
62. Stump P. Pregabalin profile of efficacy and tolerability in neuropathic pain]. *Drugs Today (Barc)* 2009 Oct;45 Suppl C:19-27.
63. Lecanda, Glenda, Krummel, Thierry, Sabourdy, Cecile. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006;67(12)suppl 4:528-533.
64. Gevirtz, Clifford. Pain management in patients with chronic renal failure. *Topics in Pain management* 2001;26(7):1-7.
65. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
66. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005454.
67. Sandoz M, Vandel S, Vandel B, Bonin B, Hory B, St Hillier Y, Volmant R. Metabolism of amitriptyline in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26(2):227-232.
68. Licbcrmann JA, Cooper TB, Suckow RF et al. Tricyclic antidepressant and metabolite levels in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:301-307.
69. Grosu I, Lavand'homme P. Use of dexmedetomidine for pain control. *F1000 Med Rep*. 2010 Dec 17;2:90.
70. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005 Jun;33(3):311-322.
71. Rutkowska K, Knapik P, Misiolek H. The effect of dexmedetomidine sedation on brachial plexus block in patients with end-stage renal disease. *Eur J Anaesthesiol* 2009 Oct;26(10):851-855.
72. Villela NR, do Nascimento Júnior P, de Carvalho LR, Teixeira A. Effects of dexmedetomidine on renal system and on vasoressin plasma levels. Experimental study in dogs. *Rev Bras Anestesiol* 2005 Aug;55(4):429-440.

# Epicondilitis lateral: revisión de tema y conceptos de actualidad

Diego Mauricio Chaustre Ruiz\*

## Introducción

Las lesiones por trauma acumulativo son lesiones de tejidos blandos crónicas producidas por un daño físico que se produce a través de un periodo de tiempo y están caracterizadas por el sobreuso o esfuerzo repetido de ciertas articulaciones y sus tejidos blandos circundantes<sup>1</sup>, este concepto se basa en la teoría de que cada repetición de alguna actividad produce un microtrauma resultado del deterioro de la estructura. Estas lesiones se producen generalmente cuando se rebasa la capacidad de respuesta del sujeto o la temporalidad necesaria para la recuperación biológica de los tejidos<sup>2,3</sup> y están ligadas al tipo de ocupación del paciente, condiciones de trabajo que ejecuta y su perfil psicológico, incluidas motivaciones y perfil de relación obrero-patronal<sup>1</sup>.

Las epicondilitis medial y lateral son enfermedades que afectan con frecuencia la extremidad superior causando dolor y limitación funcional y se producen típicamente por actividades relacionadas con una ocupación específica o con actividades deportivas<sup>4,5</sup>.

La epicondilitis lateral inicialmente descrita por Morris en 1882 como "codo de tenista de césped"<sup>5</sup> y actualmente conocida como "codo de tenista" se produce en pacientes que realizan actividades que involucran movimientos repetitivos de pronosupinación del antebrazo con extensión del carpo. Esta se presenta con una frecuencia diez veces mayor comparada con la epicondilitis medial y al igual que esta última se presenta más frecuentemente entre la cuarta y quinta década de la vida sin predilección de género<sup>6</sup>.

El diagnóstico de esta patología se basa en una historia clínica cuidadosa y un examen físico adecuado, en la mayoría de pacientes esta condición se maneja de forma conservadora, principalmente con el cese o la disminución de la actividad desencadenante, la aplicación de medios físicos y la realización de un programa adecuado de rehabilitación tendiente a corregir las anormalidades biomecánicas que hayan desencadenado la enfermedad, aumentar progresivamente la fuerza, flexibilidad y resistencia para una eventual reincorporación en la actividad implicada<sup>5,6</sup>. Aunque el tratamiento conservador es en la gran mayoría de las veces exitoso, estudios de imagen como la imagen por resonancia magnética (IRM) o la ecografía pueden ser de gran utilidad en casos en los cuales el diagnóstico es dudoso, cuando se desea cuantificar el grado de lesión tendinosa y como base en la planificación preoperatoria<sup>2</sup>.

Aunque el tratamiento de la epicondilitis lateral ha evolucionado con el paso del tiempo la respuesta (y no respuesta) a las múltiples intervenciones quirúrgicas y no quirúrgicas, nuestra comprensión acerca de esta patología sigue siendo incompleta.

## Anatomía normal del epicóndilo lateral

Los músculos extensor carpi radialis brevis (ECRB), extensor digitorum communis y extensor carpi ulnaris forman un tendón conjunto fuerte y discreto que se adosa al aspecto anterior del epicóndilo lateral y la cresta supracondílea lateral adyacente al origen de los músculos brachioradialis y extensor carpi radialis longus. El epicóndilo lateral es adicionalmente el sitio de inserción de los músculos extensor digiti minimi y supinator que se unen con el ECRB, el extensor digitorum communis y el extensor carpi ulnaris para formar el tendón extensor común (figura 1). El ECRB

\* MD. Residente III, Medicina Física y Rehabilitación. Universidad Militar "Nueva Granada" y Hospital Militar Central.

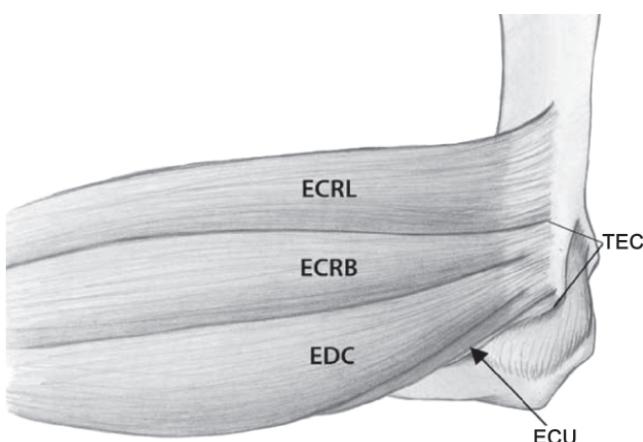


Figura 1. Esquema que muestra la anatomía musculotendinosa de la cara lateral del codo cerca del origen del tendón extensor común en el epicóndilo lateral. TEC: tendón extensor común, ECRL: extensor carpi radialis longus, ECRB: extensor carpi radialis brevis, EDC: extensor digitorum communis, ECU: extensor carpi ulnaris.

ocupa el aspecto anterior y profundo del tendón común y se inserta en la base del tercer metacarpiano, su superficie interna está en contacto con el cóndilo y se desliza a lo largo de su borde lateral durante la flexión y extensión del codo. Los movimientos repetitivos y la abrasión debida a este contacto constante pueden jugar un papel importante en la fisiopatología de la lesión<sup>5</sup>.

