



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**“Avances en el tratamiento del dolor crónico”**

Autores: Iglesias de la Cruz, Manuela; Sal Bejega, Felipe

Tutor: Martín-Aragón, Sagrario

Convocatoria: Junio 2017

# ÍNDICE

Resumen	3
Introducción y Antecedentes	3
Objetivos	4
Metodología	5
Resultados y discusión	
→Bases anatómicas y funcionales del dolor	5
1. Definición de dolor	5
2. Tipos de dolor	5
3. Evaluación del dolor	7
4. Mecanismos de dolor	9
→Terapias actuales frente al dolor	11
1. Terapias físicas	11
2. Terapias psicológicas	12
3. Farmacoterapia del dolor crónico	12
3.1. Terapia analgésica	12
3.2. Terapia intervencionista clásica	16
3.3. Terapia intervencionista avanzada. AIPT.	16
→Direcciones futuras en las terapias frente al dolor	17
Conclusiones	20
Bibliografía	21

## **RESUMEN**

El dolor crónico es una patología muy prevalente a nivel mundial que se encuentra tratada de manera subóptima en numerosos casos, produciendo un elevado sufrimiento en la población. A pesar de los avances realizados en la caracterización de los mecanismos precisos por los que se desencadena el dolor, el enfoque actual de tratamiento continúa siendo principalmente analgésico. El problema radica en la limitada eficacia de estos tratamientos en muchos pacientes, así como en los severos efectos adversos y la dependencia y tolerancia que generan.

En este trabajo, se revisa el abordaje del tratamiento del dolor crónico desde un punto de vista multidimensional, teniendo en cuenta las terapias clásicas analgésicas y su relación con otro tipo de patologías a nivel psicológico (como la depresión), así como los avances en la identificación de sus mecanismos que han permitido descubrir nuevas dianas farmacológicas y, por tanto, la aparición de fármacos con mayor selectividad y eficacia. Además, se analiza también el papel del amplio e innovador campo de la terapia génica orientado al alivio del dolor crónico, que está aportando resultados prometedores.

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

El dolor crónico se considera un problema fundamental de salud pública en todo el mundo, llegando a afectar a aproximadamente el 3% de la población (1), destacando su especial prevalencia en personas con dificultades económicas y en mujeres (2). Se trata, por tanto, de una condición que, además de causar un considerable sufrimiento a un gran número de personas, constituye una de las causas más comunes de discapacidad laboral, tanto temporal como permanente. Esto supone costes sutanciales para la sociedad, tanto en cuidados de salud como en pérdida de productividad (3), lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a apoyar una campaña a nivel mundial para su reducción (1).

Se entiende por dolor crónico, aquel que ha durado más de 3 a 6 meses (4) y, se debe, no solo a procesos nociceptivos persistentes producidos por un estímulo agudo de alta intensidad, sino que en la evolución del dolor agudo al dolor crónico aparecen adaptaciones secundarias en el sistema somato sensorial que persisten tras la resolución de la lesión nerviosa o la condición inflamatoria inicial (2).

La farmacoterapia conservadora estándar, basada fundamentalmente en el uso de fármacos analgésicos opioides, no reporta beneficios en un considerable número de pacientes, algo que no resulta extraño si se tienen en cuenta los complejos mecanismos sobre los que se

sustenta la condición de dolor crónico, así como el fenómeno de tolerancia, abuso y severas reacciones adversas producidas por estos fármacos (1).

Dada la compleja naturaleza del dolor crónico y sus objetivos de tratamiento, se hace ineludible explorar opciones terapéuticas avanzadas para pacientes con dolor refractario, lo que requiere una profundización en el estudio de la neurobiología de la nocicepción con el objetivo de identificar mecanismos del dolor que permitan establecer nuevas dianas terapéuticas sobre las que actuar (5).

Por otra parte, la sensación de dolor es siempre subjetiva y depende de un conjunto integral de procesos cognitivos, conductuales y afectivos por lo que es necesario fomentar un enfoque multimodal en su tratamiento (3).

## **OBJETIVOS**

**1.** Realizar una revisión sistemática de los tratamientos existentes para el dolor crónico, teniendo en cuenta:

**1.1.** El enfoque actual de la terapia, basado en la analgesia.

**1.2.** Los nuevos avances e hipótesis existentes, basados en:

- Llevar a cabo un enfoque multimodal del dolor.
- El desarrollo de la terapia farmacológica combinada, dado que los mecanismos del dolor son variados, introduciendo diversos agentes a bajas dosis que permitan obtener efectos analgésicos aditivos sin un perfil de efectos adversos acumulativos, y evitando la sedación excesiva.
- La búsqueda de nuevas dianas de tratamiento farmacológico, interpretando el dolor crónico desde un enfoque basado en el mecanismo.

**2.** Difundir las alternativas actuales existentes para el dolor crónico frente a la terapia conservadora, poniendo de manifiesto:

- Su perfil de seguridad
- Su efectividad
- Las expectativas reales de futuro

## **METODOLOGÍA**

En la ejecución de este trabajo, en primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica sobre los mecanismos neurobiológicos del dolor, su terapia actual y su terapia más innovadora, implementada o no actualmente. Dicha revisión se llevó a cabo fundamentalmente a través de distintas plataformas de bases de datos tales como UpToDate, PubMed Web of Science y la biblioteca electrónica SciELO. La búsqueda de artículos se focalizó en estudios y revisiones realizadas preferiblemente en los últimos 5 años, en inglés, por su mayor difusión e interdisciplinariedad.

Se recopilaron documentos e informes de páginas web de sociedades científicas y organismos oficiales como la OMS, la Agencia Europa del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA), la Agencia Americana del Medicamento (*Food and Drug Administration*, FDA) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España.

