



- 7 **Editorial**  
Reflexiones sobre el manejo del dolor en pediatría en América Latina  
*Enrique Granizo*
- 9 **Documentos**  
Proclamación del tratamiento del dolor y de la aplicación de los cuidados paliativos como derechos humanos  
*FEDELAT*
- 18 Descripción de la disponibilidad de opioides en América latina  
*Pain & Policy Studies Group. University of Wisconsin. WHO Collaborating Center*
- 23 **Revisiones**  
Analgesia y riesgo cardiovascular global: estrategias para reducir la probabilidad de efectos indeseables y eventos letales  
*Hugo Villarroel Ábrego*
- 36 **Farmacología de los analgésicos**  
Tramadol en analgesia pediátrica  
*Carolina Kamel*
- 46 **Reseña**  
Avances y retos de la psicología del dolor en México (1987-2007)  
*Benjamín Domínguez Trejo*
- 52 **Educación continua**  
Una nueva definición del dolor neuropático y un nuevo enfoque para guiar su diagnóstico  
*Carlos Barzallo y Mariana Vallejo*
- 57 **Eventos**  
Calendario de congresos y eventos sobre dolor y cuidados paliativos en América Latina



**ASOCIACIÓN MEXICANA PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DEL DOLOR**

# XXVIII CONGRESO DEL DOLOR AMETD



## TUXTLA, GUTIERREZ

Hotel Sede Crowne Plaza  
Tuxtla Gutierrez, Chiapas  
Del 19 al 22 de Noviembre 2008

**AMETD**  
5598 - 8778, 04455- 2213 - 1268  
ametdac@yahoo.com, www.ametd.com.mx



Congresos Incentivos y Convenciones  
Mundiales S.A de C.V  
Av. Circuito Azteca No. 7 Col. Media Luna México D.F.  
C.P 04737 Del. Coyoacán, Tels. (55) 5171 - 1380 y 81  
Fax. (55) 5171 -1382 [www.cicmundiales.com.mx](http://www.cicmundiales.com.mx)  
[www.ametd.com.mx](http://www.ametd.com.mx)  
5598 - 87 - 78





## Directiva de la Revista Iberoamericana del Dolor (RID) 2006-2009

### Director

Manuel Rodríguez (España)

### Sub-Director

Sara Bistre (México)

### Secretario del Comité de Redacción

José Ramón González Escalada (España)

### Comité Científico

(en orden alfabético por país)

Secretario: Franklin Ruíz (Ecuador)

1. Mauricio Gutfraynd (Bolivia)
2. Luciano Braun (Brasil)
3. Germán Ochoa (Colombia)
4. Carlos Barutell (España)
5. Juan A. Micó (España)

6. Clemente Muriel (España)
7. Ricardo Plancarte (México)
8. José Castro-Lopes (Portugal)
9. Duarte Correia (Portugal)
10. Eduardo Ibarra (Puerto Rico)

### Comité de Redacción

(en orden alfabético por país)

1. Noemí Rosenfeld (Argentina)
2. Newton Barros (Brasil)
3. Juanita Jacque (Chile)
4. María Antonieta Rico (Chile)
5. John Jairo Hernández (Colombia)
6. Fernando Flores (Ecuador)
7. Alberto Camba (España)
8. Daniel Samper Bernal (España)
9. Jerónimo Herrera (España)
10. Jorge Pallarés (España)

11. José Luis Rodríguez (España)
12. María Rull (España)
13. Luis Miguel Torres (España)
14. Héctor Molina (Guatemala)
15. Eduardo Anguizola (Panamá)
16. Jorge Sarango (Perú)
17. José Romão (Portugal)
18. Teresa Vaz Patto (Portugal)
19. Isaura Tavares (Portugal)
20. Carolina Kamel (Venezuela)



## CONTENIDO

<b>EDITORIAL</b>	7	Reflexiones sobre el manejo del dolor en pediatría en América Latina <i>Enrique Granizo</i>
<b>DOCUMENTOS</b>	9	Proclamación del tratamiento del dolor y de la aplicación de los cuidados paliativos como derechos humanos (versiones en español e inglés) <i>FEDELAT</i>
	18	Descripción de la disponibilidad de opioides en América Latina <i>Pain &amp; Policy Studies Group. University of Wisconsin. WHO Collaborating Center</i>
<b>REVISIONES</b>	23	Analgesia y riesgo cardiovascular global: estrategias para reducir la probabilidad de efectos indeseables y eventos letales <i>Hugo Villarroel Ábrego</i>
<b>FARMACOLOGIA DE LOS ANALGÉSICOS</b>	36	Tramadol en analgesia pediátrica <i>Carolina Kamel</i>
<b>RESEÑAS</b>	46	Avances y retos de la psicología del dolor en México (1987-2007) <i>Benjamín Domínguez Trejo, Penélope Infante Vargas, Yolanda Olvera López</i>
<b>EDUCACIÓN CONTINUA</b>	52	Una nueva definición del dolor neuropático y un nuevo enfoque para guiar su diagnóstico <i>Carlos Barzallo, Mariana Vallejo</i>
<b>EVENTOS</b>	57	Calendario de congresos y eventos sobre dolor y cuidados paliativos en América Latina



Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

## *Reflexiones sobre el manejo del dolor en pediatría en América Latina*

E Granizo

**P**ara el año 2008 la población menor de 15 años en América Latina es de 200 millones, es decir los niños son el 35% de nuestra población. La CEPAL estima que 30 millones de niños de nuestra región sufren de hambre. América Latina registra los más altos índices, de todas las zonas en desarrollo, en mortalidad de niños menores de cinco años, en niños con bajo peso al nacer, en carencia de inmunizaciones básicas. A este desolador panorama debemos agregar que el consumo de analgésicos opioides es dramáticamente pobre en nuestra región, lo cual afecta igualmente el manejo del dolor severo y los cuidados paliativos en pediatría.

La evaluación y el manejo del dolor agudo y crónico en el paciente pediátrico es un área muy descuidada. Hasta mediados de los años '70 era evidente un gran desconocimiento de las particularidades pediátricas en la generación, la transducción, la transmisión, la modulación y la integración de la nocicepción en los niños. El dolor pediátrico era considerado un elemento de ayuda diagnóstica más que un síntoma o una entidad clínica que precisara tratamiento.

Décadas atrás ciertos mitos y creencias erróneas justificaban el manejo inadecuado del dolor en los niños: "los recién nacidos no experimentan dolor, ni lo recuerdan", "el sistema nervioso de los niños no es suficientemente maduro para percibir el dolor", "los niños no deben recibir analgésicos opioides, porque se pueden volver adictos". Por otra parte, frecuentemente la familia y la sociedad consideraban que el dolor no debía ser aliviado porque "forjaba el carácter de los niños", asignándole en muchas ocasiones implicaciones religiosas, "el sufrimiento es necesario para ganar el cielo", "el dolor es castigo por nuestros pecados".

Actualmente, para los profesionales de la salud, el acceso a la experiencia dolorosa del niño sigue siendo un reto, ya que es difícil conocer qué tanto comprende el niño su dolor y qué tanta capacidad tiene para describirlo, tomando en cuenta que la expresión del dolor varía de acuerdo al grado de desarrollo del niño. Por esta razón, se recurre a la información suministrada por los padres. La situación es más complicada en los niños sin capacidad verbal, como es el caso de los recién nacidos, los lactantes y los niños con retardo del desarrollo psicomotor o del lenguaje, afortunadamente para estos pacientes se han desarrollado herramientas que miden la respuesta conductual y fisiológica.

De otro lado tenemos la creencia equivocada que los métodos para valorar el dolor requieren mucho tiempo o que son difíciles de aplicar, a esto se añade a la ausencia de proto-

colos estandarizados para el manejo del dolor en niños, lo que hace que no se fomente el uso adecuado de analgésicos en este grupo etéreo, dado que su prescripción se ha fundamentado históricamente en la demanda de analgesia que hacen los pacientes.

No se incentiva la investigación en la población infantil debido a dificultades metodológicas y éticas. Igualmente olvidamos que la farmacocinética de los analgésicos es diferente en los neonatos y los lactantes en relación a los niños mayores y los adultos.

Afortunadamente, en las últimas décadas se han logrado avances significativos en el conocimiento de la neurofisiología del dolor en los niños, en el desarrollo y validación de escalas para la evaluación del dolor en pediatría, en la elaboración de protocolos para un manejo adecuado del mismo, se han implementado nuevos enfoques como la analgesia preventiva, la analgesia multimodal, los analgésicos tópicos y transdérmicos, se están desarrollando los cuidados paliativos y los conocimientos en la farmacología de los analgésicos en pediatría.

Precisamente en este número de la RID, Carolina Kamel, presidenta de la Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED), evalúa la literatura reciente sobre el empleo del tramadol en pediatría y revisa la racionalidad de su uso en América Latina, donde la disponibilidad y accesibilidad a los opioides potentes es muy limitada, por ende los opioides débiles, como el tramadol o la codeína, ocupan un papel relevante pues de hecho en algunas regiones son la única opción para el manejo del dolor moderado-severo (Kamel 2008).

A pesar de la sólida evidencia aportada por la Dra. Kamel y de la trayectoria de uso -el tramadol tiene más de 30 años en el mercado- en muchos países latinoamericanos su empleo aún se restringe para mayores de 12 años. Otras razones para reevaluar el estatus regulatorio del tramadol en pediatría son: su reciente inclusión en la lista de medicamentos básicos para atender cuidados paliativos (De Lima 2007) y su firme establecimiento como el opioide de elección en el segundo paso de la escalera analgésica de la OMS, ante las limitaciones de la codeína y el retiro del dextropropoxifeno del mercado por razones de seguridad (MHRA 2004).

## REFERENCIAS

1. Anand, K.J.S, Stevens JB. and McGrath PJ Eds. Pain in neonates and infants, 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, USA 2007, 328 p.
2. Anand K, et al. International Consensus Group for Neonatal Pain. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155(2):173-180
3. De Lima L, Krakauer E, Lorenz K, Prail D, MacDonald N, Doyle D. Ensuring palliative medicine availability: The development of the IAHPIC list of essential medicines for palliative care. J of Pain and Symptom Management. 2007; 33(5):521-526
4. Colleau S, Lipman A. Progress and needs in pediatric palliative care pain management. APS Bulletin. Vol. 14, Number 3, 2004
5. Kamel C. Dolor oncológico en pediatría. Informe Médico. Venezuela. 2006. Vol.8.No.1. p.23-30
6. Kamel C. Tramadol en analgesia pediátrica. Revista Iberoamericana de Dolor. 2008 (3) 1
7. MHRA (UK). Benefit risk evaluation for dextropropoxyphene. June 2004

## Enrique Granizo

Profesor de Farmacología. Universidad Central del Ecuador.

Presidente Electo de la Asociación Latinoamericana de Farmacología (ALF).

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

## *Proclamación del tratamiento del dolor y de la aplicación de los cuidados paliativos como derechos humanos*

FEDELAT

*Documento suscrito por las sociedades latinoamericanas dedicadas al estudio y tratamiento del dolor y cuidados paliativos. Ciudad de Panamá, 22 de mayo del 2008.*

*Conscientes* que durante el transcurso de sus vidas, infinidad de seres humanos sufren innecesariamente de enfermedades dolorosas, para las cuales existen alternativas de tratamiento con capacidad de minimizar o anular su sufrimiento.

*Profundamente consternados* por la falta de atención apropiada para el tratamiento de su dolor y para el resto de las condiciones físicas, psíquicas y sociales a infinidad de seres humanos y a sus dolientes familiares durante el proceso de morir.

*Alarmados* de que múltiples estados no han estudiado debidamente, ni definido objetivamente el dolor crónico como un problema apremiante de salud pública.

*Profundamente preocupados* porque en múltiples estados muchos seres humanos y sus dolientes familiares son parcial o totalmente abandonados durante el proceso de morir.

*Lamentando* que los cuidados paliativos al final de la vida no hayan aún alcanzado la disponibilidad universal que ameritan como elementos indispensables en el proceso de morir con la dignidad que corresponde a todo ser humano.

*Convencidos* de que todos los seres humanos nacen iguales en dignidad y derechos y sin distinción de ninguna clase en particular como raza, color u origen tienen el derecho de vivir y morir con dignidad,

*Reafirmando* nuestra fe en los derechos humanos y en los principios de dignidad y valor de la persona humana así como en la justicia social proclamada en la Declaración Universal de los Derechos Humanos, los Convenios Internacionales sobre Derechos Humanos, la constitución de la Organización Mundial de la Salud y muchas más organizaciones concernientes.

*Conscientes* de las contribuciones que los avances en la ciencia y la tecnología han brindado a la humanidad, a fin de hacer posible que los seres humanos puedan vivir y morir con dignidad.

*Deseosos* de promover los derechos humanos de toda la humanidad y de eliminar los obstáculos para su máxima realización.