La lesión esencial y universal de la epicondilitis lateral involucra de forma primaria al ECRB, seguido del extensor digitorum communis y en menor medida otros músculos y tendones del compartimento lateral del antebrazo.

Lesiones capsulares, así como engrosamiento y/o ruptura del ligamento colateral lateral ulnar y el ligamento colateral radial se han asociado con epicondilitis severas las cuales, a su vez, se presentan asociadas a inestabilidad de codo<sup>7</sup>.

## Fisiopatología

La epicondilitis lateral es con frecuencia el resultado de lesiones de tipo repetitivo o trauma directo, generalmente por contracciones repetidas de los músculos extensores del antebrazo, principalmente del ECRB, lo que produce una degeneración sub-

secuente con micro-desgarros, procesos de reparación inadecuada y tendinosis<sup>7</sup>.

Diferentes estudios de tejidos resecados durante procedimientos quirúrgicos han mostrado, entre otros, infiltración de mucopolisacáridos, neoformación ósea y proliferación vascular. El tejido normal del ECRB es invadido por fibroblastos inmaduros y brotes vasculares no funcionales con tejido adyacente desorganizado e hipercelular. Esta apariencia del tejido junto a la falta de células inflamatorias ha llevado a acuñar el término "tendinosis angiofibroblástica"<sup>8</sup>.

Estudios de la vascularización de los tendones que se insertan en el epicóndilo son consistentes al encontrar que la superficie interna del tendón del ECRB es microscópicamente avascular, adicionalmente existen dos zonas hipovasculares: una en el epicóndilo lateral y otra 2 a 3 cm distal a inserción de los extensores. Investigaciones adicionales plantean la posibilidad de un imbalance entre la reactividad vasodilatadora y vasoconstrictora lo que podría traer una dificultad mayor durante el proceso de reparación del tejido<sup>9</sup>.

Con el paso del tiempo se forma tejido cicatricial que es mucho más vulnerable a los traumas repetitivos lo que produce con el tiempo más desgarros. La perpetuación de este ciclo de lesión y la reparación inmadura produce desgarros sustanciales con la consecuente alteración biomecánica y el empeoramiento de los síntomas<sup>7,8</sup>.

## Características clínicas

Se presenta en la misma proporción en hombres que en mujeres y se calcula que aproximadamente entre el 1% y el 3% de la población presentaran por lo menos una vez en la vida un episodio de epicondilitis lateral, generalmente entre los 35 y los 50 años de edad<sup>10</sup>.

Los pacientes refieren característicamente dolor en la cara lateral del codo que suele irradiarse al tercio proximal del antebrazo, sensación de debilidad en los agarres y debilidad para levantar objetos; adicionalmente el dolor se exacerba, se realiza agarre de objetos con extensión de muñeca y es más severo si se realiza contra resistencia<sup>11</sup>.

Durante el examen clínico se desencadena dolor a la palpación del epicóndilo lateral o en la zona in-

mediatamente anterior, así como dolor con la extensión contra resistencia de la muñeca<sup>6</sup>. Existen diferentes pruebas clínicas que ayudan al diagnóstico clínico como son:

- **Test de Thompson**

Prueba provocativa, hombro en flexión de 60°, codo extendido, antebrazo en pronación y muñeca en extensión de 30°. El examinador aplica una presión moderada en el dorso del segundo o tercer metacarpiano con lo cual se genera estrés al extensor carpi radialis brevis y longus<sup>4,6</sup>.

- **Test de la silla**

Prueba provocativa, se le solicita al paciente que levante una silla liviana con el codo extendido y el antebrazo en supinación con el objetivo de desencadenar dolor en el epicóndilo lateral<sup>4,6</sup>.

- **Test de Bowden**

Prueba provocativa, se le pide al paciente que comprima un manguito de tensiómetro manteniendo una presión determinada<sup>4,6</sup>.

- **Test de Cozen**

Se le ordena al paciente que realice flexión de codo y extensión de muñeca contra resistencia para de esta manera desencadenar el dolor<sup>4,6</sup>.

Nirschl y Ashman en el 2003<sup>10</sup> crearon un sistema de clasificación que dividía la enfermedad en diferentes fases por el efecto que causa sobre la funcionalidad

y se basa en la descripción del nivel de dolor; actualmente se usa en investigación, principalmente con el fin de evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos (tabla 1).

Aunque la epicondilitis lateral es la causa más común de dolor en el epicóndilo lateral, siempre es imperativo realizar un examen físico concienzudo, con el objetivo de descartar otras causas de dolor a nivel de codo y antebrazo. El diagnóstico diferencial incluye esguince o insuficiencia del ligamento colateral lateral, síndrome de túnel radial (atrapamiento del nervio interóseo posterior), fractura, patología intra-articular, tendinitis del tríceps, dolor referido de columna cervical, hombro o muñeca<sup>7</sup>.

En los pacientes con atrapamiento del nervio interóseo posterior a nivel músculo supinador a menudo se halla epicondilitis lateral, y por esto requieren un examen físico cuidadoso para determinar si padecen de una o de las dos patologías<sup>12</sup>.

## Estudios imagenológicos

Ya que el diagnóstico de la epicondilitis lateral es eminentemente clínico, los estudios paraclínicos, principalmente de imagen, no están indicados de forma rutinaria como parte del algoritmo diagnóstico pero normalmente se realizan en los casos refractarios o complicados con el fin de evaluar de forma más profunda la extensión de la enfermedad y adicionalmente poder excluir otros procesos que producen dolor a nivel del epicóndilo lateral del codo<sup>2</sup>.

Los estudios imagenológicos también juegan un papel importante en la evaluación preoperatoria,

**Tabla 1.** Clasificación de las fases de epicondilitis lateral de Nirschl. AVD: Actividades de la vida diaria<sup>10</sup>.