Se consultaron además fuentes en formato papel de libros académicos y revistas de divulgación que aparecen en la sección “Bibliografía” de este trabajo.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **→BASES ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DEL DOLOR**

#### **1. Definición de dolor**

El dolor se define como “una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con un actual o potencial daño tisular”, de acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain*, IASP) (4). De modo que, un estímulo agudo y de alta intensidad, relacionado con lesión tisular, produce la activación de circuitos aferentes generando un estado de algesia que, tras un desarrollo progresivo, se resuelve normalmente en días o semanas paralelamente a la curación sensitiva. Sin embargo, esta resolución de la lesión tisular puede no dar lugar a una resolución del estado de dolor, produciéndose una inflamación persistente con lesión nerviosa, que conduce a cambios permanentes en la función nerviosa y a un estado de dolor crónico persistente (2).

#### **2. Tipos de dolor**

Se puede clasificar el dolor atendiendo a diferentes criterios, sin embargo resulta más interesante hacer referencia solo a algunos de ellos con el objetivo de entender el abordaje de la farmacoterapia del dolor realizado en este trabajo.

## 2.1. Según su duración:

- *Agudo*. Limitado en el tiempo, con una duración inferior a los 3 meses y un escaso componente psicológico.
- *Crónico*. Se trata de aquel dolor cuya duración se extiende más allá de 3 a 6 meses, continuando por más tiempo de la duración esperada de la curación natural relacionada con el trastorno asociado al dolor, y que presenta un componente psicológico severo (1) (6). Esta continuación podría ser debida a cambios en el sistema nervioso, tanto central como periférico, siendo importante considerar si el dolor crónico es independiente de lesión tisular o bien refleja una enfermedad crónica activa. De modo que, condiciones de dolor crónico, incluyen ambas categorías, el dolor como enfermedad crónica del sistema nervioso, así como el dolor como síntoma de enfermedad periférica crónica (7).

## 2.2. Según su patogenia:

- *Nociceptivo*. Se trata del dolor debido a la excitación de los nociceptores de alto umbral debido a estímulos mecánicos. Es el más frecuente, y principal responsable del dolor de tipo agudo (7). Según los nociceptores afectados, el dolor puede ser:
  - Somático. Excitación de los nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos...). Es localizado, punzante y se irradia.
  - Visceral. Excitación de los nociceptores viscerales. Mal localizado, continuo, profundo y se irradia a lugares muy alejados de donde se originó (6).
- *Neuropático*. Se trata de un dolor punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia (6). Puede producirse debido a dos condiciones:
  - Estímulo directo del Sistema Nervioso Central (SNC), de modo que tienen lugar los llamados Síndromes de Sensibilidad Central (CSS), definidos por una desequilibrio o alteración primaria del SNC que conduce a la amplificación del dolor.
  - Lesión de los nervios periféricos que pueden resultar de enfermedades sistémicas que causan polineuropatía y mononeuritis múltiple, o por situaciones de traumatismo, compresión e inflamación, que causan mononeuropatía o radiculopatía (7).

Por tanto, se producen lesiones de las fibras nerviosas periféricas o centrales que conducen a la generación de potenciales de acción espontáneos y a una disminución del umbral nociceptivo (8).

De modo que, el dolor neuropático puede producirse como resultado de un proceso patológico (asociado a lesión nerviosa) agudo o crónico, generando un dolor agudo o crónico, o bien puede producirse como resultado de la transición de un proceso doloroso nociceptivo agudo a crónico, por cambios en la función nerviosa a través de mecanismos que se detallarán más adelante (7).

### **3. Evaluación del dolor**

La evaluación del dolor es un requisito previo y crucial para la clasificación precisa del dolor. Además de su indudable importancia diagnóstica, es fundamental para monitorizar el curso longitudinal del trastorno del dolor y cuantificar la eficacia de su tratamiento. Una evaluación correcta debe abordar múltiples aspectos del dolor y, por otra parte, la evaluación del dolor debe incorporar métodos para identificar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes del mismo (9).

#### **3.1. Evaluación de los distintos dominios del dolor (10)**

- *Cualidades sensoriales y afectivas del dolor*
  - Intensidad del dolor. Existen múltiples enfoques:
    - Escalas categóricas. Ej: leve, moderado, grave
    - Escalas numéricas de calificación (NRS). Ej: “0” representa “no dolor”, “10” representa “el peor dolor posible”.
    - Escalas análogicas visuales (VAS). Ej: Escala de Dolor de Caras, útil sobre todo en la población infantil.
  - Afección del dolor. Lo desagradable o perturbador que es el dolor. Está muy correlacionado con el anterior pero en ocasiones interesa tratarlos de forma independiente. Ej: un dolor descrito como disparo y ardiente difiere de uno descrito como sordo, aunque puedan ser calificados como igualmente intensos.
  - Cualidades perceptuales del dolor: descripción de sus características sensoriales, cómo se siente el dolor.
    - Cuestionario de Dolor de McGill (MPQ): presenta 20 grupos de palabras y los pacientes seleccionan todas aquellas que describen su dolor.
- *Características temporales del dolor*. Con fuertes implicaciones diagnósticas y de tratamiento.
  - Duración del dolor
  - Variabilidad del dolor. Patrón de aparición/desaparición y fluctuaciones en su intensidad
  - Factores modificadores del dolor, que lo exacerbaban o lo alivian.