*Reconociendo* que muchos de los recursos actualmente disponibles para aportar al progreso social y el respeto a la dignidad humana son dedicados a la guerra y a la destrucción.

*Persuadidos* de que a través de la colaboración de los estados firmantes de la Organización de las Naciones Unidas, es posible enaltecer los más sacrosantos principios de la dignidad humana y luchar para que no se dediquen los recursos de la humanidad a la destrucción y la guerra, sino más bien a la protección de esos principios.

*Conocedores* del solemne compromiso de los miembros de las Naciones Unidas de tomar acción conjunta y separada a fin de promover los más altos estándares de vida y de protección y enaltecimiento de la dignidad humana,

*Notando* que el Derecho al Tratamiento del Dolor y a los Cuidados Paliativos se encuentran implícitos dentro de múltiples otros pronunciamientos y derechos promulgados por diferentes cuerpos y organismos de las Naciones Unidas, como en la Declaración Universal de los Derechos Humanos, la Carta de los Derechos de los Niños, los Derechos de la Mujer y muchos otros Derechos proclamados, así como en la constitución de la Organización Mundial de la Salud y en el comentario 14 del Convenio Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales.

*Afirmando enfáticamente* la importancia y trascendencia que la proclamación individual y explícita de estos derechos por sí mismos tienen para lograr la relevancia que ameritan a fin de proteger debidamente la dignidad humana.

*Recordando* que el 21 de agosto del 2001, se envió una Iniciativa al Secretario General de las Naciones Unidas, Honorable Kofi Annan en la cual se solicitaba que el Tratamiento del Dolor y los Cuidados Paliativos fueran reconocidos como Derechos Humanos Fundamentales e inalienables,

*Notando con satisfacción* que esos conceptos nacidos en tierras indígenas de América Latina y esta iniciativa también latinoamericana ante las Naciones Unidas fueron inmediatamente respaldados por todas y cada una de las asociaciones latinoamericanas dedicadas al tratamiento del dolor y a la aplicación de cuidados paliativos, e inmediatamente después por organizaciones europeas y norteamericanas como la World Society of Pain Clinicians (WSPC), la American Society of Anesthesiologists (ASA) el World Institute of Pain (WIP) y decenas de miles de seres humanos alrededor del mundo, así como finalmente, en el año 2004 por la International Association for the Study of Pain (IASP) y posteriormente a ello por escritos de algunos de sus miembros publicados en la literatura mundial, podemos expresar que existe un consenso universal hacia su final proclamación por la única organización con jurisdicción reconocida en Derechos Humanos, la Organización de las Naciones Unidas.

*Afirmando* que el 1 de febrero del 2008 se envió nuevamente la Iniciativa al Secretario General de las Naciones Unidas, Honorable Ban Ki-moon, haciendo atención a su llamado de “dignidad y justicia para todos” y a la Alta Comisionada para los Derechos Humanos, Honorable Louise Arbour, en la cual se solicitaba que en ocasión del 60 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos, el día 10 de diciembre del 2008, solemnemente se proclame por los dignatarios pertinentes de las Naciones Unidas el apoyo al principio que contempla que el Tratamiento del Dolor y la provisión de los Cuidados Paliativos, a todos los miembros de la familia humana, sean reconocidos como derechos fundamentales e inalienables.

*Teniendo en consideración*, que una vez estos aspectos fundamentales para la preservación de la dignidad humana sean reconocidos por si mismos como Derechos Humanos, se harán viables los mecanismos para su aplicabilidad, de tal forma que los elementos de justicia y dignidad que ellos promueven, alcancen con mayor facilidad a toda la humanidad.

*Solemnemente reafirmamos* nuestra convicción en la necesidad que estos aspectos, con profundas implicaciones para la debida protección de la dignidad humana, sean pronta y debidamente reconocidos y proclamados por las autoridades de la Organización de las Naciones Unidas como Derechos Humanos, fundamentales e inalienables:

#### **Artículo 1**

Las asociaciones miembros de la Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor (FEDELAT), sus ramas dedicadas a los Cuidados Paliativos y la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, llevarán a cabo una campaña de promoción de estos aspectos entre todos sus miembros, en cada uno de sus países, solicitando simultáneamente que con ocasión del 60° aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos, el día 10 de diciembre del 2008, solemnemente se proclame por los dignatarios de las Naciones Unidas el apoyo al principio que contempla que el Tratamiento del Dolor y la Provisión de los Cuidados Paliativos a todos los miembros de la familia humana, sean reconocidos como derechos humanos fundamentales e inalienables.

#### **Artículo 2**

La FEDELAT, sus ramas dedicadas a los Cuidados Paliativos y la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, publicarán en todos los medios a su disposición esta proclamación y llevarán a cabo una campaña de promoción de estos aspectos entre todos sus miembros en cada uno de sus países.

#### **Artículo 3**

La FEDELAT, sus ramas dedicadas a los Cuidados Paliativos y la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, publicarán esta proclamación en todos los medios de difusión a su alcance y disposición y solicitarán a las asociaciones hermanas

(WIP, WSPC, ALCP, EFIC, IASP y cualquiera otra) a fin de que lo hagan en sus respectivos medios de comunicación.

#### **Artículo 4**

La FEDELAT y la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, traducirán esta proclamación a los idiomas inglés, francés y chino a fin de que ampliar su accesibilidad.

#### **Artículo 5**

Las Asociaciones firmantes y la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, harán los trámites pertinentes a su alcance con las autoridades sanitarias, políticas y diplomáticas de sus diferentes países a fin de que esta proclamación sea debidamente endosada y pueda finalmente alcanzar sus más preciados objetivos.

#### **Artículo 6**

La directiva de la FEDELAT en coordinación con la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, enviará una copia de esta declaración, adherida a una solicitud de endoso, a los dirigentes de los países miembros de la comunidad de las Naciones Unidas.

#### **Artículo 7**

La directiva de la FEDELAT en coordinación con la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, enviará una copia de esta declaración adherida a una solicitud de endoso a todos las asociaciones e individuos a su alcance alrededor del mundo, con interés en esta humanitaria tarea.

#### **Artículo 8**

La directiva de la FEDELAT en coordinación con la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, enviará una copia de esta declaración adherida a una solicitud de endoso y de promoción a todos los miembros de los diversos organismos de las Naciones Unidas que tienen que ver con la discusión, proclamación e implementación de los Derechos Humanos.

#### **Artículo 9**

La directiva de la FEDELAT en coordinación con la Fundación para el Tratamiento del Dolor como un Derecho Humano, enviará una copia de esta Declaración y una solicitud de endoso a los principales líderes religiosos del mundo, así como a figuras de renombre artístico, político o de cualquier índole a su alcance que puedan colaborar en la promoción y logro de los objetivos de esta humanitaria empresa.

**Firmado solemnemente** el 22 de mayo del 2008 en la Ciudad de Panamá por los representantes de los 19 capítulos de la Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor (FEDELAT): Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay, Venezuela y testigos presentes.

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

## *Proclamation of pain treatment and the application of palliative care as human rights*

FEDELAT

*Latin American Societies dedicated to the Study and Treatment of Pain and Palliative Care gathered in the City of Panama,*

*Aware that, during the course of their lives a vast amount of human beings unnecessarily suffer pain conditions for which there are viable treatment alternatives and for which capability exists to reduce or eliminate suffering,*

*Deeply concerned with the lack of appropriate attention to pain treatment and its relation to other physical, psychic and social conditions to a vast amount of human beings and their mourning families during the process of dying,*

*Alarmed that many nations around the world have not properly studied nor objectively defined chronic pain as an urgent public health problem,*

*Profoundly worried that in many nations around the world many human beings and their mourning families are partially or completely abandoned during the process of dying,*

*Lamenting that the end of life palliative care has not yet achieved universal availability which merit as indispensable elements in the process of dying with the dignity which corresponds to all human beings,*

*Convinced that all humans are born equal in dignity and rights without distinction of any sort (including ethnicity, color or origin) have the right to live and die with dignity,*

*Ratifying our beliefs in Human Rights and in the principles of dignity and value of the human person as well as social justice as proclaimed in the Universal Declaration of Human Rights, International Agreements on Human Rights, the constitution of the World Health Organization and other related organizations,*

*Aware that contributions to the advancements in science and technology make possible for human beings to live and die with dignity,*

*Wishful of promoting human rights of all humanity and of eliminating obstacles for their maximum fulfillment,*

*Recognizing* that many resources currently available for providing to social progress and respect to human dignity are dedicated to war and destruction,

*Persuaded* that by means of collaboration of the signing states of the United Nations Organization it is possible to extol the most sacrosanct principles of human dignity and to struggle against diverting human resources for destruction and war and instead forward the protection of these principles.

*Knowing* of the solemn compromise of the Members of the United Nations in taking joint and separate action in order to promote the highest standards of life as well as protection and extolment of human dignity,

*Noting* that the Right to Pain Treatment and to Palliative Care are implicit inside multiple other pronouncements and rights promulgated by different bodies and organisms of the United Nations, as in the Universal Declaration of Human Rights itself, the Letter for Children's Rights, Women's Rights and many other Rights proclaimed, as well as in the constitution of the World Health Organization and in Comment 14 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights.

*Emphatically affirming* the importance and transcendence that the individual and explicit proclamation of these rights have by themselves to attain the relevance merited in order to appropriately protect human dignity,

*Remembering* that on August 21, 2001 an Initiative was sent to the Secretary General of the United Nations, Hon. Kofi Annan in which it was asked that the Treatment of Pain and Palliative Care be considered as a fundamental and inalienable Human Right,

*Noting with satisfaction* that these concepts -born in indigenous Latin American soil- and this Latin American initiative before the United Nations were immediately supported by each and every one of the Latin American Associations dedicated to the treatment of pain and the application of palliative care, and immediately afterwards by European and American organizations such as the World Society of Pain Clinicians, the American Society of Anesthesiologists, the World Institute of Pain and tens of thousands of human beings around the world, as well as finally in the year 2004, by the International Association for the Study of Pain and afterwards, by means of writings from some of their Members published in world literature, we can express that there is a Universal Consensus for its final proclamation by the only organization with recognized jurisdiction in Human Rights, the United Nations Organization,

*Attesting* that on February 1, 2008 the Initiative was again sent to the Secretary General of the United Nations, Hon. Ban Ki-Moon, drawing attention to his call of "dignity and justice for all" and to the High Commissioner for Human Rights, Hon. Louise Arbour, in which it was asked that on the 60<sup>th</sup> Anniversary of the Universal Declaration of Human Rights on December 10, 2008 be it solemnly proclaimed by the dignataries pertinent to the United Nations the support to the Principle which contemplates that the Treatment of Pain and the Provision

of Palliative Care to all members of a human family be recognized as a fundamental and inalienable right.

*Taking into consideration* that once these fundamental aspects for the preservation of human dignity are recognized as Human Rights, mechanisms for their applicability will become available in such a way that the elements of justice and dignity that they promote will reach all of humanity with more readiness,

*We solemnly pledge* our conviction of the necessity that these aspects with deep implications for adequate protection of human dignity be quickly and properly recognized and proclaimed by Authorities from the United Nations Organization as fundamental and inalienable Human Rights:

#### **Article 1**

The member associations of the Latin American Federation for the Study of Pain, their branches dedicated to Palliative Care and the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will conduct a promotional campaign of these aspects amongst all members in each of their respective countries, simultaneously requesting that on December 10, 2008, on behalf of the 60<sup>th</sup> Anniversary of the Universal Declaration of Human Rights be it solemnly proclaimed by pertinent dignitaries from the United Nations the support to the Principle which contemplates that the treatment of pain and the provision of palliative care to all members of the human family be recognized as fundamental and inalienable human rights.

#### **Article 2**

The member associations of the Latin American Federation for the Study of Pain, their branches dedicated to Palliative Care and the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will publish in all media in its reach this Proclamation and will conduct a promotional campaign of these aspects among all members in every country.

#### **Article 3**

The Latin American Association for the Study of Pain (FEDELAT), their branches dedicated to Palliative Care and the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will publish this Proclamation in all public media in its reach and disposition and will request its related Associations (WIP, SPC, ALCP, EFIC, IASP and others) to collaborate in their respective communication channels.

#### **Article 4**

The Latin American Association for the Study of Pain, their branches dedicated to Palliative Care and the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will translate this Proclamation into English, French, and Chinese in order to increase accessibility.

**Article 5**

The signing Associations and the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will conduct the necessary formalities in its reach to adhere Sanitary, Political and Diplomatic Authorities in their respective countries as means to gain the needed recognition and to allow this proclamation to achieve its most cherished goals.

**Article 6**

The Directorate of the Latin American Federation for the Study of Pain, in accordance with the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will send a copy of this Declaration annexed to an agreement petition for the Representatives of the nation members of the United Nations Community.