Fase	Descripción de nivel de dolor en epicondilitis
I	Dolor moderado posterior a ejercicio que dura menos de 24 horas.
II	Dolor después de ejercicio que dura más de 48 horas y resuelve con medios físicos.
III	Dolor con ejercicio pero no es limitante.
IV	Dolor con ejercicio y lo limita.
V	Dolor con AVD pesadas.
VI	Dolor con AVD ligeras; dolor intermitente durante el reposo pero no interfiere con el sueño.
VII	Dolor constante en reposo, interfiere con el sueño.

siendo la imagen por resonancia magnética (IRM) la modalidad más utilizada, seguida por la ecografía de tejidos blandos. En el estudio de Miller en el 2002 se encontró que la sensibilidad de ecografía para detección de epicondilitis lateral oscila entre 64% y 82% mientras que la IRM osciló entre 90% y 100%<sup>8</sup>.

Las radiografías de codo a menudo son negativas pero pueden mostrar depósitos de calcio junto al epicóndilo lateral y pueden ayudar a excluir otros procesos patológicos<sup>8</sup>.

### Imagen por resonancia magnética

En la IRM normal la apariencia del tendón extensor común es la de una estructura de orientación vertical que se origina en el epicóndilo lateral; el tendón debe mostrarse de una intensidad uniforme y baja, independientemente de las técnicas usadas. El ECRB es el componente más profundo y más anterior del tendón extensor común<sup>5</sup>.

Los hallazgos imagenológicos correspondientes a tendinosis incluyen aumento de la intensidad de la señal al interior del tendón (principalmente del ECRB) con o sin engrosamiento del mismo. Los desgarros parciales se observan con adelgazamiento del tendón con alteración de la intensidad de la señal mientras que una ruptura total del tendón se puede apreciar como un espacio con fluido entre el tendón proximal y su inserción en el epicóndilo<sup>5,7</sup>. De esta forma podemos graduar la epicondilitis lateral como leve (tendinosis, se afecta menos del 20% del tendón), moderada (desgarro parcial, compromiso entre 20% y 80% del tendón) o severa (desgarro total compromiso >80% del tendón)<sup>5</sup>.

### Ecografía de tejidos blandos

El ultrasonido o la ecografía se considera una opción excelente para el estudio de la epicondilitis lateral con una sensibilidad de aproximadamente 80% y una especificidad estimada en 50%<sup>7</sup>.

La ecografía permite la visualización completa del tendón extensor común, desde el aspecto de la unión miotendinosa hasta su inserción en el epicóndilo lateral, observándose como una banda continua con sus fibras orientadas de forma longitudinal. El ECRB constituye el aspecto más anterior del tendón común y gran parte de su superficie de unión<sup>5</sup>.

La tendinosis se observa como un tendón heterogéneo y ensanchado mientras que los desgarros de los tendones se muestran con regiones hipoecoicas asociadas a la discontinuidad del tendón adyacente, adicionalmente puede observarse líquido libre peritendinoso y calcificaciones<sup>5,7</sup>.

Aunque varios estudios han encontrado una relación estadísticamente significativa entre los síntomas clínicos de la epicondilitis lateral y los hallazgos ecográficos tendinosos y debido a la alta tasa de falsos positivos se considera que la mayor utilidad de la ecografía de tejidos blandos está en determinar la extensión del daño del tendón en pacientes sintomáticos. Adicionalmente puede usarse el mismo sistema de clasificación de severidad de la patología (leve, moderado, severo) que se usa en IRM<sup>5</sup>.

### Sonoelastografía

La elastografía, un nuevo método de imagen por ultrasonido que aprovecha las diferencias en la elasticidad de los tejidos para representar cambios en los mismos, está en proceso de investigación actualmente en el campo de la epicondilitis, puesto que se han postulado la compresibilidad de los tendones y los vasos intratendinosos como criterios diagnósticos en la evaluación de la epicondilitis lateral<sup>13</sup>.

En el estudio de De Zordo en el cual se evaluó la compresibilidad tendinosa mediante sonoelastografía en pacientes sanos y con diagnóstico de epicondilitis lateral se encontró que esta permite diferenciar de forma mucho más precisa las lesiones producto de la epicondilitis con una excelente sensibilidad y adecuada correlación con los hallazgos de la ecografía convencional, lo que la postula como una posible herramienta de mayor sensibilidad y especificidad en el proceso de confirmación diagnóstica de la epicondilitis lateral<sup>14</sup>.

### Tratamiento

A lo largo del tiempo se han propuesto una serie de modalidades de tratamiento para hacer frente a la epicondilitis lateral, siendo obvia la premisa básica detrás de cada enfoque: el deseo de mejorar las condiciones de curación natural de la patología.

Actualmente existe una evidencia no muy numerosa de ensayos clínicos bien diseñados que apoyen las

diferentes estrategias de manejo en epicondilitis lateral como el reposo, la aplicación tópica de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), fisioterapia o las infiltraciones, bases del tratamiento de esta patología<sup>15</sup>.

### Conducta expectante

Procedimiento en el cual se exhorta al paciente a disminuir o evitar la actividad física que se relaciona con la aparición del dolor y se le recomienda esperar al cese espontáneo del mismo. Con esta conducta los pacientes no suelen estar de acuerdo, aunque el estudio de Smidt en el 2005 encontró que un año después de realizado el diagnóstico los resultados eran comparables con la fisioterapia y superiores comparados con las infiltraciones de cortico-esteroides con respecto al alivio de la queja principal del paciente que era el dolor<sup>15</sup>.

### Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Reposo consistente en variación de la duración de la actividad que desencadena el dolor y AINES se usan de forma común para manejar la epicondilitis lateral aguda, puesto que estas intervenciones simples reducen la inflamación tendinosa, disminuyen la tensión en el tendón y permiten un tiempo adicional para la reparación tendinosa<sup>7</sup>.

Aunque la epicondilitis lateral se caracteriza por ser una condición no inflamatoria, se cree que los AINES ayudan a disminuir el dolor debido a la disminución de la sinovitis asociada o por la disminución de la inflamación del tejido adiposo y muscular circundante<sup>7</sup>.