Todos pueden evaluarse a través de:

- Autoevaluación retrospectiva. Su principal inconveniente es la inexactitud en la memoria de los pacientes.
  - Evaluación Ecológica Momentánea (EMA). Se trata de una evaluación dinámica temporal del dolor en tiempo real, incluyendo su impacto en la actividad física y sueño y viceversa, a través de un dispositivo electrónico que realiza medidas y pide a los pacientes que relaten su dolor, en intervalos determinados al azar durante todo el día. Debido a su tecnología sofisticada aún no son realistas en el contexto clínico, pero se espera una mayor implicación en el futuro, siendo particularmente útiles en pacientes con capacidad comunicativa reducida.
- *Otras características del dolor*
    - Ubicación del dolor. “Dibujo del Dolor”
    - Medidas provocadoras de dolor. Tomadas en el examen físico, pueden aportar información diagnóstica valiosa en algunos casos.
    - Comportamientos de dolor. Expresiones faciales, cojera...

### 3.3. Evaluación de los mecanismos del dolor.(10)

- *Prueba sensorial cuantitativa (QST)*. Consiste en la medición, mediante equipos electrónicos, de la intensidad necesaria para producir dolor a través de la estimulación de las fibras amielínicas de pequeño calibre (C y A $\delta$ ). Esta técnica no sólo ha proporcionado información valiosa respecto a los perfiles somato sensoriales del dolor neuropático, sino que está aportando importantes avances en el estudio de la caracterización de la función moduladora del dolor, relacionada con el dolor no neuropático. Y así, personas con dolor crónico a menudo presentan un desequilibrio en dicha modulación, aumentando la facilitación del dolor y disminuyendo su inhibición. Sin embargo, el QST requiere un equipo, una formación y un tiempo adecuado que hace que su integración en la evaluación clínica rutinaria sea improbable.
- *Biopsias cutáneas para la medición de la densidad de la fibra nerviosa*. Consiste en la evaluación de la inervación periférica o de la denervación que pueden contribuir al dolor, siendo interesantes sobre todo en neuropatías periféricas de fibras pequeñas.
- *Microneurografía*. Introducción de un microelectrodo dentro de un nervio que registre la actividad eléctrica de las fibras nerviosas más pequeñas, que con las pruebas



electrofisiológicas convencionales queda enmascarada por la actividad eléctrica de las fibras nerviosas gruesas.

- *Imagen funcional y estructural del cerebro.* Existe evidencia de un volumen reducido de materia gris en diversas condiciones de dolor crónico, así como cambios en la conectividad funcional.
- *Fenotipado farmacológico.* Evaluación de la respuesta de los pacientes a las intervenciones farmacológicas dirigidas a un mecanismo neuroquímico específico.
- *Genotipado.* Identificar marcadores genéticos de proteínas o vías que contribuyen al dolor.

#### **4. Mecanismos del dolor**

Aunque los mecanismos fisiopatológicos responsables del dolor crónico son complejos y se encuentran en permanente estudio, sí es posible describir las bases sobre las que se sustentan los estados de dolor. La sensación de dolor se produce debido a la activación de una constelación de regiones cerebrales por estímulos nociceptivos, siendo afectadas también por varios estados emocionales y comportamientos. A través de una red jerárquica neural se produce progresivamente la codificación del estímulo nociceptivo, la modulación consciente del dolor y la formación de memoria del dolor, que se ha denominado con el término “*pain matrix*” o matriz del dolor (11).

Se propone una matriz del dolor en 3 niveles de actividad neural interrelacionada:

- “Primer orden”. Activación nociceptiva del tracto espinotalámico.
- “Segundo orden”. Los estímulos nociceptivos son conscientemente percibidos, modulados y transformados en respuestas somáticas o vegetativas.
- “Tercer orden”. La percepción y modulación del dolor es reevaluada por el contexto emocional y los factores psicológicos individuales que contribuyen en conjunto a la formación de la memoria del dolor.

Las regiones encargadas del segundo y tercer orden interactúan con diversos tractos descendentes en la médula espinal, resultando en una inhibición o modulación de estímulos nociceptivos entrantes, constituyendo un proceso llamado “control descendente” (11).

Por tanto, los estados de dolor, son procesos muy complejos que no son resultado de un único fenómeno neurobiológico, sino que son debidos a una suma de distintos componentes. Entre estos mecanismos celulares se encuentran (7):

- Transducción nociceptiva. Consiste en la conversión fisiológica de un intenso estímulo (térmico, mecánico o químico) en un potencial de acción en un nociceptor no sensibilizado. Aunque este mecanismo puede contribuir al dolor crónico en circunstancias específicas (Ej: lesión nerviosa por compresión del nervio), rara vez es el principal contribuyente de los estados de dolor crónico.
- Sensibilización primaria. Constituye una disminución del umbral y aumento de la capacidad de respuesta de los nociceptores que se produce como resultado de una activación de canales iónicos en las terminaciones nerviosas. Esto es causado por la liberación de mediadores inflamatorios, que pueden modificar el tráfico, la expresión en la superficie celular y las propiedades de activación periódica de los canales iónicos, lo que resulta en un aumento de la excitabilidad y, por tanto, en una hipersensibilidad al dolor que queda confinada al lugar en que los tejidos están inflamados (zona de hiperalgesia primaria). Este mecanismo, es componente tanto del dolor agudo como del dolor crónico.
- Actividad ectópica. Se basa en la producción de disparos ectópicos por parte de las neuronas sensoriales lesionadas, y quizás también por las fibras sensoriales vecinas no lesionadas y desde el DRG (*Dorsal Root Ganglia*, ganglios de la raíz dorsal de la médula) enviados al SNC donde se procesan como estímulos dolorosos. Esto es debido a cambios en la expresión, distribución y fosforilación de los canales iónicos de la membrana, relacionados con alteraciones en el metabolismo neural y la transcripción resultante de la lesión axonal periférica. De modo que, tiene lugar un dolor espontáneo en ausencia de motivo obvio, es decir, el dolor se extiende más allá del lugar y del evento nocivo inicial. Este mecanismo constituye uno de los fenómenos fundamentales en la transición del dolor agudo al dolor crónico.
- Sensibilización central. Consiste en un estado de hiperexcitabilidad de las neuronas del SNC ante un estímulo periférico, de modo que se produce una respuesta dolorosa exacerbada (hiperalgesia) y prolongada en el tiempo, así como una percepción de dolor ante estímulos normalmente no dolorosos (alodinia). Esta hiperexcitabilidad es debida a distintos mecanismos moleculares que suponen un fortalecimiento de las sinapsis descendentes excitadoras entre las fibras y las neuronas nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal y, constituye unos de los principales mecanismos desencadenantes del dolor crónico.
- Desinhibición. Desde el SNC se producen también sinapsis inhibitorias descendentes mediadas principalmente por el neurotransmisor GABA, dando lugar a efectos