**Article 7**

The Directorate of the Latin American Federation of Associations for the Study of Pain, in accordance with the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will send a copy of this Declaration annexed to an agreement petition to all Associations worldwide and individuals in its reach with interest in this humanitarian endeavor.

**Article 8**

The Directorate of The Latin American Federation of Associations for the Study of Pain, in agreement with the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will send a copy of this Declaration annexed to an agreement petition and request for promotion to all members of the diverse organisms of the United Nations which have a relation with the discussion, proclamation, and implementation of Human Rights.

**Article 9**

The Directorate of the Latin American Federation of Associations for the Study of Pain, in agreement with the Foundation for the Treatment of Pain as a Human Right, will send a copy of this Declaration and an agreement petition to the main religious leaders of the world as well as persons of renown artistic, political or international recognition in its reach who may collaborate in the promotion and achievement of the objectives of this humanitarian endeavor.

*Solemnly signed on May 22, 2008 in the City of Panama by Representatives of the 19 Chapters of the Latin American Federation of Associations for the Study of Pain (FEDELAT): Argentina, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Peru, Puerto Rico, Dominican Republic, Uruguay, Venezuela and present witnesses.*

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

## *Descripción de la disponibilidad de opioides en América Latina*

Pain & Policy Studies Group. University of Wisconsin. WHO Collaborating Center.

---



---

### *Description of opioid availability in Latin America*

#### SUMMARY

The Pain & Policy Studies Group (PPSG) offers data and data sources on opioids consumption in Latin America. This document presents data from the International Narcotics Control Board referred mainly to year 2006. The purpose is to report the opioid consumption (milligrams/capita) in several Latin American countries. It is presented the data on the consumption of morphine in the world and in Latin America. Also is included a list of bibliographic sources and specialized resources on opioids availability and accesibility. To understand more about the situation of essential drugs for pain relief in your respective country, PPSG collects and analyzes information on policies, administration and availability of opioid analgesics in the form of a "Country Profile" which is available on [www.painpolicy.wisc.edu/internat/countryprofiles.htm](http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/countryprofiles.htm).

**Key words:** Latin America. Opioid consumption. Morphine.

#### RESUMEN

Para el Pain & Policy Studies Group (PPSG) es motivante proveer esta serie de datos y fuentes. Se presentan datos provenientes de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) para el año 2006. El propósito es informar sobre estadísticas del consumo de opioides (miligramos por capita) en varios países Latinoamericanos. Se aportan datos del consumo de morfina en

el mundo y en Latinoamericana. También se incluye un listado de fuentes bibliográficas y de recursos especializados sobre la disponibilidad de opioides. Para comprender más acerca de la situación medicamentos esenciales para el alivio del dolor en sus respectivos países, PPSG reúne y analiza información básica sobre política, administración y disponibilidad de analgésicos opioides en forma de un "Perfil por País" que está disponible en [www.painpolicy.wisc.edu/internat/countryprofiles.htm](http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/countryprofiles.htm).

**Palabras clave:** América Latina. Consumo de opioides. Morfina.

#### I. RECURSOS ESPECIALIZADOS SOBRE LA DISPONIBILIDAD DE OPIOIDES

PPSG Country Profiles (Opioid trends, contact information for national competent authorities, useful links, etc.)  
<http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/countryprofiles.htm>

Cuestionario sobre las barreras que afectan el acceso a opioides  
<http://www.painmanagementtoolkit.org/pmtk/main?p=home.endusers.policy.boat>

A model for improving access to opioids: The Latin American experience  
*Innovations in End-of-Life Care*. January-February 2003, Vol. 5, No. 1

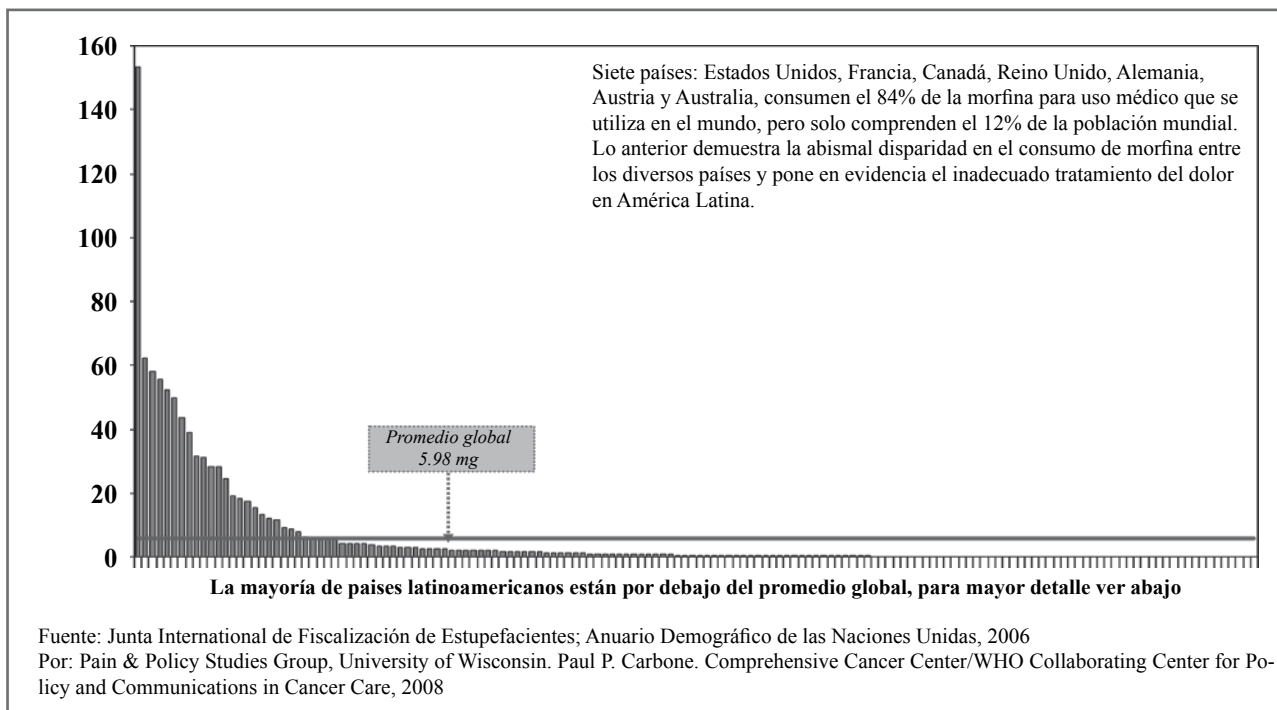
- a) De Lima L. Opioid availability in Latin America as a global problem: A new strategy with regional and national effects. *Innovations in End-of-Life Care*. 2003;5(1).  
<http://www2.edc.org/lastacts/archives/archivesJan03/editorial.asp>

<b>AMERICA LATINA: CONSUMO DE ALGUNOS ANALGÉSICOS OPIOIDES, 2006</b>				
<i>(mg/capita)</i>				
	<b>FENTANILO</b>	<b>MORFINA</b>	<b>OXICODONA</b>	<b>MEPERIDINA</b>
Promedio global	0.2191	5.9847	9.5553	2.9498
Promedio regional (LAC)	0.0108	0.8723	0.1553	1.2468
Argentina	0.0105	0.6576	0.2982	0.2735
Belice	---	---	---	---
Bolivia	---	---	---	---
Brasil	0.0477	3.5188	0.0812	2.6088
Chile	0.0241	3.6228	0.0616	0.4874
Colombia	0.0136	1.0943	0.5943	---
Costa Rica	0.0112	2.8367	---	0.4779
Cuba	0.0219	1.3595	---	---
Dominica	0.0002	0.0500	---	3.6200
Ecuador	0.0091	0.2302	0.1065	---
El Salvador	0.0070	0.0627	0.2448	1.5063
Guatemala	0.0019	0.2713	0.0406	0.4538
Guyana	---	0.1486	---	5.3543
Haití	0.0001	0.0194	---	0.1198
Honduras	---	---	---	---
México	0.0045	0.2799	0.0128	---
Nicaragua	0.0053	0.6124	---	---
Panamá	0.0186	0.4394	---	0.9688
Paraguay	0.0027	0.0847	---	0.0017
Perú	---	---	---	---
República Dominicana	0.0018	0.5729	0.0916	0.0916
Suriname	0.0039	0.6240	---	0.2440
Trinidad y Tabago	---	---	---	---
Uruguay	---	---	---	---
Venezuela	0.0098	0.0891	0.0211	---

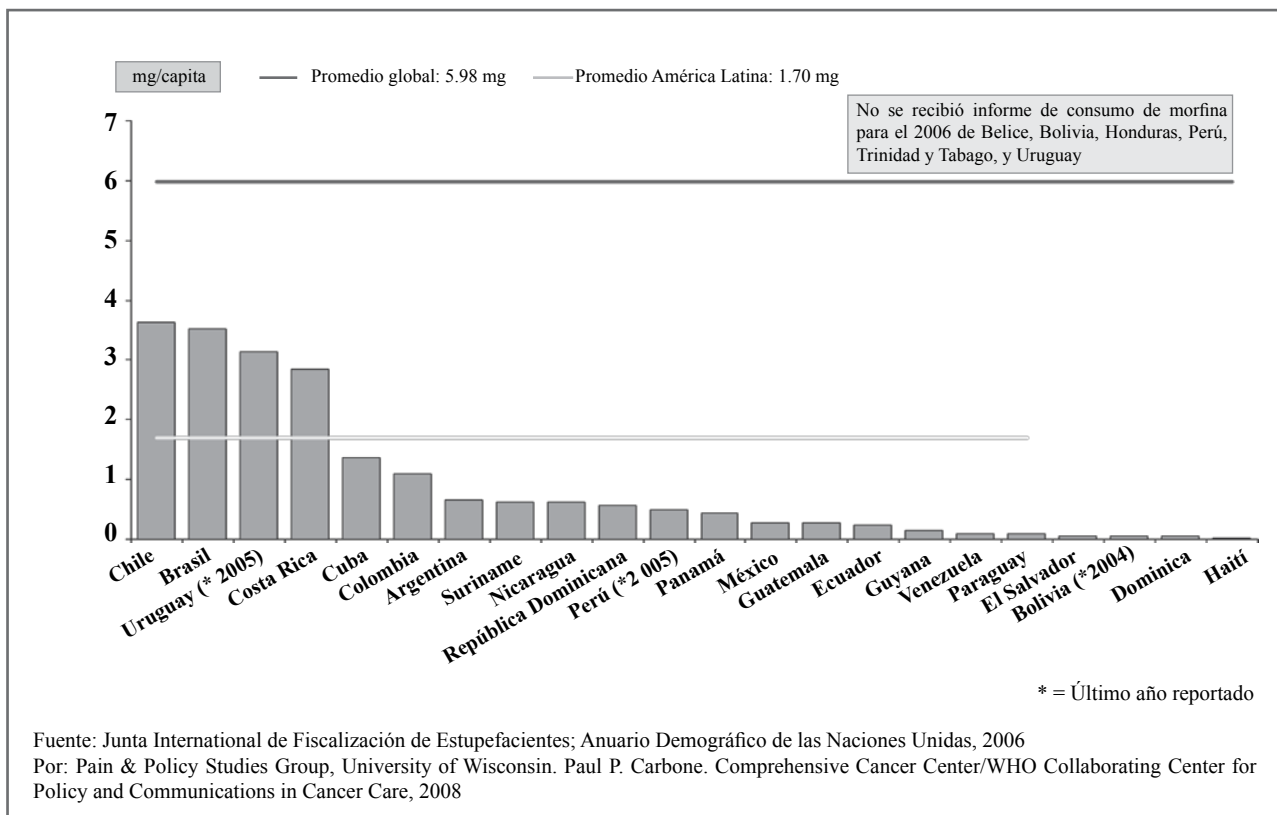
“---“ = No se recibió informe de consumo de morfina para el 2006