Los AINES tópicos proporcionan un alivio del dolor a corto plazo, con una media de mejoría de dos semanas y sin ninguna ventaja adicional respecto a las otras estrategias de manejo convencional. Por otro lado, existe evidencia contradictoria con respecto al uso de AINES orales, pues en varios estudios el diclofenaco de liberación prolongada mostró disminución significativa del dolor mientras en otros no hubo mejoría del dolor en pacientes manejados con naproxeno vs. placebo. Lo que sí es claro es que en los estudios comparativos con infiltraciones con cortico-esteroides estas mejoraron la percepción del dolor a las cuatro semanas postratamiento comparadas con los AINES orales<sup>15</sup>.

### Fisioterapia

La fisioterapia es frecuentemente prescrita como parte del manejo de la epicondilitis, pero la modalidad más efectiva de tratamiento y la duración del programa son aún motivo de debate. El protocolo clásico descrito por Nirschl hace ya varias décadas sigue vigente y se enfoca en el aumento progresivo de la fuerza, resistencia y estiramientos de los músculos del antebrazo. Este protocolo incorpora estiramiento de los músculos extensores del carpo mediante la flexión de muñeca con codo en extensión y antebrazo en supinación combinado con ejercicios de fortalecimiento isométricos y concéntricos<sup>7,15</sup>.

Más recientemente los ejercicios de fortalecimiento excéntricos han ganado relevancia, puesto que teóricamente el fortalecimiento excéntrico induce una hipertrofia muscular de manera mucho más eficiente y aumenta la resistencia a la tracción, reduciendo así la tensión en el tendón. Adicionalmente las contracciones excéntricas proporcionan el estímulo óptimo para la producción de colágeno por parte de las células tendinosas así como la disminución del proceso de neovascularización anómala que contribuye a la tendinopatía dolorosa<sup>15</sup>.

Dentro de las modalidades electro-terapéuticas se han realizado estudios usando iontoporesis y terapias de campo electromagnético. Con respecto a la primera modalidad se ha encontrado mejoría del dolor y mejoría parcial del dolor después de dos a cuatro semanas, mientras los estudios con terapia de campo electromagnético no han demostrado evidencia que soporte su uso<sup>15,16</sup>.

El ultrasonido, medio físico que tiene dos mecanismos de acción diferentes (térmico y mecánico) sobre los tejidos y de esta forma estimula el aumento del metabolismo, la circulación y la regeneración de tejidos, aporta una reducción modesta del dolor entre uno y tres meses<sup>17</sup>.

Con respecto a las movilizaciones o masaje profundo se cree que pueden realinear las fibras de colágeno anormales, romper las adherencias y el tejido cicatricial además de facilitar la regeneración del tejido debido a la hiperemia, pero desde el punto de vista de la evidencia no existen estudios que permitan concluir que son efectivas en el manejo de la epicondilitis lateral<sup>15</sup>.

## Ortesis

Los dispositivos ortésicos prescritos a los pacientes con epicondilitis lateral se usan con el objetivo de disminuir la tensión que se genera a nivel de los tendones extensores permitiéndoles un mayor tiempo de reparación<sup>8</sup>.

El brace de antebrazo en teoría limita la expansión muscular y redirecciona la fuerza de los músculos extensores; por otro lado, la ortesis de muñeca limita la contracción de los músculos extensores del carpo permitiendo un descanso mecánico a su origen tendinoso<sup>7</sup>.

Actualmente a pesar de su uso amplio no existe suficiente evidencia que determine su eficacia, por ejemplo la revisión de la base de datos Cochrane en 2002 en la cual se compararon los dos tipos de dispositivos no pudo determinar la superioridad de uno sobre el otro, aunque en el campo de la práctica la mayoría de los médicos relacionados con esta patología formula el brace de antebrazo<sup>18</sup>.

## Terapia de onda de choque extracorpórea

Las ondas de choque son ondas acústicas sencillas las cuales disipan energía mecánica en una interfase de dos sustancias con diferente impedancia acústica, son producidas por un generador de energía eléctrica y requieren un mecanismo de conversión electroacústica y un dispositivo de centrado<sup>19</sup>.

El mecanismo por el cual estas ondas producen mejoría de la sintomatología clínica no es bien comprendido pero diferentes teorías incluyen el bloqueo de nociceptores, efectos sobre la permeabilidad celular que inducen una reparación progresiva del daño, entre otros<sup>19</sup>.

Actualmente existe evidencia contradictoria con respecto a los resultados clínicos, aunque en la última revisión de Buchbinder para Cochrane publicada en 2005 y actualizada en 2009 se concluye que hubo mínima mejoría de pacientes tratados con onda de choque extracorpórea comparados con pacientes que recibieron placebo<sup>20</sup>.

## Infiltración

Las infiltraciones con esteroides se han usado por muchos años como parte del tratamiento de la

epicondilitis lateral principalmente cuando se presenta dolor agudo, permitiendo así a los pacientes un inicio más rápido de su programa de rehabilitación. Múltiples estudios han evaluado la eficacia de las infiltraciones con esteroides comparados con placebo y manejo con AINES<sup>6</sup>. Después de un corto periodo poco confortable se produce mejoría del dolor que varía desde los cinco días hasta las seis semanas aproximadamente y es significativamente mayor comparado con otros tratamientos (figura 2).

Sin embargo en el seguimiento a mediano plazo (doce semanas a doce meses) la intensidad del dolor y la limitación funcional de quienes han recibido manejo con infiltraciones es la misma o incluso mayor comparada con otras modalidades de tratamiento. Las explicaciones teóricas para esto son varias, principalmente que la propia infiltración puede debilitar el tendón o que los pacientes lesionan aún más el tendón durante el periodo de tiempo en el cual el dolor es muy mínimo después de la misma infiltración<sup>7</sup>.

Estudios recientes han puesto de manifiesto los riesgos asociados a la infiltración con esteroides, puesto que además de los efectos secundarios comunes de despigmentación de la piel y atrofia del tejido celular subcutáneo los esteroides disminuyen la producción de colágeno; adicionalmente se han reportado casos de ruptura del tendón extensor común después de la inyección local con esteroides<sup>8</sup>.