antinociceptivos. El proceso de desinhibición consiste en una disminución del tono gabaérgico y glicinérgico, produciendo un bloqueo de esta transmisión inhibitoria y, por tanto, una disminución de los umbrales de dolor y desarrollo de hiperalgesia y alodinia. Los mecanismos moleculares en los que se basa esta inhibición incluyen pérdida de interneuronas gabaérgicas o glicinérgicas a través de muerte celular, reducción de GABA o enzima de síntesis del GABA (glutamato descarboxilasa) y alteración de las propiedades de los receptores de GABA, receptores glicinérgicos y cationes cotransportadores de cloruro.

- Mecanismos supraespinales. Se trata de cambios estructurales como una disminución del volumen de materia gris del neocórtex, así como cambios en los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios y en la conectividad funcional, cuya influencia aún no ha podido ser caracterizada de forma precisa.

### →TERAPIAS ACTUALES FRENTE AL DOLOR

Debido a las dificultades en la identificación de mecanismos clínicos, una estrategia en el tratamiento del dolor crónico consiste en postular el mecanismo sobre la base de la respuesta farmacológica (*ex juvantibus*) - administrar un fármaco, evaluar su eficacia, y si ésta es aceptable postular un mecanismo probable (7).

De modo que, el alivio farmacológico del dolor en la práctica clínica representa frecuentemente un viaje empírico a través de una escalera analgésica (fármacos antiinflamatorios no esteroídicos, agentes neuropáticos, y otros fármacos auxiliares como antiepilépticos y opioides), en lugar de dirigirse a un mecanismo de dolor preciso (7).

Dada la compleja naturaleza del dolor crónico y sus objetivos de tratamiento, la farmacoterapia por sí sola no permite lograr resultados satisfactorios (9), sino que el tratamiento del dolor crónico debe dirigirse a través de un enfoque multimodal que incluya, junto con la medicación, rehabilitación física, cambios en el estilo de vida, terapia psicológica, cirugía y medicina complementaria (3).

### 1. TERAPIAS FÍSICAS

Existe cierta evidencia del beneficio a corto y medio plazo en el uso de las estrategias físicas para el manejo del dolor (7). Estas terapias pueden dividirse en:

- *Pasivas*. Manipulación y masaje, por parte de expertos en la materia.
- *Activa*. Estiramientos y ejercicios específicos dirigidos por el paciente.

## 2. TERAPIAS PSICOLÓGICAS

Los factores psicológicos tienen una gran importancia en la transición de un episodio de dolor agudo a un episodio de dolor crónico. De modo que, el desarrollo de conductas de rechazo, emociones y comportamientos negativos frente al dolor pueden intervenir significativamente en la cronificación y aumento de la intensidad del dolor. A esta actitud se le conoce con el término de “*pain catastrophizing*”, y supone una percepción exagerada de potenciales amenazas de dolor, así como una interpretación negativa exagerada de la información sobre la salud, lo que conduce a un enfoque de la atención sobre el dolor y síntomas asociados dirigiéndonos a un estado de hipervigilancia y, subconscientemente, a evitar actividades ocupacionales y sociales y movimientos corporales (caminar, otras terapias físicas) que se perciben como potenciadores del dolor (12).

Con el objetivo de identificar y modificar esta predisposición negativa y, por tanto, evitar las consecuencias desfavorables descritas, se desarrolla la **terapia cognitivo-conductual (CBT)**. Se trata del tratamiento psicológico de primera línea para el dolor crónico, e incluye técnicas de relajación, identificación y tratamiento de los pensamientos negativos con el objetivo de desarrollar y adoptar estrategias de afrontamiento para mejorar la resolución de problemas y enfrentar y autogestionar el dolor de forma adecuada (11).

Dada la relación existente entre la depresión y las condiciones de dolor crónico, el correcto tratamiento del trastorno depresivo, tanto a través de la farmacoterapia como de la terapia psicológica, puede suponer un beneficio para los estados de dolor crónico.

## 3. FARMACOTERAPIA DEL DOLOR CRÓNICO

### 3.1. Terapia analgésica

Como se ha dicho anteriormente, debido a las dificultades para postular los mecanismos específicos por los que se desencadena el dolor crónico, el tratamiento farmacológico actual principal se dirige hacia la analgesia a través de distintos agentes (AINEs, agentes neuropáticos, fármacos opioides), destacando estos últimos en el tratamiento del dolor crónico dado su mayor potencia analgésica.

3.1.1. Fármacos opioides. Son los fármacos con mayor potencia analgésica existente. Actúan por unión selectiva a los receptores del sistema opioide, localizados a lo largo de todo el SNC y sistema nervioso periférico, y cuya principal función es la modulación inhibitoria de la sensación nociceptiva. Mimetizan la acción de los péptidos opioides endógenos que actúan activando los receptores opioides, lo que supone una analgesia de elevada intensidad, principalmente sobre el SNC.