Fuente: Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes

### Consumo global de morfina per capita, 2006



### Consumo de morfina en América Latina, 2006



- b) Joranson DE. Improving availability of opioid pain medications: Testing the principle of balance in Latin America. *Innovations in End-of-Life Care*. 2003; 5(1). <http://www2.edc.org/lastacts/archives/archivesJan03/featureinn.asp>
- c) Chirolla MC. Relieving pain and suffering in Colombia: One regulator's journey. *Innovations in End-of-Life Care*. 2003;5(1). <http://www2.edc.org/lastacts/archives/archivesJan03/reflections.asp>
1. Joranson DE, Ryan KM. Ensuring opioid availability: Methods and resources. *J Pain Symptom Manage*. 2007; 33(5):527-532.
  2. Mosoiu D, Ryan KM, Joranson DE, Garthwaite JP. Reforming drug control policy for palliative care in Romania. *Lancet*. 2006; 367(9528):2110-2117. <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/06lancet/lancet06.pdf>.
  3. Joranson DE, Rajagopal MR, Gilson AM. Improving access to opioid analgesics for palliative care in India. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 24(2):152-159. <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/02jpsm3/index.htm>.
  4. Rajagopal MR, Joranson DE, Gilson AM. Medical use, misuse, and diversion of opioids in India. *Lancet*. 2001; 358(9276):139-143. <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/01lancet/contents.htm>.
  5. Blengini C, Joranson DE, Ryan KM. Italy reforms national policy for cancer pain relief and opioids. *Eur J Cancer Care*. 2003; 12(1):28-34. <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/03ejcc/index.htm>.
  6. Colleau SM. Nuevas pautas de la OMS adoptadas por el simposio de Quito. *Cancer Pain Release*. 2001;14(1). [http://www.medsch.wisc.edu/WHOcan-cerpain/eng/14\\_1/14\\_1.html](http://www.medsch.wisc.edu/WHOcan-cerpain/eng/14_1/14_1.html)
  7. De Lima L, Bruera E, Joranson DE, et al. Opioid availability in Latin America: the Santo Domingo Report - progress since the Declaration of Florianapolis. *J Pain Symptom Manage*. 1997; 13(4):213-219. <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/97jpsmo.htm>.
  8. Joranson DE, De Lima L. Análisis preliminar de la legislación mexicana en relación a los principios internacionales de disponibilidad de opioides. University of Wisconsin Pain & Policy Studies Group/WHO Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care; Madison, Wisconsin, USA. 1996 (Monograph).
  9. Joranson DE, De Lima L. Análisis preliminar de la legislación colombiana en relación a los principios internacionales de disponibilidad de opioides. University of Wisconsin Pain & Policy Studies Group/WHO Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care; Madison, Wisconsin, USA. 1996 (Monograph).
  10. Joranson DE, Nischik JA, Gilson AM, Nelson JM, Maurer MA. Consumo de analgésicos opioides en el mundo y la región andina. University of Wisconsin Pain & Policy Studies Group/WHO Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care; Madison, Wisconsin, USA. Preparado para: Taller de Reguladores: Asegurando Disponibilidad de Analgésicos Opioides para Cuidados Paliativos; Quito, Ecuador; 3 - 5 Diciembre de 2000 (Monograph). <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/monograp/Quito.pdf>.
  11. Selva C. International control of opioids for medical use. *Eur J Palliat Care*. 1997; 4(6):194-198. <http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/selva.htm>.
  12. BBC Mundo. "Urge" mejorar cuidados paliativos. 8 de Octubre de 2007 [http://news.bbc.co.uk/hi/spanish/science/newsid\\_7033000/7033457.stm](http://news.bbc.co.uk/hi/spanish/science/newsid_7033000/7033457.stm)
  13. Pain & Policy Studies Group. Descripción de la disponibilidad de opioides en América Latina. University of Wisconsin Pain & Policy Studies Group/WHO Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care; Madison, Wisconsin, USA. Preparado para el III Congreso de la Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos, IX Curso Latinoamericano de Medicina y Cuidados Paliativos. Isla Margarita, Venezuela; Marzo 22-25 de 2006 (Monograph). <http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/monograp/venezuela06.pdf>.
- II. Recursos de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE)**
1. Previsiones de las necesidades mundiales para 2007 - Estadísticas de 2005. [http://www.incb.org/incb/en/narcotic\\_drugs\\_2006.html](http://www.incb.org/incb/en/narcotic_drugs_2006.html)

2. Directrices internacionales para la elaboración de reglamentaciones nacionales relativas a los viajeros que están bajo tratamiento con sustancias sometidas a fiscalización internacional. [http://www.incb.org/incb/es/guidelines\\_travellers.html](http://www.incb.org/incb/es/guidelines_travellers.html)
  3. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. Material de capacitación. [http://www.incb.org/incb/es/narcotic\\_drugs.html](http://www.incb.org/incb/es/narcotic_drugs.html)
  4. Estado de las previsiones 2006. [http://www.incb.org/incb/es/narcotic\\_drugs\\_estimates.html](http://www.incb.org/incb/es/narcotic_drugs_estimates.html)
  5. Convenio sobre sustancias sicotrópicas De 1971. [http://www.unodc.org/pdf/convention\\_1971\\_es.pdf](http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_es.pdf)
  6. Directrices para las autoridades nacionales competentes. [http://www.incb.org/incb/es/narcotic\\_drugs.html](http://www.incb.org/incb/es/narcotic_drugs.html)
  7. Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 1999. Alivio del dolor y el sufrimiento. [http://www.incb.org/pdf/s/ar/1999/incb\\_report\\_1999\\_1\\_es.pdf](http://www.incb.org/pdf/s/ar/1999/incb_report_1999_1_es.pdf)
  8. Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes Correspondiente a 1996. El uso indebido de drogas y el sistema de justicia penal. [http://www.incb.org/incb/es/annual\\_report\\_1996\\_chapter1.html#I](http://www.incb.org/incb/es/annual_report_1996_chapter1.html#I)
- III. Recursos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**
1. Pan American Health Organization. Taller de reguladores: asegurando disponibilidad de analgésicos opioides para cuidados paliativos. Pan American Health Organization; Washington, DC. Summary of opioid availability workshop held in Quito, Ecuador; 3-5 December 2000.
  2. Organización Mundial de la Salud. Alivio del dolor en el cáncer con una guía sobre la disponibilidad de opioides. 2a ed. Ginebra, Suiza: OMS;1996. [http://www.who.int/ncd/cancer/publications/books/cancer\\_pain\\_relief.html](http://www.who.int/ncd/cancer/publications/books/cancer_pain_relief.html)
  3. Organización Mundial de la Salud. Logrando equilibrio en las políticas nacionales de fiscalización de opioides 2000. <http://www.paho.org/Spanish/HSP/HSE/opioides-esp.pdf>
  4. World Health Assembly. Cancer prevention and control. Resolution EB114.R2. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004. [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB114/B114\\_R2-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB114/B114_R2-en.pdf).
  5. United Nations Economic and Social Council. Treatment of pain using opioid analgesics; resolution 2005-25. Report on the forty-eighth session of the Commission on Narcotic Drugs E/2005/28; 19 March 2004 and 7-11 March 2005; issued 22 July 2005. <http://www.un.org/docs/ecosoc/documents/2005/resolutions/Resolution%202005-25.pdf>.
  6. Medicamentos esenciales - Lista modelo de la OMS. 15a edición (marzo de 2007). <http://www.who.int/medicines/publications/SpanishEML15.pdf>

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

# *Analgesia y riesgo cardiovascular global: estrategias para reducir la probabilidad de efectos indeseables y eventos letales*

H Villarroel

---

---

## ABSTRACT

**Introduction.** Currently there is insufficient awareness that the use of some analgesics could cause cardiovascular and renal undesirable effects, some of them potentially fatal.

**Aim.** Review cardiovascular, renal and endocrine side effects and events, produced by different anti-inflammatory drugs and analgesics. Describe traditional and emerging cardiovascular risk factors to be considered when prescribing analgesics. Propose an easy and operative algorithm to detect overall risk linked to the analgesics use, useful at any level of patients care.

**Methods.** A search of relevant articles in PubMed was conducted using as keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, glucocorticoids, analgesia. Each term was followed by “cardiovascular effects” and “cardiovascular events”. The limits of search were: published during the past 10 years, research in humans, adults of both genders, aged 18 or over. Selected types of articles were: clinical trials, meta-analysis, randomized-controlled clinical trials and reviews. Cardiovascular risk calculators, e.g. PROCAM, American Heart Association and NHANES I, were also consulted.

**Results.** The non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 selective or not, cause at the medium or long-term - and by various mechanisms - vascular haemodynamic

effects on heart and kidney; increasing the absolute risk for cardiovascular events. This risk appears to be dependent on the dose, time of drug exposure, presence or absence of antiplatelet effects and the clinical condition of patients (in particular the overall cardiovascular risk). The traditional risk factors, the evidence demonstrated in INTERHEART and the tracking cohort of NHANES I, provide a solid base to support the diagnosis of cardiovascular risk in a particular patient. It is proposed a simple algorithm to detect renal and cardiovascular risk, based on these criteria.

**Conclusion.** When prescribing analgesics, especially for prolonged periods, it is mandatory to conduct a methodic study to look for the patient’s overall cardiovascular risk and to select the drug or drug combination or procedure that generates the least possible risk.

**Keywords:** Analgesics. Cardiovascular risk. Dextropropoxyphene. NSAIDs. Opioids

## RESUMEN

**Introducción.** Aún no hay suficiente conciencia que el uso de algunos analgésicos podría causar efectos cardiovasculares y renales indeseables, algunos de ellos potencialmente mortales.

**Objetivos.** Revisar los *efectos y eventos* cardiovasculares, renales y endocrinos producidos por los diferentes fármacos analgésicos y antiinflamatorios. Describir los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes que deben considerarse al prescribir analgésicos.

Proponer un algoritmo de detección global de riesgo, que sea operativo en cualquier nivel de atención para valorar pacientes que requieran de analgésicos.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda de artículos relevantes en PubMed, con las palabras clave *non-steroidal antiinflammatory drugs, cox-2 selective inhibitors, glucocorticoids, analgesia*; a cada término se le adscribió “*cardiovascular effects*” y “*cardiovascular events*”. Los límites de la búsqueda incluyeron: publicación durante los últimos 10 años, investigación en humanos, adultos de ambos géneros, mayores de 18 años. Los tipos de artículos debían ser ensayos clínicos, metaanálisis, estudios clínicos controlados-aleatorizados y revisiones. Se consultaron además las calculadoras de riesgo de Framingham, PROCAM, American Heart Association y del seguimiento de NHANES I.

**Resultados.** Los antiinflamatorios no esteroidales, selectivos o no para la COX-2, causan, a mediano y largo plazo —y por diversos mecanismos— *efectos* farmacodinámicos cardíacos, vasculares-hemodinámicos y renales; estos efectos aumentan el riesgo absoluto para *eventos* cardiovasculares. Dicho riesgo parece depender de la dosis, tiempo de exposición al analgésico, presencia o ausencia de efectos antiplaquetarios y la condición clínica de los pacientes (en especial su riesgo cardiovascular global). Los factores de riesgo tradicionales y la evidencia demostrada en INTERHEART y en la cohorte de seguimiento de NHANES I proporcionan bases sólidas para fundamentar el diagnóstico de riesgo cardiovascular en un paciente determinado. Se propone un algoritmo sencillo para detección del riesgo cardiovascular y renal, basado en los criterios anteriormente expuestos.

**Conclusión.** Al prescribir analgésicos, en especial por períodos prolongados, se debe estudiar metódicamente el riesgo cardiovascular global del paciente y seleccionar el fármaco, combinación de fármacos o procedimiento(s) que genere el menor impacto posible sobre dicho riesgo.

**Palabras clave:** *Analgésicos. Antiinflamatorios. Dextropropoxifeno. Opioides. Riesgo cardiovascular.*

## INTRODUCCIÓN

El manejo del dolor es prioritario en medicina y los analgésicos son el grupo de medicamentos de mayor uso, bien sean prescritos o autoformulados. Sin embargo, la mayoría de analgésicos producen efectos indeseables sobre el tracto gastrointestinal, endotelio vascular, corazón o riñones y el potencial para producir eventos cardiovasculares apenas empezó a debatirse en la última década. El uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), tanto no selectivos como selectivos para la ciclooxigenasa-2 (coxibs), en patologías dolorosas de alta prevalencia se asocia con incremento del riesgo de eventos trombóticos<sup>1-9</sup>. Aunque el aumento del riesgo absoluto es modesto, el tiempo de exposición multiplicado por el gran número de personas que consume AINEs y coxibs de manera regular (pacientes-año) genera miles de eventos nuevos por año. Si se trata de pacientes con alto riesgo coronario o lesión estructural cardiocirculatoria o renal, el impacto del riesgo absoluto es superior<sup>10</sup>. Por ende, detectar esta población especialmente vulnerable es un elemento a considerar antes de prescribir analgésicos.

## OBJETIVOS

Revisar efectos y eventos cardiovasculares, renales y endocrinos generados por los analgésicos y antiinflamatorios.

Describir los factores tradicionales de riesgo cardiovascular y los riesgos emergentes que deben considerarse antes de prescribir analgésicos.

Proponer un algoritmo operativo de detección del riesgo cardiovascular para valorar pacientes que requieran analgésicos.

## MÉTODOS

Para esta revisión se realizaron búsquedas de artículos relevantes en PubMed, usando como palabras clave: *non-steroidal antiinflammatory drugs, COX-2 selective inhibitors, glucocorticoids, analgesia*; a cada término se le adscribió “*cardiovascular effects*” y “*cardiovascular events*”. Los límites de búsqueda incluyeron: publicación durante los últimos 10 años, investigación en humanos, adultos de ambos géneros, mayores de 18 años. Los tipos

de artículos a revisar fueron: ensayos clínicos, metaanálisis, estudios clínicos controlados-aleatorizados y revisiones. Se consultaron también las calculadoras de riesgo de Framingham, PROCAM, American Heart Association y de seguimiento del NHANES I.