Por otra parte, la toxina botulínica, biofármaco que actúa bloqueando la acetilcolina en el espacio presináptico, ha sido propuesta recientemente como un nuevo posible tipo de tratamiento en la epicondilitis lateral. El mecanismo de acción por el cual actuaría teóricamente es la parálisis parcial del aparato extensor, lo que permitiría al origen tendinoso sanar en un ambiente con menos tensión<sup>22</sup>. Actualmente existen pocos estudios acerca de este tópico y muestran una mejoría significativa del dolor doce semanas después de la infiltración pero sin mejoría desde el punto de vista funcional (fuerza de agarre), con el agravante de que los pacientes reportan debilidad transitoria para extensión de muñeca y dedos, la cual es significativa principalmente en pacientes que realizan trabajos complejos con las manos. Por estas razones se considera que en la actualidad se requiere de un número mayor de estudios prospectivos para determinar los objetivos reales al usar la toxina botulínica<sup>23</sup>.

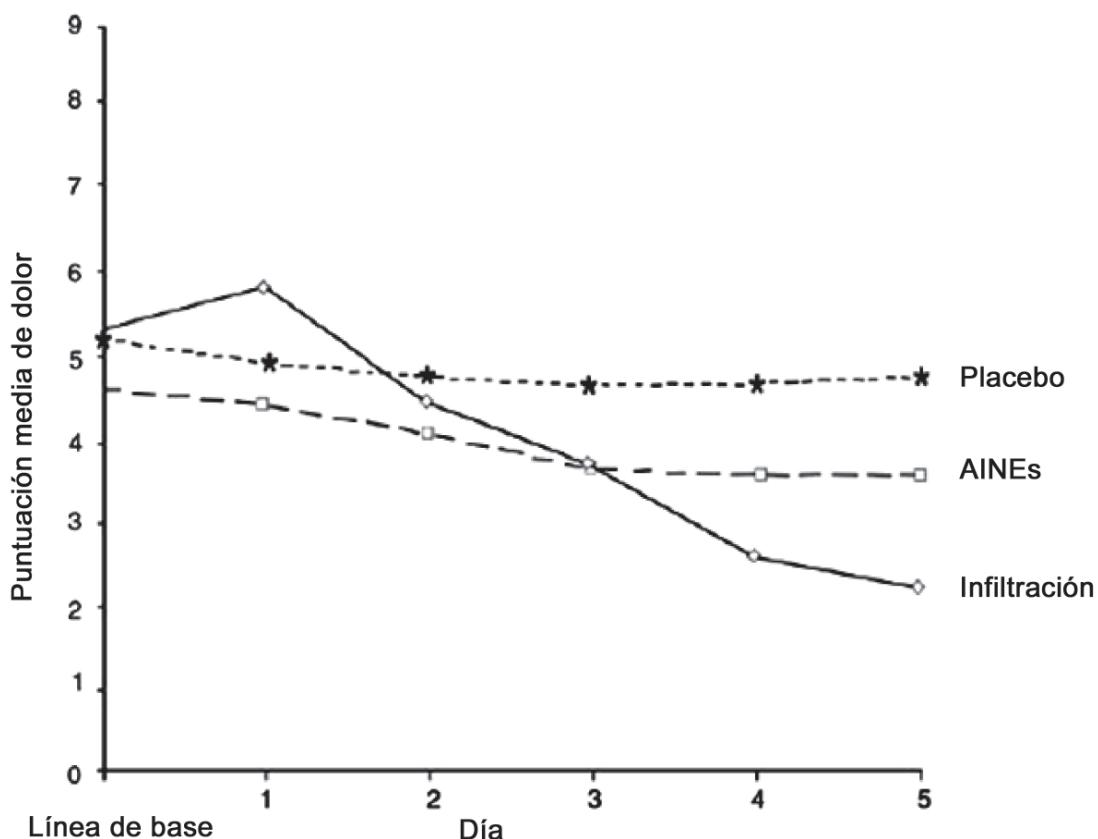


Figura 2. Resultados tempranos del manejo de la epicondilitis lateral con modalidades no quirúrgicas. Modificado de Lewis M, Hay EM, Paterson SM, Croft P: Local steroid injections for tennis elbow: Does the pain get worse before it gets better? Results from a randomized controlled trial. Clin J Pain 2005;21:330-334<sup>21</sup>.

### Nitratos tópicos

Estudios experimentales en animales sugieren que el óxido nítrico estimula la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos que se encuentran a nivel de la lesión y por tanto puede desempeñar un papel en el proceso de reparación de los tendones extensores. Aunque se requieren más estudios para poder recomendar este tratamiento, la investigación de Paoloni sugiere que la aplicación de parches transdérmicos reduce el dolor durante la actividad física aproximadamente a las dos semanas, reduce la hipersensibilidad en el epicóndilo entre seis y doce semanas, y mejora el pico de extensión contra-resistencia a las 24 semanas; finalmente, a los seis meses el 80% de los pacientes son asintomáticos durante la práctica de las actividades de la vida diaria<sup>15</sup>.

### Procedimiento quirúrgico

El abordaje quirúrgico solo se recomienda después que un paciente ha recibido manejo conservador que incluye la modificación de la actividad ocupacional, uso de ortesis, fisioterapia e infiltraciones durante por lo menos seis a doce meses<sup>7</sup>.

Existen múltiples técnicas quirúrgicas descritas para el manejo de esta patología, entre las que se incluyen la liberación del origen del tendón extensor común (por vía abierta o percutánea, con o sin reparación), desbridamiento del tejido patológico en el tendón del ECRB, liberación artroscópica y denervación del epicóndilo lateral<sup>15</sup>.

Los resultados en la literatura muestran que muchos de estos procedimientos presentan buenos resultados, lo que configura un número importante de opciones quirúrgicas para el cirujano.

En el postoperatorio se recomienda el uso de una ortesis de soporte para muñeca durante por lo menos diez a catorce días y un retorno progresivo y lento a las actividades, incluyendo deportes<sup>15</sup>.