Se distinguen 3 tipos de receptores opioides:  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$

Los fármacos opioides se clasifican según su afinidad intrínseca por dichos receptores y su potencia en (13):

- *Agonistas puros*: En ocasiones selectivos sobre receptores  $\mu$ , mostrando la máxima actividad intrínseca.
  - Débiles: Codeína, tramadol
  - Fuertes: Morfina, fentanilo, metadona, oxicodona, hidromorfina, tapentadol.
- *Agonistas-antagonistas mixtos*: Son agonistas  $\kappa$ , pero agonistas parciales o incluso antagonistas sobre receptores  $\mu$ .
  - Pentazocina, butorfanol, nalbufina
- *Agonistas parciales*: Actúan sobre receptores  $\mu$  con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, de ahí que en presencia de uno de ellos pueden comportarse como antagonistas.
  - Buprenorfina
- *Antagonistas puros*: Tienen afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca.
  - Naloxona, naltrexona

A pesar de que, como se ha dicho anteriormente, son los analgésicos de mayor potencia, estos fármacos presentan varios problemas. En primer lugar, no presentan “techo terapéutico”, es decir, el nivel de analgesia producida es proporcional al aumento de dosis, de modo que conseguir el nivel de analgesia deseada puede significar la aparición de efectos indeseables entre los que destacan, sedación, somnolencia, miosis, estreñimiento, hipotensión ortostática y, sobre todo, depresión respiratoria de crucial severidad y principal responsable de ingresos y de mortalidad secundaria al uso de estos fármacos (14).

Por otra parte, la pérdida de eficacia de estos fármacos debido al fenómeno de tolerancia a los efectos analgésicos que producen, ha llevado a los pacientes a desarrollar abuso y dependencia, tanto física como psíquica y a un alto riesgo de sobredosis, con riesgo de aparición de los fatales eventos (15). Todo ello, ha generado en la comunidad científica un dilema, de modo que parte de ella sugiere su uso exclusivamente en pacientes con patología cancerosa o bien en estadio terminal. A pesar de estas limitaciones y, aunque no hay evidencia científica significativa de su eficacia a largo plazo para el dolor crónico, se trata de la herramienta farmacoterapéutica más utilizada actualmente, puesto que la evidencia clínica sugiere que un considerable número de pacientes mejoran y, muchos de ellos, funcionan bien a dosis bajas, de modo que la relación

riesgo/beneficio es favorable en muchos casos (16). Además, el aún desconocimiento actual de alternativas con un perfil probadamente superior, también ha contribuido a su amplio uso.

3.1.2 Fármacos adyuvantes: Se trata de fármacos que, por un lado, se han utilizado conjuntamente con los analgésicos opioides aumentando su eficacia y permitiendo utilizar una dosis menor de los mismos, evitando así los importantes efectos negativos de estos fármacos. Por otra parte, aunque el mecanismo por el que alivian el dolor no es completamente conocido y no están específicamente destinados a tratar el dolor crónico, **estudios recientes han sugerido su uso como alternativa a los analgésicos opioides en el tratamiento de primera línea frente al dolor crónico**, evitando así muchos de los efectos adversos y letales asociados con el uso a largo plazo de opioides y, mejorando, procesos psicológicos asociados al dolor crónico. No obstante, deben considerarse adecuadamente las dosis, perfil de efectos secundarios e interacciones (1). Entre ellos se encuentran:

➤ Antidepresivos: El mecanismo de acción de la mayoría de los antidepresivos se ha relacionado con tres eventos fundamentales:

→ La regulación de los neurotransmisores serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), también implicados en la fisiopatología subyacente del dolor crónico, puesto que las fibras descendentes inhibitorias originadas en el tronco encefálico, que suprimen la neurotransmisión del dolor, liberan dichos neurotransmisores, 5-HT y NA. De modo que un sistema disfuncional de 5-HT y NA es probable que tenga una vía descendente disfuncional.

→ Los antidepresivos bloquean también, en diversos grados, una serie de receptores implicados en el tratamiento del dolor como los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, H<sub>1</sub>-histaminérgicos y N-metil-D-aspartato (NMDA).

→ Los antidepresivos también pueden interactuar con receptores opioides  $\mu$ , o estimular la liberación endógena de péptidos opioides (1).

Entre ellos, se encuentran:

- *Antidepresivos tricíclicos (ADT)*. Son el “estándar de oro” y los más utilizados por su eficacia. Ejercen su acción a través de la inhibición de la recaptación tanto de NA como de 5-HT. Su baja especificidad hace que bloqueen también otros receptores produciendo efectos adversos importantes y frecuentes que requieren una titulación cuidadosa de la dosis y, en ocasiones, limitan su uso (receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos → hipotensión ortostática; receptores histamínicos H<sub>1</sub> → sedación, aumento de peso, pérdida de memoria, confusión; receptores colinérgicos → retención urinaria y estreñimiento, sequedad de boca, visión borrosa, taquicardia).

Entre ellos destacan *amitriptilina, imipramina, doxepina, desipramina y nortriptilina*. Estos dos últimos son considerados como alternativas en personas mayores o pacientes con mala tolerancia por sus menores efectos anticolinérgicos y sedantes (1).

- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN)*. Inhiben específicamente la recaptación de 5-HT y NA, lo que asegura un perfil de eficacia comparable al de los ADTs y superior al de los ISRS. Destacan *venlafaxina y duloxetina* (1).
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)*. Bloquean específicamente receptores de 5-HT, aumentando el nivel extracelular de este neurotransmisor únicamente. Su eficacia, no se ha demostrado de forma consistente en la práctica clínica y generalmente no se recomiendan como tratamiento de primera línea para el dolor crónico. Sin embargo, su menor incidencia de efectos secundarios relacionada con la mayor especificidad, hace que su uso sea preferente en pacientes que no toleren los efectos adversos de los ATC. Destacan *fluoxetina, citalopram y paroxetina* (4).