## DEFINIENDO RIESGO CARDIOVASCULAR

El concepto de “factor de riesgo” nace de estudios epidemiológicos como el Framingham Heart Study<sup>11</sup> y el PROCAM<sup>12</sup>. Los resultados del INTERHEART<sup>13</sup> y del subestudio en países hispanoparlantes<sup>14</sup> confirmó que los “factores tradicionales” de riesgo de infarto miocárdico son los mismos para todas las razas. Valorar los llamados “factores emergentes” de riesgo p.e. proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR hs), hiperhomocisteinemia y los marcadores de lesión como hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, marcador de lesión renal mínima<sup>15</sup>; alteraciones en la relación íntima / media vascular<sup>16</sup> y cuantificación de calcio coronario<sup>17</sup>, permiten afinar la precisión predictiva, pues aún en ausencia de factores tradicionales sigue habiendo eventos debidos al “riesgo residual”. A mayor cantidad de factores de riesgo o marcadores de lesión, mayor será el riesgo de eventos, en relación logarítmica mas que lineal<sup>11,12</sup>.

**Tabla 1. Lista de los principales factores mayores de riesgo y marcadores de lesión respaldados con evidencia contundente**

No modificables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Género masculino</li> <li>• Consanguíneos con muerte cardiaca antes de los 55 años</li> </ul>
Modificables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Obesidad central</li> <li>• Estrés psicosocial crónico</li> <li>• Sedentarismo</li> </ul>
Marcadores de lesión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrofia ventricular izquierda</li> <li>• Microalbuminuria</li> <li>• PCR-hs elevada</li> <li>• Relación anormal íntima/media vascular</li> <li>• Calcio coronario elevado</li> </ul>

## CATEGORÍAS DE ANALGÉSICOS Y SUS EFECTOS SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR Y EL RIÑÓN

Se clasifican los analgésicos en las siguientes categorías:

- Analgésicos no opioides
  - Analgésicos antitérmicos
  - Antiinflamatorios no esteroidales
    - No selectivos (AINEs)
    - COX-2 selectivos (coxibs)
- Opioides
- Glucocorticoides
- Anestésicos locales
- Adyuvantes (coanalgésicos)
  - Anticonvulsivantes
  - Antidepresivos

Los anticonvulsivantes, antidepresivos y psicofármacos no serán contemplados en la presente revisión.

### ANALGÉSICOS ANTITÉRMICOS

No se ha reportado exceso de riesgo de eventos cardiovasculares con el uso crónico de paracetamol o dipirona (metamizol), aunque sí hepatotoxicidad y agranulocitosis<sup>18</sup>, respectivamente. La dipirona puede provocar hipotensión cuando se administra por vía intravenosa, pero la gran mayoría de pacientes puede tolerar la infusión de 2.5 g durante 15 minutos sin sufrir efectos hemodinámicos<sup>19,20</sup>. El paracetamol parenteral es por lo general bien tolerado<sup>19,20</sup>.

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINEs)

Los efectos de los AINEs se basan en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), que tiene varias isoformas, las más estudiadas son la COX-1 única presente en las plaquetas, es principalmente constitutiva en endotelio y riñón e inducible por inflamación y la COX-2 principalmente inducible por inflamación y transformación celular, es constitutiva en el cerebro y en la corteza renal. La COX-2 también se regula por factores hemodinámicos: a la alza en hiperreninemia; a la baja por angiotensina II y esteroides<sup>21-23</sup>.

Hay tres tipos de inhibidores de la COX:

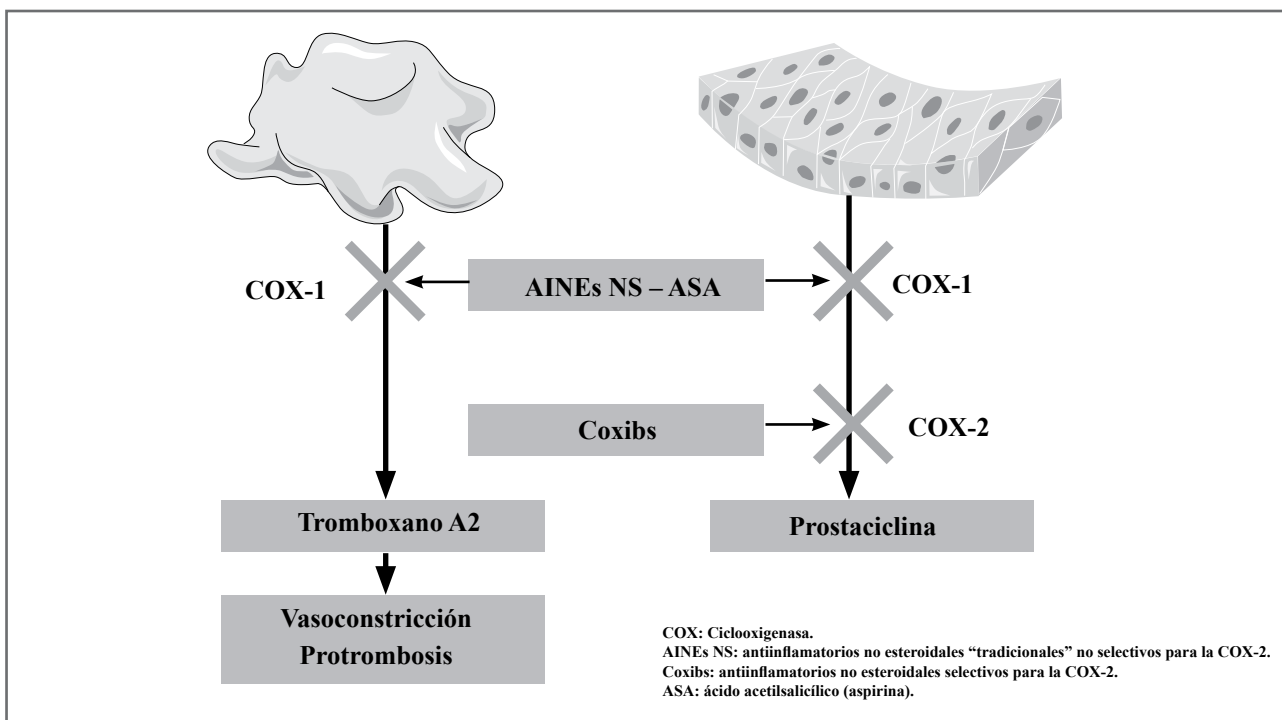
- *Aspirina*: acetila irreversiblemente la COX plaquetaria, con efecto antitrombótico y cardioprotector al inhibir la síntesis del tromboxano A2 (TXA2).
- *AINEs inespecíficos*: inhiben de modo no selectivo ambas isoformas.
- *Coxibs*: inhiben preferentemente la COX-2. Si no se inhibe concomitantemente la COX-1, el exceso relativo de TXA2 asociado con el déficit de prostaciclina (PGI) y de PGE conlleva vasoconstricción sostenida y protrombosis (ver Figura 1).

Aunque la inhibición preferente de la COX-1 plaquetaria y de la mucosa gástrica se asocia con efectos lesivos gastrointestinales y sangrado, los efectos plaquetarios podrían mitigar el riesgo cardiovascular de la profunda inhibición de PGI COX-2 dependiente<sup>24</sup>. Esto no tendría repercusión respecto al balance hemostático o a la preservación de la reserva vasodilatadora en voluntarios sanos<sup>25,26</sup>, pero en hipertensos o en pacientes con ateros-

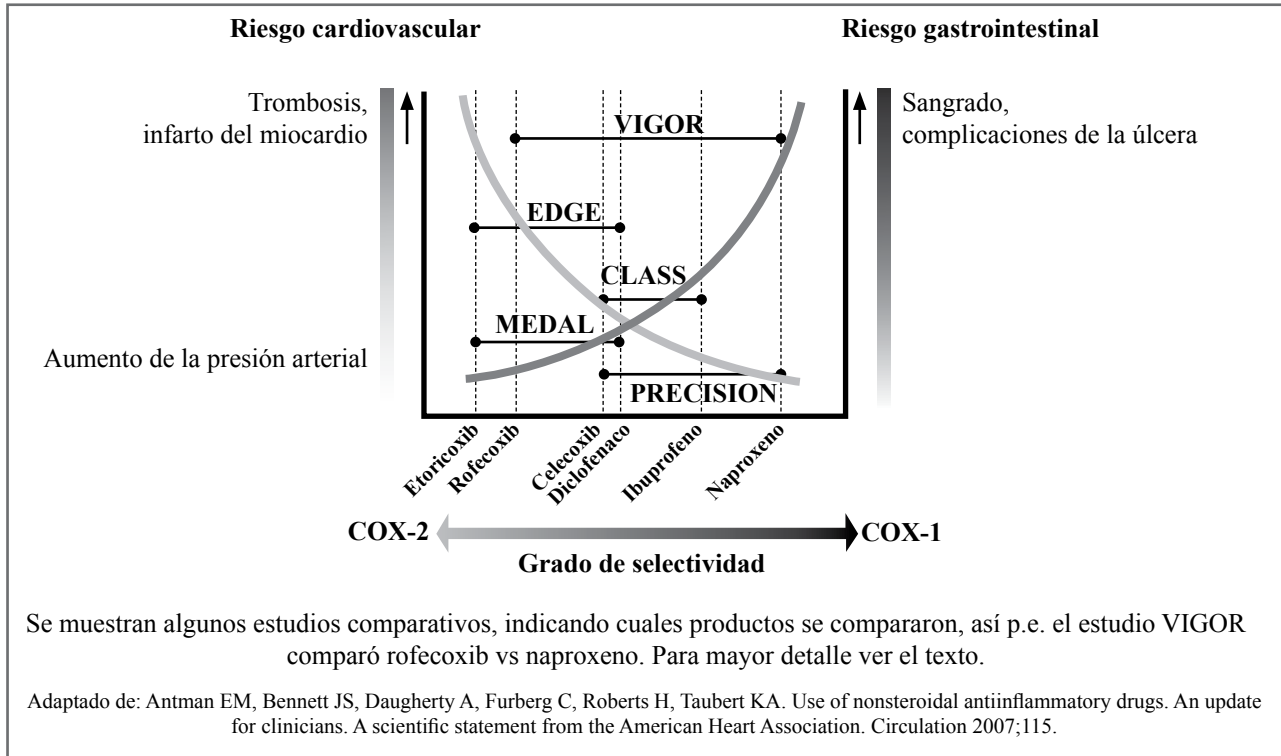
clerosis o nefropatía de base, cuando la fisiología renal depende mucho de la producción local de prostaglandinas, puede generarse vasoconstricción, retención hidrosalina, edema, resistencia a los diuréticos, hiperkalemia e insuficiencia renal<sup>27,28</sup>.

En pacientes con artritis reumatoide (AR) el riesgo cardiovascular está elevado, probablemente por inflamación y disfunción endotelial crónica<sup>29</sup>. La terapia con AINEs o coxibs reduce la PCR, pero esto no lleva a mejoría de la función endotelial en AR<sup>29</sup>, pero hay un reporte que concluye lo opuesto en pacientes con cardiopatía isquémica estable<sup>30</sup>. En hipertensos crónicos controlados, tratados con inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina (ECA), los AINEs y coxibs incrementan la presión arterial, lo que depende mucho de la vida media del medicamento y de la frecuencia de administración, pues el aumento de presión coincide con los valores plasmáticos pico de los fármacos<sup>31</sup>. En pacientes con alto riesgo, como los estudiados en CRESCENT, todos hipertensos

**Figura 1. Acción sobre plaquetas y endotelio vascular de los antiinflamatorios no esteroidales, selectivos o no selectivos para la COX-2. Se plantea el desbalance entre tromboxano y prostaciclina como mecanismo hipertensivo y protrombótico**



**Figura 2. Riesgo gastrointestinal y cardiovascular en función de la selectividad comparativa de los AINEs y coxibs**



y diabéticos afectos de osteoartritis (OA), cualquier antiinflamatorio generó algún grado de desestabilización, aunque rofecoxib resultó más lesivo a las 12 semanas que celecoxib y naproxeno<sup>32</sup>.

En cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares mayores, es necesario volver la mirada a los estudios controlados y aleatorizados y en segunda instancia a los metaanálisis y estudios de postmarketing. El tema de la seguridad del uso crónico de los AINEs pasó a primer plano apenas se hizo público el estudio VIGOR<sup>33</sup>, conducido en más de 8,000 pacientes con AR, mayores de 50 años que no tomaban aspirina. El grupo tratado con 50 mg diarios de rofecoxib mostró aumento significativo de riesgo absoluto y relativo de infarto miocárdico, versus naproxeno en dosis de 500 mg bid (17 casos/2315 pacientes-años rofecoxib, 4 casos/2316 pacientes-años para naproxeno), eso sin considerar tres casos adicionales de infarto detectados pocas semanas después del cierre del estudio y que no se documentaron en el reporte final<sup>34,35</sup>. En APPROVe<sup>36</sup>, otro

estudio con rofecoxib, se pretendía reducir la incidencia de pólipos colorrectales, pero un incremento significativo de episodios trombóticos y de insuficiencia cardiaca y edema pulmonar llevó a la suspensión prematura del estudio y a la salida del rofecoxib del mercado en el año 2004. Ese mismo año, Jüni et al publicaron un metaanálisis reportando un riesgo relativo de infarto con rofecoxib de 2.24 versus cualquier comparador<sup>37</sup>. Zhang et al demostraron, en un metaanálisis de 114 estudios, un significativo aumento del riesgo de edema periférico, hipertensión, nefropatía y arritmias con rofecoxib versus cualquier otro comparador<sup>38</sup>.

Respecto al celecoxib, en pacientes con AR y OA, los resultados del CLASS no demostraron aumento del riesgo de eventos trombóticos versus ibuprofeno y diclofenaco, pero es de anotar que se permitió el uso de aspirina<sup>39</sup>. El programa MEDAL, que comparó etoricoxib en dosis diferentes (60 y 90 mg) versus diclofenaco, en el mismo tipo de pacientes, llegó a las mismas conclusiones<sup>40</sup>. Sin

embargo está claramente demostrado que ibuprofén<sup>2</sup>, diclofenaco<sup>2,7</sup> y celecoxib<sup>7,8</sup> aumentan el riesgo de infarto miocárdico y que naproxeno, un comparador mucho más exigente, parece tener efecto protector<sup>7</sup>. Un metaanálisis de 6 estudios de celecoxib, recientemente publicado, confirma que el riesgo de eventos depende del estatus del riesgo basal (RR de 4.0, riesgo bajo versus riesgo alto), del uso de dosis elevadas (800 mg/día, RR 3.1) y del uso de dosis diarias divididas (RR 1.8)<sup>41</sup>.

La selectividad del celecoxib y del diclofenaco, para la COX-2, no son tan diferentes, todo lo contrario a lo que ocurre entre rofecoxib y naproxeno (ver Fig. 2). Una conclusión definitiva podría alcanzarse con el estudio PRECISION, en que se compara la seguridad cardiovascular de celecoxib, ibuprofén y naproxeno, con seguimiento a 4 años<sup>42</sup>. Otro metaanálisis publicado en enero 2008, en pacientes con OA, comparó acetaminofén, AINEs y coxibs en cuanto a efectos gastrointestinales, cardiovasculares, renales y hepáticos. El riesgo de infarto miocárdico con coxibs era similar al de cualquier AINE (excepto naproxeno), el doble de riesgo versus placebo<sup>43</sup>. En el metaanálisis de Kearney<sup>2</sup> el riesgo absoluto de infarto fue de 4-5 casos adicionales por 1000 pacientes-año, alrededor del 0.5% anual. En ningún estudio o metaanálisis se ha encontrado exceso de accidentes cerebrovasculares trombóticos (ACVT) asociado con el uso de ningún tipo de AINE<sup>44</sup>.

Se ha sugerido el uso de inhibidores de la bomba de protones asociado con AINEs tradicionales para reducir la toxicidad gastrointestinal y de aspirina con coxibs para reducir el riesgo de infarto<sup>1</sup>, sin embargo la aspirina revierte el efecto protector gástrico de los coxibs<sup>45,46</sup> y el omeprazol no garantiza la ausencia de sangrado<sup>47</sup>.

En conclusión, si se va a usar cualquier tipo de AINE, selectivo o no, debe hacerse un balance del riesgo y del beneficio para cada paciente en particular.

## ANALGÉSICOS OPIOIDES

Esta familia de analgésicos viene ganando una popularidad lenta pero creciente, rompiendo mitos que los encasillaban casi únicamente en el manejo de dolor oncológico y el cuidado terminal. Esta mayor aceptación pro-

viene del hecho que no son organotóxicos, a diferencia de los AINEs. Son útiles en los pasos II y III de la escalera analgésica, en el manejo del dolor agudo y crónico, en el dolor neuropático y nociceptivo, y pueden ser administrados prácticamente por cualquier vía. Aparte de la meperidina y el dextropropoxifeno (los metabolitos de este último son acumulables y potencialmente generadores de arritmias letales)<sup>48</sup> no se ha descrito que generen riesgo de aterotrombosis, ni que afecten negativamente condiciones clínicas que *per se* generan riesgo.

El temor a la adicción y a la tolerancia, a menudo exagerado por mala interpretación de estos términos, es la principal barrera a superar para incrementar su uso<sup>48</sup>. La edad del paciente, el estado de la función renal y el uso concomitante de otros fármacos son las variables clínicas más importantes a considerar cuando se decide usar opioides<sup>49,50</sup>. Se ha descrito un síndrome serotoninérgico precipitado por uso concomitante de tramadol e inhibidores de la recaptación de serotonina. Se caracteriza por taquicardia, cambios bruscos de presión arterial, hipertermia, síntomas digestivos, neuromusculares y del sistema nervioso central y puede llevar a la muerte<sup>51</sup>.

Al usar opioides la regla de oro es hacer titulación de la dosis e identificar la toxicidad potencial asociada con la edad, falla renal o hepática y las interacciones medicamentosas. Educar al paciente sobre los efectos adversos más comunes ayuda a mejorar el cumplimiento terapéutico.

## GLUCOCORTICOIDES

En la presente revisión se hace énfasis en los efectos del uso sistémico de los glucocorticoides, a largo plazo y con indicación específica en el manejo de estados inflamatorios asociados con dolor. Ejemplo clásico de esta indicación es la AR. Es práctica común mantener estos tratamientos por períodos prolongados, en especial con prednisona, prednisolona y dexametasona. La suspensión de esteroides puede tomar meses, considerando la probabilidad de insuficiencia suprarrenal por cese abrupto o muy rápido del tratamiento. Los efectos adversos cardiovasculares son reversibles y dependientes de la dosis. La

retención hidrosalina —por efecto agonista mineralocorticoide— incrementa el volumen del líquido extracelular y la volemia (precarga). El aumento del contenido corporal total de sodio genera vasoconstricción periférica, elevando la presión arterial<sup>52,53</sup> y la postcarga; se ha descrito que la terapia esteroidea puede producir un incremento de hasta el 8,7% de casos nuevos de hipertensión entre usuarios<sup>54</sup>. Si el miocardio está debilitado por causas no inflamatorias, estos cambios pueden precipitar insuficiencia cardíaca, especialmente en adultos mayores. Sin embargo, hay reportes que sugieren un papel para la prednisona en pacientes con disfunción ventricular, por natriuresis compensatoria<sup>55</sup>. La prednisolona puede prevenir paroxismos de fibrilación atrial, lo cual es debido en parte al descenso de las concentraciones plasmáticas de PCR<sup>56</sup>, pero la alcalosis metabólica y la hipokalemia resultante generan, a su vez, riesgo de arritmias potencialmente peligrosas. Puede haber ganancia de peso por edema y mayor depósito de grasa con patrón central; si hay intolerancia a la glucosa se puede desencadenar diabetes, si hay diabetes, su control se dificulta.

Si se indican glucocorticoides, se recomiendan las siguientes medidas:

- Dietéticas: restricción de sodio, aumento de la ingesta de potasio.
- Si hay hipertensión (por lo general hiporreninémica) se debe tratar, de elección, con diuréticos y/o bloqueadores de canales de calcio.
- Puede ser necesario emplear antagonistas de receptores de aldosterona (p.e. espironolactona).

### ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales, usados sistémicamente o tópicamente, son pilar fundamental del manejo del dolor. Su empleo es amplio ya sea para infiltración, bloqueo, anestesia por tumescencia, manejo de dolor neuropático o el tratamiento de dolor postoperatorio con infusión intratecal o peridural. Los efectos adversos cardiovasculares de los anestésicos locales constituyen problema en caso de administración intravascular directa inadvertida, uso local sobre piel desnuda o si las dosis o concentraciones de los fármacos son in-

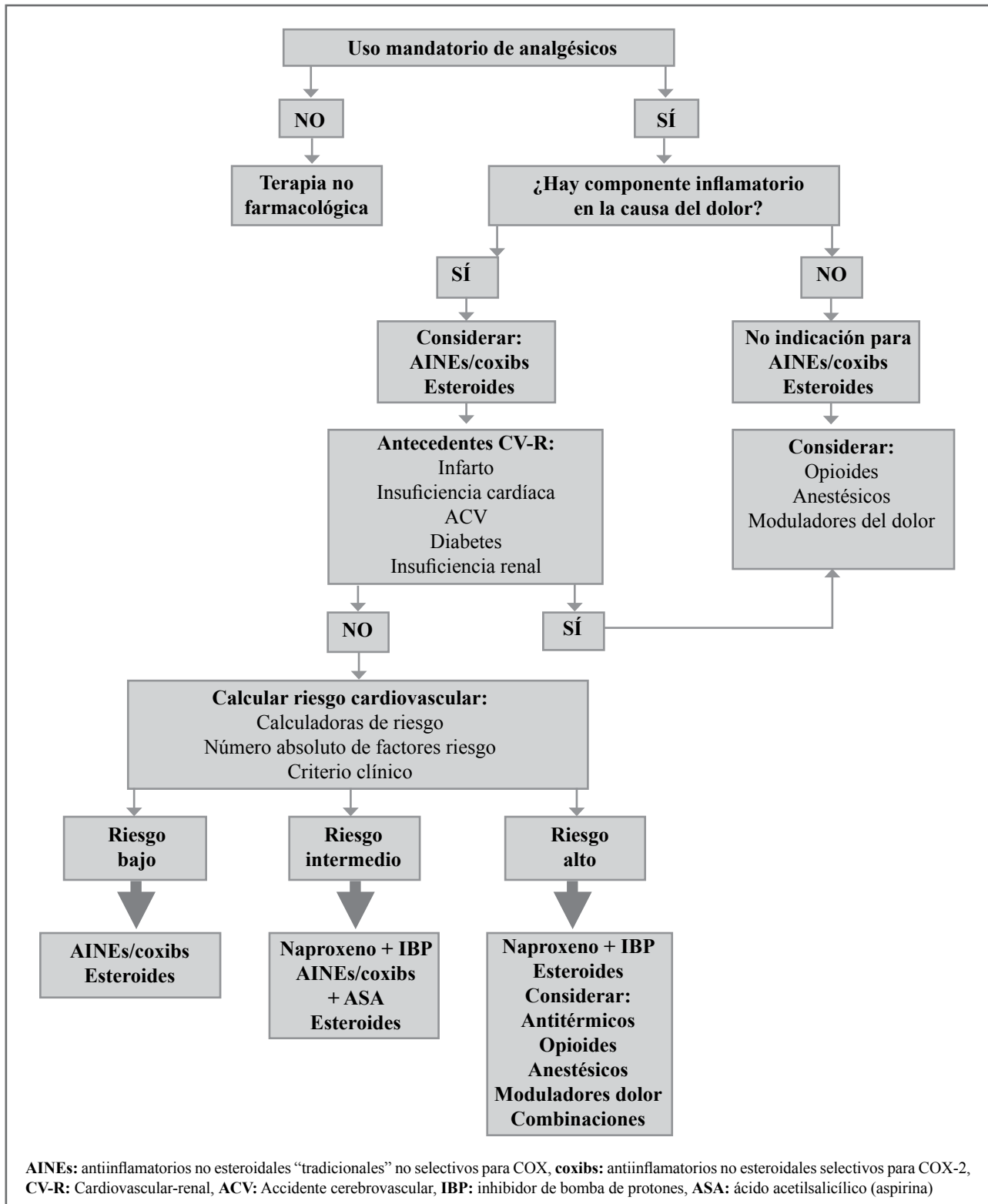
apropiadamente altas. Los anestésicos locales más frecuentemente empleados son lidocaína y bupivacaína, bloquean los canales rápidos de sodio y actúan como estabilizadores de la membrana celular. Aplicados por vía intravenosa tienen efecto inotrópico negativo y reducen el volumen sistólico y la fracción de eyección, lo que se compensa con taquicardia refleja, sin permitir la caída del gasto cardíaco<sup>57</sup>. La administración espinal se asocia frecuentemente con hipotensión y bradicardia<sup>58</sup>. Cuando se usan para infiltración, los anestésicos locales pueden provocar disminución de la presión arterial y presíncope, en estos casos se invoca un mecanismo vasovagal<sup>59,60</sup>. El uso tópico de lidocaína en forma de parches al 5% es particularmente seguro y bien tolerado, pues la cantidad de lidocaína que se absorbe es mínima.