## Referencias

1. Bustillo Sierra E. Afecciones por trauma acumulativo. Rev Col Ort 2000;14(1).
2. Ministerio de la Protección Social. Guía de Atención Integral Basada en la Evidencia para Desórdenes Musculosqueléticos (DME) relacionados con movimientos repetitivos de miembros superiores (síndrome de túnel carpiano, epicondilitis y enfermedad de De Quervain (GATI- DME). 2006.
3. Ministerio de la Protección Social. Guía de Atención Integral Basada en la Evidencia para Hombro Doloroso (GATI- HD) relacionado con Factores de Riesgo en el Trabajo. 2006.
4. McRae R. Clinical orthopaedic examination. 5<sup>th</sup> Edition. Churchill Livingstone - Elsevier. London. 2004.
5. Walz D, Newman J, Konin G, Ross G. Epicondylitis: Pathogenesis, Imaging, and Treatment. RadioGraphics 2010;30:167-184.
6. Scher D, Moriatis J, Owens B. Lateral Epicondylitis. Orthopedics, april 2009;32(4):276-282.
7. Calfee R, Patel A, DaSilva M, Akelman D. Management of Lateral Epicondylitis: Current Concepts. J Am Acad Orthop Surg 2008;16:19-29.
8. Faro F, Moriatis J. Lateral Epicondylitis: Review and Current Concepts. Hand Surg 2007;32A:1271-1279.
9. Bales C, Placzek J, Malone K, Vaupel Z, Arnoczky S. Microvascular supply of the lateral epicondyle and common extensor origin. J Shoulder Elbow Surg 2007;16:497-501.
10. Nirschl RP, Ashman ES. Elbow tendinopathy: tennis elbow. Clin Sports Med 2003;22:813-836.
11. Hattam P, Smeatham A. Special tests in musculoskeletal examination, an evidence based guide for clinicians. Churchill Livingstone Elsevier. London. 2010.
12. Neal S, Fields K. Peripheral Nerve Entrapment and Injury in the Upper Extremity. Am Fam Physician 2010;81(2):147-155.
13. Klauser A, Faschingbauer R, Jaschke W. Is Sonoelastography of Value in Assessing Tendons? Semin Musculoskelet Radiol 2010;14:323-333.
14. De Zordo T, Lill S, Fink C, Feuchtner G, Jaschke W, Bellmann-Weiler R, Klauser A. Real-Time Sonoelastography of Lateral Epicondylitis: Comparison of Findings Between Patients and Healthy Volunteers.
15. Johnson G, Cadwallader K, Scheffel S, Epperly T. Treatment of Lateral Epicondylitis. Am Fam Physician 2007;76:843-48, 849-50; 853.
16. Rodríguez Martín J. Electroterapia en fisioterapia. Segunda edición, Panamericana.
17. Martínez Morillo M, Pastor Vega J, Sendra Portero F. Manual de Medicina Física. Harcourt Brace. Segunda edición. 1998.
18. Struijs PA, Smidt N, Arola N, Dijk CN, Buchbinder R, Assendelft WJ. Orthotic devices for the treatment of tennis elbow. Cochrane Database Syst Rev 2002.
19. E. Y. Melikyan, E. Shahin, J. Miles, L. C. Bainbridge. Extracorporeal shock-wave treatment for tennis elbow a randomised double-blind study. J Bone Joint Surg [Br] 2003;85-B:852-855.
20. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Assendelft WJJ, Barnsley L, Smidt N. Shock wave therapy for lateral elbow pain (Review). Cochrane Database Syst Rev 2009.
21. Lewis M, Hay EM, Paterson SM, Croft P. Local steroid injections for tennis elbow: does the pain get worse before it gets better?: Results from a randomized controlled trial. Clin J Pain 2005 Jul-Aug;21(4):330-334.
22. Ramin Espandar, Pedram Heidari, Mohammad Reza Rasouli, Soheil Saadat, Mahmood Farzan, Mohsen Rostami, Shideh Yazdanian, S.M. Javad Mortazavi. Use of anatomic measurement to guide injection of botulinum toxin for the management of chronic lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. CMAJ 2010;182(8).
23. Rachelle Buchbinder, Bethan L. Richards. Is lateral epicondylitis a new indication for botulinum toxin? CMAJ 2010;182(8).

# Entendiendo al paciente terminal

Antonio Sánchez Serrano\*, Angélica Goelkel Medina\*\*

## Resumen

Una fase clave del ciclo de la vida es la muerte, es un proceso natural de todo ser vivo, pero debido al miedo que representa y a lo susceptible de la sociedad es muy difícil lograr explicar al paciente o a su familia qué sucede en esta etapa con aquel ser querido que la cursa. Existen diferentes etapas de duelo, y sobre todo, hay que saber entender que la persona de al frente es un ser humano.

El hombre es el único ser consciente y racional de su ciclo vital, llegando al punto de entender que nace y culmina con su fallecimiento, entendiendo que la muerte es un proceso inevitable, egoísta, engañoso, lamentable, doloroso y en algunos casos generoso, bondadoso y reconfortante, manifestándola con imágenes alusivas en diferentes culturas y utilizando diferentes nombres y adjetivos como: la Parca, Azrael, la china llaria, la dientona, la Pelona. Por ejemplo en la cultura mexicana se le rinde tributo a la muerte no solo en el ámbito de la terminación del ciclo de vida sino también en la realización de peticiones de amor, de fortuna y de protección.

Actualmente la muerte tiende a ignorarse por el lado de los familiares pacientes y, lo más preocupante, por parte del personal médico. Como profesionales, tenemos la función social de encontrar explicaciones a los problemas humanos que en la vida no se encuentran. Tenemos que comprender para poder aliviar, cuidar y curar. Una formación en las relaciones interpersonales permite aprender los valores personales, sociales y culturales que influyen en nosotros mismos, y en las personas que tratamos, respecto de

las actitudes adoptadas ante las pérdidas y la separación.

Es de dificultad compartir un hecho o noticia dolorosa en este caso cuando se trata de un paciente moribundo con un diagnóstico no curable, pero cuando se explica de una forma simple humana y afectiva, será más fácil para el paciente entender la situación.