➤ Antipsicóticos atípicos. Sus efectos en cuanto al alivio del dolor se han relacionado con sus acciones sobre el sistema noradrenérgico y receptores serotoninérgicos. Debido a sus efectos adversos metabólicos como aumento de peso, dislipidemia e hiperglucemia incluso a dosis inferiores a las utilizadas en las indicaciones aprobadas por la EMA, se recomienda la no prescripción de antipsicóticos atípicos como tratamiento de primera línea para el dolor crónico, limitando su uso a casos especiales refractarios a terapias más convencionales. Cuando se utilizan para tratar afecciones psiquiátricas coexistentes, sus propiedades analgésicas adyuvantes pueden contribuir a una disminución general de la intensidad del dolor crónico. Destacan *risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol* (1).

3.1.3. Ketamina. Es un anestésico intravenoso derivado de fenciclidina que se utiliza en la inducción y mantenimiento de la anestesia general. En dosis subanestésicas, presenta efectos analgésicos, por lo que se utiliza en dolor agudo postoperatorio y postraumático, así como en pacientes con dolor crónico. Su mecanismo de acción analgésica se basa en la antagonización de los receptores NMDA, relacionados con la sensibilización central y la activación de receptores opioides. En este contexto, se utiliza como analgésico de tercera línea en pacientes con dolor neuropático o bien con dolor canceroso refractario que no responde a altas dosis del opioide óptimo y tratamiento coanalgésico. Algunos estudios sugieren que, en estos pacientes, la ketamina reduce los requerimientos de opioides y el fenómeno de tolerancia que generan. No

obstante, no existe evidencia sólida sobre ello y aún no hay recomendaciones claras sobre su uso por lo que debe evaluarse en futuros estudios. Hasta entonces debe utilizarse con precaución y el desarrollo de posibles efectos secundarios debe ser monitorizado (17).

### 3.2. **Terapia intervencionista clásica. Infiltraciones**

Son técnicas basadas en la inyección de un medicamento directamente en la zona lesionada, de modo que su efecto se focalizará directamente en ese lugar. Se pretende conseguir un bloqueo nervioso o bien una reducción de la inflamación a través de las inyecciones espinales de anestésicos locales o bien de esteroides (18). Su uso ha aumentado notablemente en los últimos 10-15 años, y, aunque parecen tener un beneficio clínico para los pacientes su uso sigue siendo controvertido (7) debido a su acción meramente temporal, así como su elevado coste (18).

### 3.3. **Terapia intervencionista avanzada**

Son técnicas neuromoduladoras avanzadas consideradas tradicionalmente como una línea de tratamiento para el dolor en estado avanzado, tras agotar otras líneas, por su naturaleza invasiva. No obstante, recientemente se ha considerado incluir la Terapia intervencionista avanzada (Appropriate Advanced Interventional Therapies, AIPT) como una línea más temprana de tratamiento por la limitada eficacia e innumerables problemas asociados a las terapias opioides de larga duración (18). Entre ellas están:

#### 3.3.1. Estimulación de la médula espinal (*Spinal Cord Stimulation, SCS*)

Se trata de un dispositivo compuesto por un generador o batería implantado quirúrgicamente bajo la piel, que genera impulsos eléctricos enviados a la médula espinal a través de sondas conectadas colocadas en el espacio epidural dorsal (a través de un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo), produciendo una leve y placentera parestesia normalmente en la distribución del patrón del dolor subyacente. El paciente, tendrá un dispositivo de control portátil que permitirá programar el dispositivo. Su indicación principal es el tratamiento de dolor neuropático refractario del tronco y/o extremidades y, aunque sus mecanismos aún no han sido claramente elucidados, se han postulado tres hipótesis:

- Se cree que incrementa los niveles de varios neurotransmisores relacionados con la modulación del dolor como 5-HT, NA, ácido  $\gamma$ -aminobutírico y acetilcolina.
- Suprime o modula las neuronas hiperexcitadas o sensibilizadas implicadas en muchos estados de dolor neuropático.
- Estimula el lanzamiento periférico de neurotransmisores vasodilatadores incluyendo péptidos relacionados con genes de calcitonina y óxido nítrico.

El mayor riesgo de una complicación derivada del uso de estos dispositivos es la formación de un hematoma epidural debido a la colocación de la sonda. De modo que, los efectos adversos



más comunes están relacionados con el equipamiento e incluyen molestias alrededor del hardware y movimiento de las sondas. No obstante, su frecuencia se ha reducido notablemente en los últimos 5 años con mejoras en el equipamiento y las técnicas quirúrgicas. Aunque su uso en el pasado ha sido controvertido por su precio (eran utilizados como último recurso) varios estudios han mostrado que es coste-efectivo, dado el alto coste de las múltiples rondas de medicación en otras terapias (14).

3.3.2. Dispositivos de Liberación Intratecal de Fármacos (*Intrathecal Drug Delivery Systems, IDDS*) Son dispositivos formados por una bomba que contiene la medicación analgésica deseada y un catéter que lleva el fármaco al fluido cerebroespinal dentro del canal espinal, y que, es implantado de forma similar al sistema anterior. La cantidad de fármaco liberada se regula a través de la concentración del fármaco en la bomba o bien variando el ritmo de infusión, programable a través de un dispositivo controlado por el equipo médico. Además, el paciente cuenta con un dispositivo remoto que le permite administrarse una dosis “bolus” en caso de gran necesidad (14). Su uso está indicado en las siguientes condiciones:

- Pacientes con dolor oncológico intratable, mejorando su control y calidad de vida, con una notable reducción de los efectos adversos, como estreñimiento y sedación.
- Manejo de condiciones de dolor crónico que no responden a las medidas de cuidado conservadoras (terapia física, medicación oral, CBT) (19).