### ALGORITMO PARA DETECCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CANDIDATO A TERAPIA CON ANALGÉSICOS

Se propone una secuencia de preguntas para garantizar una terapia más segura en el manejo del dolor (ver Figura 3).

1. ¿El dolor puede ser manejado sin fármacos? p.e. la terapia física proporciona analgesia adecuada en muchas instancias.
2. ¿Hay componente inflamatorio como causa del dolor? Con esta pregunta se busca justificar la necesidad de usar AINEs, coxibs o glucocorticoides.
3. ¿Hay historia de eventos cardiovasculares mayores (infarto, ACVT, insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus)? En estos casos el riesgo es alto y no se requiere emplear ninguna herramienta de cálculo de riesgo para decidir un manejo apropiado.
4. En ausencia de tales eventos, ¿tiene el paciente riesgo cardiovascular elevado? Para contestar esta pregunta se pueden tomar en cuenta las variables propuestas por Framingham o los criterios ampliados de la American Heart Association, que propone una calculadora en Internet en donde se consideran edad, sexo, tabaquismo, historia de enfermedad/muerte cardiovascular prematura en consanguíneos, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, glicemia, presión arterial, presencia de trata-

**Figura 3. Algoritmo para selección de analgésicos de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico del dolor y el riesgo cardiovascular del paciente**



**AINEs:** antiinflamatorios no esteroidales "tradicionales" no selectivos para COX, **coxibs:** antiinflamatorios no esteroidales selectivos para COX-2, **CV-R:** Cardiovascular-renal, **ACV:** Accidente cerebrovascular, **IBP:** inhibidor de bomba de protones, **ASA:** ácido acetilsalicílico (aspirina)

miento antihipertensivo y perfil lipídico. Una limitante es la necesidad de datos de laboratorio y la necesidad de conexión a Internet para usar las calculadoras. Otros factores o marcadores de riesgo son difíciles de valorar en el nivel primario de atención: microalbuminuria e hipertrofia ventricular izquierda, por ejemplo. Cifuentes y Piedrahita, con el apoyo del Colegio Panamericano de Endotelio<sup>61</sup>, propusieron una calculadora de riesgo basada en Framingham (disponible en impreso, archivo ejecutable o en Internet). Lo novedoso de esta propuesta radica en que a la vez que se determina el riesgo, se proponen modalidades de analgesia. Si no es posible trabajar con calculadoras o no se dispone de datos de laboratorio al momento de prescribir (como a menudo ocurre en el nivel primario), se sugiere considerar la propuesta de Gaziano et al, quienes basándose en la evidencia del seguimiento de pacientes de la encuesta NHANES I, sustituyeron los datos de lípidos por el valor de IMC y reprodujeron con exactitud la predictibilidad de riesgo<sup>62</sup>. Como en INTERHEART se destaca la superioridad del perímetro de cintura versus IMC<sup>13</sup> cabe especular si podría sustituir al peso y la talla para trabajar con más rapidez, menos recursos y, como mínimo, con similar precisión para valorar el riesgo individual.

Se propone, además del algoritmo, un instrumento de diagnóstico de riesgo (ver Anexo 1). Este instrumento se desarrolla en 3-4 minutos, requiriéndose tan solo de historia clínica, cinta métrica y tensiómetro. Nuestra propuesta se basa en el citado instrumento derivado de NHANES I.

Se diagnostica riesgo alto (>20% de riesgo de eventos a 5 años) si se documenta por lo menos uno de los siguientes criterios (ver Sección 1, Anexo 1):

1. Edad mayor de 65 años.
2. Enfermedad estructural cardiovascular o renal: infarto miocárdico, ACVT o insuficiencia cardiaca; insuficiencia renal crónica; o
3. Diabetes mellitus, como equivalente coronario.

En la Sección 2 se hace tamizaje adicional para aquellos pacientes sin respuestas positivas en la Sección 1. Se cuestiona edad mayor de 55 años, hipertensión arterial

sistólica, tabaquismo y obesidad (IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> o perímetro de cintura anormal —en hispanicos >90 cm en varones y en mujeres >80 cm— si no se dispone de báscula). Esto se basa en una aproximación práctica de las tablas integradas de riesgo derivadas del seguimiento de NHANES I<sup>62</sup>.

El riesgo intermedio (10%-20% a 5 años) se define como la presencia de 1 ó 2 de los factores de riesgo mayor previamente citados en la Sección 2.

El riesgo bajo (menor del 10% a 5 años) se asigna automáticamente a menores de 45 años, independientemente de factores concomitantes, y a personas que no tienen ningún factor de riesgo mayor de la Sección 2. Dependiendo del nivel de riesgo, se hará la selección de analgésicos, así:

**Riesgo alto:** evitar AINEs o coxibs, agregar aspirina. Si el empleo de AINEs es inevitable, se debe emplear la dosis más baja efectiva por el mínimo tiempo posible. Si no hay falla renal los opioides serán los medicamentos de primera línea. El uso de naproxeno es una alternativa, con gastroprotección, vigilando la presión arterial y los parámetros de función renal. El uso de glucocorticoides es factible. Combinaciones de analgésicos y moduladores de dolor son una opción válida.

**Riesgo intermedio:** debe usarse un antitérmico o un opioide como primera línea; si hay inflamación, AINEs y coxibs se usarán con la dosis efectiva más baja y por el período de tiempo más breve posible. Considerar las combinaciones de analgésicos o moduladores del dolor.

**Riesgo bajo:** cualquier tipo de analgésico puede ser adecuado.

## CONCLUSIONES

- Los antiinflamatorios no esteroideos, selectivos o no, causan a mediano y largo plazo efectos farmacodinámicos a nivel cardíaco, vascular-hemodinámico y renal; estos efectos producen aumento del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares.
- Dicho riesgo depende de la dosis, tiempo de exposición al AINE o coxib, presencia o ausencia de

## ANEXO 1

## Instrumento para detección del riesgo cardiovascular a 5 años

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ /

No.

Establecimiento: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: M \_\_\_\_ F \_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_ años

Perímetro de cintura: \_\_\_\_ cm. Valor normal: M: &lt;90, F: &lt;80

Peso: \_\_\_\_ kg

Talla: \_\_\_\_ m

Índice de masa corporal: \_\_\_\_ Valor normal: 20-25 kg/m<sup>2</sup>

PA sistólica: \_\_\_\_ mm Hg. Valor normal: &lt;140; prehipertensión &gt;130

PA diastólica: \_\_\_\_ mm Hg. Valor normal: &lt;90; prehipertensión &gt;85

## SECCIÓN 1: Tamizaje inicial de alto riesgo

## 1. Edad mayor de 65 años:

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ *Riesgo alto automático si respuesta es positiva*

## 2. Historia de infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o accidente cerebrovascular:

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Desconoce \_\_\_\_ *Riesgo alto automático si respuesta es positiva*

Detalle si es necesario: \_\_\_\_\_

## 3. Historia de diabetes mellitus:

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Desconoce \_\_\_\_ *Riesgo alto automático si respuesta es positiva*

## SECCIÓN 2: Solo si no hay respuestas positivas en la SECCIÓN 1

## 1. Edad mayor de 55 años:

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

## 2. Tabaquismo (cualquier consumo en el último año):

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

## 3. Obesidad (usar criterios de IMC y/o perímetro de cintura):

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

## 4. Hipertensión arterial sistólica (o uso de medicamentos antihipertensivos):

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

## NIVEL DE RIESGO CARDIOVASCULAR A 5 AÑOS:

**Riesgo bajo: Ninguna respuesta positiva****Riesgo intermedio: 1-2 respuestas positivas****Riesgo alto o muy alto: al menos tres respuestas positivas**

efectos antiplaquetarios y riesgo cardiovascular global de los pacientes.

- La evidencia demostrada en INTERHEART y en la cohorte de seguimiento de NHANES I proporcionan bases sólidas para fundamentar el diagnóstico de riesgo.
- Los opioides son más seguros, desde el punto de vista renal y cardiovascular, puesto que no son organotóxicos.
- El dextropropoxifeno es un medicamento en fase de retiro pues se asocia con elevada mortalidad por arritmias.
- Los efectos adversos cardiovasculares de los glucocorticoides son reversibles y dependientes de la dosis.
- Los efectos adversos cardiovasculares de los anestésicos locales constituyen problema en caso de administración intravascular directa inadvertida, uso local sobre piel desnuda o si las dosis son inapropiadamente altas.
- Se propone un algoritmo diseñado como una secuencia de preguntas antes de prescribir analgésicos.
- Este algoritmo pretende orientar y no sustituye al juicio clínico.
- Se debe diseñar un plan piloto para poner a prueba el algoritmo a gran escala y estudiar su impacto real en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115
2. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8
3. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Jul;16(7):762-72
4. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ et al; VICTOR Trial Group. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jul 26;357(4):360-9
5. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006 Mar;99(3):132-40
6. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007 Aug 3;8:73
7. Schneeweiss S, Solomon DH, Wang PS et al. Simultaneous assessment of short-term gastrointestinal benefits and cardiovascular risks of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an instrumental variable analysis. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3390-8
8. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ et al; APC and PreSAP Trial Investigators. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1028-35
9. Graham DJ, Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005 Feb 5-11;365(9458):475-81
10. Sørensen R, Abildstrom SZ, Torp-Pedersen C. Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in high doses increases mortality and risk of reinfarction in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs*. 2008 Jan-Feb;23(1):14-9
11. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy Det al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847
12. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-315

13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52
14. Lanas F, Avezum A, Bautista LE et al; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1067-74
15. Eastman RC, Keen H. The impact of cardiovascular disease on people with diabetes: the potential for prevention. *Lancet*. 1997 Jul;350 Suppl 1:SI29-32
16. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):457-63
17. Park R, Detrano R, Xiang M et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2073-7
18. Benseñor I. Dipyron and blood dyscrasia revisited: "non-evidence based medicine". *Sao Paulo Med J* Vol.123 No.3 May 2005.
19. Grundmann U, Wörnle C, Biedler A et al. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):217-22
20. Kampe S, Warm M, Landwehr S et al. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyron for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1949-54
21. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol*. 1997;24(suppl 49):15-19.
22. FitzGerald GA, Austin S, Egan K et al. Cyclo-oxygenase products and atherothrombosis. *Ann Med*. 2000;32(suppl 1):21-26.
23. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7563-7568.
24. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L et al. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007 Jan;82(1-4):85-94.
25. Tuleja E, Mejza F, Cmiel A, Szczeklik A. Effects of cyclooxygenase inhibitors on vasoactive prostanoids and thrombin generation at the site of microvascular injury in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jun 1;23(6):1111-5.
26. Moppett IK, Davies JA, Mahajan RP. Non-selective and cyclo-oxygenase-2-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs impair the hyperaemic response of skin to brief axillary artery occlusion. *Br J Anaesth*. 2003 Sep;91(3):353-6.
27. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med*. 1999;107:65S-70S.
28. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther*. 2000;7:63-74.
29. Wong M, Jiang BY, McNeill K et al. Effects of selective and non-selective cyclo-oxygenase inhibition on endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;36(4):265-9.
30. Bogaty P, Brophy JM, Noel M et al. Impact of prolonged cyclooxygenase-2 inhibition on inflammatory markers and endothelial function in patients with ischemic heart disease and raised C-reactive protein: a randomized placebo-controlled study. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):934-9.
31. Izhar M, Alausa T, Folker A et al. Effects of COX inhibition on blood pressure and kidney function in ACE inhibitor-treated blacks and hispanics. *Hypertension*. 2004 Mar;43(3):573-7.
32. Sowers JR, White WB, Pitt B et al; Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24;165(2):161-8. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2005 Mar 14;165(5):551.

33. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group *Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528.
34. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Bombardier et al., "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis," *N Engl J Med*. 2005 Dec 29; 353(26):2813-4.
35. Bombardier C, Laine L, Burgos-Vargas R et al. Response to expression of concern regarding VIGOR study. *N Engl J Med* 2006 Mar 16;354(11):1196-9.
36. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1092-102.
37. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004 Dec 4-10;364(9450):2021-9.
38. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006 Oct 4; 296(13):1619-32.
39. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
40. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.
41. Solomon SD, Wittes J, Finn PV et al. Cardiovascular Risk of Celecoxib in 6 Randomized Placebo-Controlled Trials. The Cross Trial Safety Analysis. *Circulation* 2008; 117:0000-0000.
42. PRECISION: Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen Or Naproxen. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346216>.
43. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Jan 3.

---

Hugo Villarroel Ábrego. Cardiólogo.

Correo electrónico: [h\\_villarroel@yahoo.com](mailto:h_villarroel@yahoo.com)

Dirección: Villavicencio Plaza, 3<sup>er</sup> Nivel, Centro de Clínicas Escalón, Paseo General Escalón y 99 Av. Norte, San Salvador, El Salvador, Centro América.