Pero entonces cómo podemos definir *las malas noticias*. La comunicación de malas noticias es una práctica inherente a la medicina en tanto permanentemente se debe dar información que frustra las expectativas del paciente<sup>1,2</sup>. Básicamente el proceso comunicativo del profesional de la salud, sea médico, psiquiatra, psicólogo, cirujano o cualquiera que esté en contacto con un paciente con diagnóstico incurable, debe poseer dentro de sus objetivos principales *informar, orientar y apoyar*. Las deficiencias en este proceso de comunicación generan conflictos en la relación paciente-médico e insatisfacción en ambos, llevando así a un difícil manejo y a un aporte pobre de la familia hacia el buen estado psicosocial del paciente moribundo en su estado clínico actual.

Frente al proceso comunicativo es importante tener en cuenta que la mayor parte del lenguaje utilizado al momento de dar una información es de tipo no verbal y este se manifiesta mediante la expresión facial, postural, el contacto físico, el tono de la voz, la dirección de la mirada. Por esto no es posible valorar en todo su contexto la importancia que tiene este lenguaje para y hacia el enfermo como por ejemplo: sujetar su mano, un saludo afectuoso, tocar su hombro o secar su frente.

Pero escuchar no es lo único necesario para comprender al paciente, a su vez lo es la atención despierta y activa que formula preguntas y sugiere respuestas.

\* Médico Cirujano, Miembro de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.

\*\* Médica Cirujana.

Para una buena comunicación hay que entender el duelo, pero primero hay que entender la muerte.

La muerte ha sido siempre y es para el hombre un tema de meditación y reflexión tanto desde la perspectiva filosófica como la religiosa, llegando al punto de la científica; sin embargo, al pasar de los años y el conocimiento cada vez es más difícil aceptar la idea de muerte. Partiendo de esta idea hasta una enfermedad que es sinónimo de muerte hay que ocultarla y negarla en la complicidad, y ahorrarles a los moribundos que están muriendo, llegando a concebir la buena muerte como una muerte repentina<sup>3-6</sup>.

“A la muerte, igual que al sol, no se la puede mirar de frente más allá de unos segundos”, nos decía De La Rochefoucauld, olvidando que esta es una parte natural de la vida; sin embargo, en la mente del paciente moribundo ocurre un hecho importante: *la toma de la conciencia de la muerte llevando a que el paciente sea realista de su proceso patológico*. Influencian factores diversos en este estado: la edad, el tipo de enfermedad, el entorno familiar, la educación, la creencia religiosa, la presencia o no de dolor. Entonces todos estos hechos irrevocables y unidos al sufrimiento psíquico o mental llevan a dos procesos: *la agonía y el acto de morir*<sup>7</sup>.

De hecho en la última etapa de vida el miedo al morir y a la agonía se manifiesta así:

1. Miedo al proceso de la agonía en sí: los pacientes terminales se plantean diferentes dudas y angustias sobre si el hecho de morir les implica grandes sufrimientos físicos y psíquicos.
2. Miedo a perder el control de la situación: debido a que el proceso patológico vuelve al paciente dependiente de otro ser, haciéndole perder su autoestima y el control sobre sí mismo.
3. Miedo a lo que acontecerá a los suyos tras su muerte.
4. Miedo al aislamiento y la soledad.
5. Miedo a lo desconocido: con el planteamiento filosófico más común y de imposible respuesta: ¿hay algo más allá de la muerte?

Ya con ciertas ideas claras podemos comenzar a hablar sobre el duelo partiendo de una definición muy

sencilla: *el duelo es un conjunto de respuestas psicológicas y afectivas en una persona ante una situación traumática: pérdida de un ser querido, enfermedad intratable, invalidez, etc.*

### Fases de duelo<sup>8</sup>

**Fase I: shock y negación.** Es caracterizada por el aturdimiento, la sensación de un nudo en la garganta y la negación de la situación actual. El paciente refiere: “esto no me puede estar pasando a mí”; es muy importante tener en cuenta que muchos pacientes no superan esta fase por lo que inician una peregrinación masiva en busca de nuevas alternativas de tratamiento, rechazando la ayuda médica.

**Fase II: irritación e ira.** Se caracteriza por rabia, frustración y enojo. La clave en esta fase radica en dos puntos: por un lado, el paciente desplaza la ira hacia algo relacionado con la enfermedad, como por ejemplo: si es creyente pensará que es un castigo por causa u omisión; y, por otro lado está la gran probabilidad de entrar en una mala relación médico-paciente.

**Fase III: negociación.** El paciente intenta negociar con los médicos o con Dios, a cambio de una cura prometen que cumplirán una promesa.

**Fase IV: depresión.** Esta fase se hace presente en el momento en el cual los anteriores mecanismos han fracasado; nuestros pacientes presentan retraimiento, minusvalía de la vida, sentimientos de soledad, alteraciones de sueño e ideación suicida en algunos casos.

**Fase V: aceptación.** Esta fase es muy importante tanto en el paciente como en su familia pues se reconoce que la muerte es inevitable e incluso realizan acciones que facilitan las diversas situaciones en su entorno familiar y social.

Para muchos pacientes, el temor no es la muerte sino el progresivo abandono y el aislamiento de su familia y sociedad, pero como dice el escritor Mario Benedetti: “después de todo la muerte es solo un síntoma de que hubo vida”.

### Referencias

1. Ungar L, Alperin M, Amiel GE, Beharier Z, Reis S. Breaking badnews: structures training for family medicine residents. Patient Educ and Couns 2002;48:63-68.

2. Bascuñán ML. Comunicación de la verdad en medicina: contribución desde una perspectiva psicológica. *Rev. Méd. de Chile* 2005;133:693-698.
3. Sontag, S. La enfermedad y sus metáforas. Ed Taurus. Buenos Aires, 1996.
4. Gala, FJ, Lupiani, M, y Díaz, M. Sobre las concepciones de la muerte. *ROL*, 1991;159:63-66.
5. Sontag, S. El Sida y sus metáforas. Ed. Taurus. Buenos Aires, 1996.
6. Gómez, M. Cómo dar las malas noticias en medicina. Ed. Arán. Madrid, 1999.
7. Psychological attitudes toward death and bereavement. One conceptual review FJ. Gala León, M. Lupiani Jiménez, R. Raja Hernández, C. Guillén Gestoso, JM. González Infante, M<sup>g</sup>. C. Villaverde Gutiérrez y I. Alba Sánchez. *Cuadernos de Medicina Forense* Núm. 30, octubre de 2002.
8. Dolor y Cáncer, Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, ACED, 2009.