De modo que, este sistema proporciona una analgesia igual o superior, con menores efectos adversos, en comparación con una analgesia sistémica en pacientes con dolor canceroso, no siendo efectivo, sin embargo, en condiciones que implican dolor difuso o extendido (Ej: fibromialgia) o en los que la anatomía patológica y fisiopatología son desconocidas.

Existen dos fármacos aprobados por la EMA para su uso en IDDS:

- *Morfina*. Produce una analgesia muy potente con una dosis de cincuenta a cien veces menor que el equivalente sistémico oral, con la correspondiente reducción de efectos adversos.
- *Ziconotida*. Analgésico no opioide que bloquea canales de calcio en cerebro y médula espinal interfiriendo en la modulación y neurotransmisión dolorosa. Se debe atender especialmente al ajuste de la dosis dado su estrecho margen terapéutico (18).

### →DIRECCIONES FUTURAS EN LAS TERAPIAS FRENTE AL DOLOR

Como se ha dicho anteriormente, el **enfoque del dolor basado en la caracterización de sus mecanismos**, es uno de los campos más prometedores en el tratamiento de esta patología. Los recientes avances en la neurobiología de la nocicepción han identificado gran variedad de

nuevas dianas terapéuticas ubicadas en el sistema nervioso periférico y no utilizadas por los analgésicos actuales (5). Entre ellas cabe destacar:

- *Canales dependientes de voltaje:*
  - Canales de sodio (Nav): Responsables de la formación de potenciales de acción en células excitatorias. Se sobre-expresan en neuronas sensoriales primarias de forma específica. Se ha probado una variedad de entidades moleculares en el contexto preclínico que inactivan selectivamente Nav, pero ninguno ha podido culminar en un fármaco para uso en seres humanos.
  - Canales de calcio (Cav): Igualmente, los Cav expresados en neuronas sensoriales primarias resultan en una mayor frecuencia de disparo, importante en la generación del dolor neuropático. Los gabapentinoides, inicialmente concebidos para el tratamiento de trastornos convulsivos, ejercen efecto terapéutico bloqueando estos canales, pero la eficacia encontrada finalmente no ha sido significativa.
  - Canales de potasio (Kv): Análogamente, su sobreexpresión en fibras nociceptivas primarias produce hiperexcitabilidad relacionada con el dolor crónico. No obstante, hasta el momento no hay analgésicos que modulen la señalización nociceptiva a través de Kv.
- *Canales dependientes de ligando:* Son una diana farmacológica atractiva para el diseño de fármacos porque el ligando endógeno serviría como patrón molecular para encontrar compuestos con una farmacodinamia análoga, pero con una farmacocinética más favorable. Destacan:
  - Receptores NMDA, que juegan un importante papel en el dolor crónico, cuyo bloqueo está mediado por la ketamina, actualmente en uso y estudio.
  - Receptor de potencial transitorio (TPRV1), muy atractivo para el desarrollo de fármacos por su expresión casi exclusiva por neuronas nociceptivas primarias. Actualmente, la capsaicina es el único agonista TPRV1 reversible que produce analgesia por desensibilización del receptor, aunque se están investigando gran variedad de antagonistas en modelos preclínicos.
- *Citoquinas antiinflamatorias:* Se ha encontrado que las células gliales inician y mantienen la inflamación neurogénica a través de la regulación positiva de citocinas proinflamatorias en el establecimiento del dolor crónico. Este efecto podría ser contrarrestado por citocinas antiinflamatorias como IL-10, sin embargo, la

administración de IL-10 recombinante no es factible en la práctica clínica por su alto coste, incapacidad para atravesar BHE, y su corta vida media en el LCR (16).

- *Neurotransmisores moduladores del dolor:*
  - GABA es conocido por inhibir la señalización del dolor neuropático a nivel del DRG. No obstante, los fármacos existentes orientados a potenciar esta vía (benzodiazepinas y otros gabaérgicos) no son selectivos para las vías nociceptivas.
  - Sustancia P, producida en todo el SN, activa el receptor de neuroquinina tipo 1 relacionado también con la transmisión dolorosa. Varios antagonistas de receptores NK1 se encuentran actualmente en ensayo clínico (16).
  - Dinorfina espinal, péptido neurotransmisor que se sobre-expresa en estados de dolor crónico, de modo que, la supresión del gen de prodinorfina en ratones bloquea el dolor. La sobreexpresión produce un cambio en la farmacología del receptor, pasando la dinorfina de un papel usualmente opioide endógeno inhibitorio a un papel excitatorio no opioide. Se encuentran en investigación estrategias terapéuticas para reducir sus niveles (17).
- *Señalización del ácido lisofosfatídico (LPA):* Varios estudios sugieren un aumento de los niveles de LPA relacionado con el dolor crónico, a través de la activación de distintas vías de señalización y de receptores implicados en la nocicepción, como el TPRV1. Aunque el origen de estos niveles elevados no se ha establecido de forma precisa, parece estar relacionado con la actividad de la enzima ATX. De modo que surge la posibilidad de dos estrategias terapéuticas interesantes:
  - Anticuerpos monoclonales humanizados anti-LPA B3, en investigación.
  - Inhibidores de ATX en estudios preclínicos (8).