# Toma de decisiones con los pacientes terminales ambulatorios en el manejo del dolor en Bogotá

Liliana M. Támaria P. \*

Después de 30 años de iniciada la implementación de la filosofía moderna de cuidados paliativos para los pacientes terminales en Colombia, por diferentes grupos, entre ellos el de la Fundación Omega<sup>1</sup> y el del Hospital Universitario San Vicente de Paúl<sup>2</sup>, se han registrado avances científicos, académicos e investigativos para la atención de esta población en casi todas las regiones del país. Sin embargo, dada la exclusión de la atención no hospitalizada de estos pacientes del Plan Obligatorio en Salud, la cobertura de atención específica para los colombianos que alcanzan a llegar al final de la vida por una enfermedad puede ser menor al tercio de la población que informó la Asociación Internacional para los Hospice y Cuidados paliativos para la década de los noventa<sup>3</sup>, con la necesidad de utilizar recursos de bolsillo de las familias para acceder a atención privada especializada o la implementación de "hospitalizaciones domiciliarias" con personal médico sin el enfoque paliativista por parte de las administradoras de planes de beneficios del sector salud.

De esta manera la primera toma de decisiones, que en muchas ocasiones hacen las familias y los/as pacientes en solitario, es económica, sobre qué tipo de atención quieren y qué tipo de atención pueden pagar y recibir. Las instituciones prestadoras de salud refieren a profesionales o programas de diverso grado de complejidad. Organizaciones no gubernamentales como la Fundación Pro Derecho a Morir Dignamente referencia igualmente a profesionales dedicados al apoyo de pacientes y familias en atención médica, de psicología, de enfermería y apoyo espiritual; cuando las familias consideran los cuida-

dos paliativos y no otras formas como las deseables para la asistencia de sus seres queridos en fase terminal y están dispuestos a pagar por ello todo el manejo, están también tomando una decisión moral sobre su preferencia de aproximación a la muerte.

La experiencia de realizar el abordaje de cuidados paliativos desde una perspectiva ética, antes que únicamente técnica, deriva el curso del tratamiento a partir de la libertad y la autonomía de los pacientes como individuos insertos en un ámbito familiar y social; equilibra la relación médico-paciente, cuando el médico comparte la información que posee sobre las enfermedades y el manejo del dolor y otros síntomas con pacientes y familias para que la toma de decisiones sobre las terapéuticas que eligen sean plenas y acordes a los niveles socioculturales propios.

Sin embargo, cuando no ha habido una manifestación expresa individual de la voluntad sobre el tipo de tratamiento y decisiones al final de la vida para guiar la decisión médica, similar a los testamentos vitales<sup>4</sup>, recae esta responsabilidad sobre las familias, con el constante cuestionamiento por parte de los responsables sobre su asertividad y en muchas ocasiones se recae, por este motivo, en tomar decisiones únicamente técnicas.

Cuando se requiere manejo de dolor, la farmacología ha provisto excelentes herramientas para lograr un alivio completo y en este sentido se deberá continuar desmitificando el uso de opioides<sup>5,6</sup>; anticipar el manejo de efectos adversos, negociar dolor y conciencia, ponderar el doble efecto de los medicamentos depresores<sup>7</sup>, revisar el uso de sedación terminal<sup>8</sup> y, por ende, la hidratación y nutrición al final de la vida<sup>9</sup>.

De esta manera se enfatiza la importancia de un adecuado apoyo en la toma de decisiones al final de

\* Médica. Especialista en Bioética. Especialista en Auditoría en salud. Mg.(p) Protección Social. Entrenamiento Cuidados Paliativos. Atención domiciliaria privada en Bogotá.

la vida, alrededor del manejo del dolor. Este apoyo requiere tiempo, calidez; conocimiento médico, ético y cultural; además de un/a profesional que emplee técnicas de autocuidado<sup>10</sup> indispensables al enfrentar la propia mortalidad a partir de la muerte del otro.

## Referencias

1. Bejarano P, Cortes ME, Gerlein C, Griego JM, Guerrero LE, Jaramillo I, et al. Morir con dignidad: Fundamentos del cuidado paliativo. Fundación Omega. Bogotá. 1992.
2. Álvarez T. Interdisciplinariedad en la Clínica de alivio del dolor. *Iatreia* Jul 1992;5(2):142-148. Disponible en: URL: <http://www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/viewFile/603/897>
3. Wenk R. Home care Issues. In: Palliative care in the developing world principles and practice. 2004;297-308.
4. Fundación Pro Derecho a Morir Dignamente. Esta es mi voluntad. Disponible en URL: <http://www.dmd.org.co/pdf/faximil1.pdf>
5. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. American Pain Society, American Academy of Pain Medicine, Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain. *J Pain* 2009;10:13-130.
6. Physicians for Responsible Opioid Prescribing. Myths and facts about chronic opioid therapy. Consultado en [http://www.responsibleopioidprescribing.org/PROP\\_OpioidPrescribing.pdf](http://www.responsibleopioidprescribing.org/PROP_OpioidPrescribing.pdf) el 1 de Julio de 2011.
7. Anderson S. The double effect of pain medication: separating myth from reality. *Journal of Palliative Medicine*. Winter 1998;1(4):315-328.
8. Cuervo MA, Sánchez MA, Sánchez R, Alonso ME, Ruiz MP, Espinosa JA. Grupo de trabajo de Tratamientos del Programa Regional de Cuidados Paliativos del Servicio Extremeño de Salud. Sedación en cuidados paliativos. SECPAL consultada en: [http://www.secpal.com/guiasm/index.php?acc=see\\_gui&id\\_gui=8](http://www.secpal.com/guiasm/index.php?acc=see_gui&id_gui=8) el 1 de julio de 2011.
9. Solomon MZ, et al. Decisions near the end of life: professional views on life-sustaining treatments. *American Journal of Public Health*. 1993;83(1)14-23.
10. Keidel GC. Burnout and compassion fatigue among hospice caregivers. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19:200-205.