Por otra parte, otra dirección a tener en cuenta en el manejo del dolor crónico, es la **terapia génica**, cuyo desarrollo parece dirigirse hacia las dos vertientes siguientes (5):

- Por un lado, la transferencia de “genes terapéuticos” a través de vectores génicos, que permitan la expresión de proteínas o péptidos capaces de producir efectos terapéuticos en las células diana. Por ejemplo, la transferencia de genes opioides selectivamente a neuronas DRG, la transferencia de citosinas antiinflamatorias como IL-10, o bien la sobreexpresión o regulación negativa de canales iónicos relacionados con la hiperpolarización o despolarización de la membrana, respectivamente.

- Por otra parte, estudios genéticos humanos están comenzando a identificar algunos “genes del dolor” cuya expresión es relevante en muchos trastornos que cursan con dolor crónico. Algunos ejemplos incluyen:
  - Gen SCN9A que codifica para el canal de sodio Nav1.7, cuya sobreexpresión se relaciona con procesos dolorosos.
  - Gen TRPA1, cuya expresión está relacionada con un trastorno poco común denominado síndrome de dolor episódico familiar.

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento utilizado comúnmente para el dolor crónico consiste en una gran diversidad de fármacos, entre los que destacan fármacos antiinflamatorios no esteroídicos, agentes neuropáticos, fármacos antiepilépticos y finalmente fármacos opioides, que son los más potentes en cuanto a efectividad, pero pueden generar problemas de toxicidad y adicción.

Por otro lado, las técnicas invasivas, como la administración intratecal de fármacos y el sistema SCS, también han mostrado efectos analgésicos en el tratamiento del dolor crónico refractario a otros tratamientos, sin embargo, pueden presentar problemas en la cirugía, como riesgo de infección, así como sobredosificación o infradosificación.

Con vistas al futuro, existen grandes avances en el diseño de nuevos fármacos capaces de combatir el dolor crónico, y actualmente están sometidos a ensayos clínicos posibles fármacos que inhiben la neuroinflamación del SNC y SNP, o que permitan reestablecer la inhibición de la médula espinal utilizando agonistas del GABA e incluso el uso de vectores genéticos. El descubrimiento de otras líneas estratégicas como los estudios genéticos humanos para identificar algunos genes de dolor, es un campo a desarrollar muy interesante, así como lograr una caracterización del perfil nociceptor humano detallado del fenotipo nociceptivo, que podría usarse para estudiar el riesgo de desarrollar dolor crónico y también sería útil para realizar un perfil de respuesta a tratamientos particulares en un paciente.

Por último, hay que destacar que el tratamiento efectivo y preventivo del dolor crónico es un proceso de gran complejidad que abarca aspectos fisiológicos, psicológicos y farmacológicos con el fin de incrementar la calidad de vida del paciente. En definitiva, el dolor crónico tiene una alta prevalencia y un gran impacto en nuestra sociedad y, por ello, es necesario continuar con la investigación en los campos del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes afectados, pues hay un amplio y prometedor campo que explorar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Khouzam, H. R. (2016). Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics. *Postgraduate Medicine*, 128(3), 323–330.
2. Podvin, S., Yaksh, T., & Hook, V. (2016). The Emerging Role of Spinal Dynorphin in Chronic Pain: A Therapeutic Perspective. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 56, 511–33
3. Dale, R., & Stacey, B. (2016). Multimodal Treatment of Chronic Pain. *Medical Clinics of North America*, 100(1), 55–64.
4. Patetsos, E., & Horjales-Araujo, E. (2016). Treating chronic pain with SSRIs: What do we know? *Pain Research and Management*, 2016.
5. Pleticha, J., Maus, T. P., & Beutler, A. S. (2016). Future Directions in Pain Management: Integrating Anatomically Selective Delivery Techniques with Novel Molecularly Selective Agents. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(4), 522–533.
6. Puebla, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología*, 28(3), 139–43.
7. Vardeh, D., Mannion, R. J., & Woolf, C. J. (2016). Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *Journal of Pain*, 17(9), T50–T69.
8. Velasco, M., O'Sullivan, C., & Sheridan, G. K. (2016). Lysophosphatidic acid receptors (LPA<sub>2</sub>): Potential targets for the treatment of neuropathic pain. *Neuropharmacology*.xxx (2016) 1-10
9. Dworkin, R. H., Bruhl, S., Fillingim, R. B., Loeser, J. D., Terman, G. W., & Turk, D. C. (2016). Multidimensional Diagnostic Criteria for Chronic Pain: Introduction to the ACTION, American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT). *Journal of Pain*, 17(9), T1–T9.
10. Fillingim, R. B., Loeser, J. D., Baron, R., & Edwards, R. R. (2016). Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *Journal of Pain*, 17(9), T10–T20.
11. Hooten, W. M. (2016). Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(7), 955–970.
12. Ohrbach, R., & Patel, K. V. (2016). Assessment of Psychosocial and Functional Impact of Chronic Pain. *The Journal of Pain*, 17(9), T21–T49.
13. Flórez, J y cols. Farmacología humana (5ª Edición). Masson. Barcelona 2008.
14. Manchikanti, L., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2016). Current State of Opioid Therapy and Abuse. *Current Pain and Headache Reports*, 20(5).
15. Navarra, D. (2014). Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico
16. Yakelín, D., & Guirola, P. (2012). ¿Son útiles los opioides y adyuvantes en el dolor agudo? Are necessary the opioids and the adjuvants in the acute pain?. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2012;11(1):48-5611(1), 48–56.
17. Zgaia, A. O., Irimie, A., Sandesc, D., Vlad, C., Lisencu, C., Rogobete, A., & Achimas-Cadariu, P. (2015). the Role of Ketamine in the Treatment of Chronic Cancer Pain. *Clujul Medical*, 88(4), 457.
18. Lamer, T. J., Deer, T. R., & Hayek, S. M. (2016). Advanced Innovations for Pain. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(2), 246–258.
19. Health Quality Ontario. (2016). Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 16(1), 1–51.