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

## *Tramadol en dolor pediátrico*

C. Kamel

---

---

### *Tramadol in pediatric pain*

#### ABSTRACT

In Latin America the availability of potent analgesic medications labeled for children is very limited, so a drug with different formulations, would enable proper dosing and be effective in relieving moderate to severe pain, is needed. Although tramadol has been used in Latin America for the pain practice in adults for more than 20 years, its use in some of our countries, is still limited to those over the age of 14. This review is focused on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tramadol in children and its use in the treatment of acute and chronic pain.

Tramadol seems a very promising central analgesic in pediatric pain treatment; its analgesic potency is intermediate between NSAIDs and strong opioids. Tramadol is available in various galenic forms such as ampoules, capsules, tablets, suppositories and drops making its use easier in children. Tramadol should be one of the options in the multimodal pain treatment approach in postoperative and chronic pain in children.

**Key words:** Pediatric pain. Opioids. Tramadol.

#### RESUMEN

En América Latina es muy limitada la disponibilidad y la accesibilidad de analgésicos potentes para el manejo

del dolor en pediatría, por lo que un fármaco seguro y eficaz con diferentes formulaciones, permitiría un mejor alivio del dolor de intensidad moderada-severa. Aunque el tramadol se ha utilizado en América Latina para la práctica del dolor en adultos durante más de 20 años, su uso en algunos de nuestros países, es todavía limitado a mayores de 14 años.

Esta revisión se centra en la farmacocinética y farmacodinámica de tramadol en niños y su utilización en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Tramadol luce como una alternativa prometedora para mejorar el alivio del dolor en población pediátrica. Su potencia analgésica es intermedia entre los AINEs y los opioides fuertes, está disponible en diferentes formas galénicas: soluciones para uso intravenoso, cápsulas, comprimidos, supositorios y gotas, esta variedad de presentaciones galénicas facilita su manejo. El tramadol es una opción a considerar en el tratamiento multimodal del dolor agudo y del dolor crónico en niños.

**Palabras clave:** Dolor en niños. Opioides. Tramadol.

---

---

#### INTRODUCCIÓN

En América Latina el uso de analgésicos opioides en pediatría es muy limitado por una serie de factores que son reseñados detalladamente en la sección editorial de esta revista (Granizo 2008) y en una revisión previa sobre el uso de tramadol en el posoperatorio en pediatría realizada en México (Hernandez 2006). Para ayudar a vencer la limitación relacionada con la disponibilidad y accesibilidad a los opioides en cuidado paliativo, se pu-

blicó recientemente el listado de medicamentos esenciales (De Lima 2007), dicha lista incluye al clorhidrato de tramadol, sustancia ya incluida previamente por la OMS como medicamento del paso II en la escalera analgésica (WHO 1986). Adicionalmente la American Heart Association incluyó en el 2007 al tramadol como primera línea de manejo en dolor osteomuscular (Antman 2007) y el grupo de dolor neuropático de la IASP lo recomienda como primera o segunda línea en el manejo del dolor neuropático (Dworkin 2007). Esta creciente popularidad del tramadol en diversas indicaciones y su disponibilidad en casi todos los listados nacionales de medicamentos básicos o esenciales en América Latina motivan esta revisión monográfica para determinar su potencial utilidad en pediatría.

## FARMACODINAMIA

Hace 30 años tuvo lugar la síntesis del tramadol, un analgésico de acción central, definido como “atípico” por sus características particulares, ya que ejerce una importante acción neuromoduladora sobre las vías descendentes del control del dolor y también tiene afinidad débil por los receptores opioides (Raffa 2001). Estos tres mecanismos, serotoninérgico, adrenérgico y opioide, contribuyen

sinérgicamente a su eficacia en el manejo del dolor nociceptivo y neuropático y a su perfil de seguridad.

Su potencia analgésica es 10 veces menor que la de morfina; así 100 mg de tramadol, son equipotentes con 10 mg de morfina y con 100 mg de meperidina (Grond 2004).

El tramadol es un analgésico central análogo de la codeína. Es una 4-fenil-piperidina sintética, se comercializa como una mezcla racémica de dos enantiómeros que ejercen acción a nivel espinal y supraespinal. Su potencia es media, con afinidad baja, pero selectiva, por los receptores  $\mu$  y con acción potenciadora de los mecanismos inhibitorios descendentes actuando a través del sistema monoaminérgico pues inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina (ver tabla 1). También actúa como regulador de los canales iónicos del potasio. Su metabolito activo conocido como M1 (o-desmetil tramadol) contribuye al efecto analgésico ya que tiene mayor afinidad por los receptores  $\mu$  que la sustancia madre. Los dos efectos farmacológicos: monoaminérgico y opioide, son complementarios y sinérgicos para el efecto analgésico, pero sin potenciación de los efectos adversos [Grond 2004]. Los efectos centrales del tramadol son parcialmente revertidos por la naloxona.

**Tabla 1. Afinidad comparativa por el receptor opioide y capacidad para inhibir la recaptación de monoaminas**

Fármacos	Afinidad por los receptores opioides			Inhibición de la recaptación	
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	Noradrenalina	Serotonina
Tramadol racémico	++	NA	NA	+++	+++
Tramadol dextro	++	NA	NA	++	+++
Tramadol levo	NA	NA	NA	+++	++
Metabolito M1	++++	ND	ND	ND	ND
Morfina	+++++	++++	+++	NA	NA
Codeína	++	+	+	NA	NA
Imipramina	++	NA	++	+++++	++++
Naloxona	-----	-	--	ND	ND

+, agonista, -, antagonista

Puntaje: NA, no activo, concentración activa >10  $\mu\text{mol/L}$ ; (+) 5-10  $\mu\text{mol/L}$ ; (++) 1-5  $\mu\text{mol/L}$ ; (+++) 0.1-1  $\mu\text{mol/L}$ ; (++++) 0.001-0.1  $\mu\text{mol/L}$ ; (+++++) 0.0001-0.001  $\mu\text{mol/L}$ ; ND, no hay datos.

**Impacto sobre la función respiratoria.** En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, realizado con niños de 2-10 años, con dolor postoperatorio luego de cirugía de hernia inguinal; se compararon los efectos sobre la función respiratoria del tramadol i.v. 1 ó 2 mg/kg vs. meperidina i.v. 1 mg/kg y vs. placebo. Cada grupo fue de 22 niños. La anestesia se indujo con halotano, óxido nitroso y oxígeno. Hubo diferencia estadísticamente significativa en la reducción máxima de la frecuencia respiratoria y en el incremento en los niveles máximos de dióxido de carbono espirado ( $\text{CO}_2$ ) en los grupos con meperidina y tramadol ( $p < 0.001$ ). Se presentaron 13 episodios de apnea (apnea  $>20$  segundos) en el grupo con meperidina, no hubo episodios de apnea en el grupo con tramadol (Ver Figura 1) (Bosenberg 1998).

**Identificación de la dosis.** Varios estudios han comprobado que la dosis efectiva en niños es de 1-2 mg/kg de tramadol. Uno de los ensayos pioneros fue un estudio aleatorio, doble ciego, liderado por Schaffer de la Clínica de Dolor de la Escuela Superior de Medicina de Hannover en Alemania, que comparó dos dosis de tramadol por

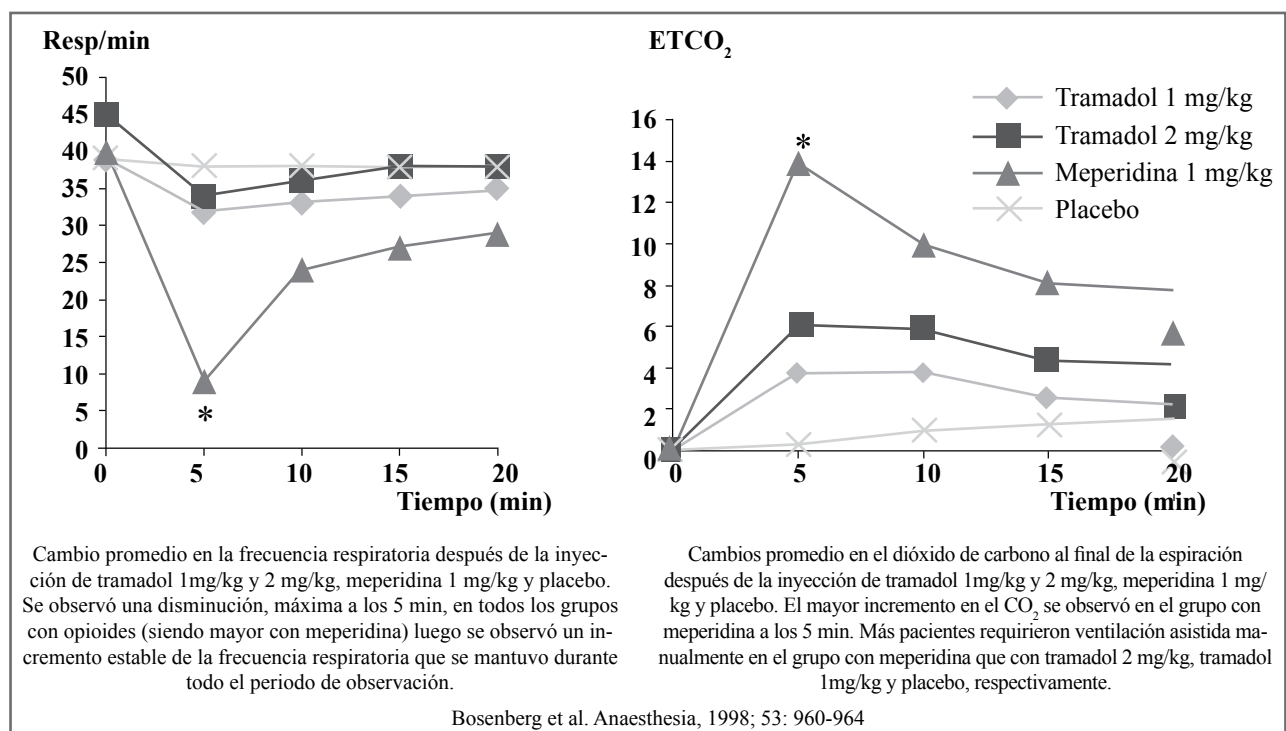
vía intravenosa (1 mg/kg vs. 2 mg/kg), en 40 niños de 2 a 7 años de edad y encontró que los mejores resultados analgésicos se lograron con la dosis de tramadol de 2 mg/kg. No se observaron efectos adversos hemodinámicos, ni respiratorios significativos, siendo los efectos colaterales más frecuentes fatiga, náusea y vómito (Schäffer 1986).

### FARMACOCINÉTICA DEL TRAMADOL EN PEDIATRÍA

En el Hospital Pediátrico Universitario Real de Liverpool, se evaluó la farmacocinética de tramadol en niños después de aplicación intravenosa o epidural. Después de administración parenteral, se observó que el tramadol se distribuye rápidamente, su tiempo de vida media fue de 6 h, lo cual sustenta una acción farmacológica suficientemente prolongada, sin riesgos de acumulación. El volumen de distribución fue de 3 L/kg y la depuración de 6 mL/kg/min (Murthy 2000).

Después de la administración oral de una dosis única, el tramadol se absorbe aproximadamente en un 90%, con un tiempo de absorción aproximado de 30 minutos, alcanzando una biodisponibilidad del 70%. En administración

**Figura 1. Ausencia de efectos respiratorios con tramadol en niños**



oral continua, la biodisponibilidad es mayor (cerca al 100%). Con administración rectal de supositorios, la biodisponibilidad es del 80% (Grond 2004).

La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas es muy baja (alrededor del 20%), lo cual minimiza el riesgo de interacciones con otros fármacos con afinidad proteica. El tramadol es metabolizado por desmetilación y conjugación. El tramadol y sus metabolitos son excretados por vía renal. A diferencia de la codeína, el tramadol no requiere metabolizarse a un fármaco activo para producir analgesia. Un estudio realizado en 100 niños con edad promedio de 4,5 años, demostró que este grupo etéreo tiene la capacidad de biotransformar el tramadol a su metabolito activo M1 (Garrido 2006).

En resumen, la farmacocinética del tramadol en pediatría se caracteriza por:

- absorción rápida y completa
- actividad farmacológica directa y a través del metabolito M1
- elevada biodisponibilidad (70%-100%)
- vida media prolongada (6 horas)
- excreción por vía renal
- amplia compatibilidad con otros fármacos.

## ESTUDIOS COMPARATIVOS EN DOLOR POSTOPERATORIO

### Tramadol vs. nalbufina vs. meperidina

En un ensayo clínico doble ciego, en el que participaron 60 niños de edad entre 1 y 9 años, con dolor postoperatorio por cirugía urológica, el 70% de los niños tratados con tramadol con dosis de 0.75 mg/kg - 1 mg/kg i.m, estuvieron libres de dolor en la primera hora luego de la aplicación de la dosis inicial. Estos resultados fueron comparables con los obtenidos con nalbufina (Schäffer 1989).

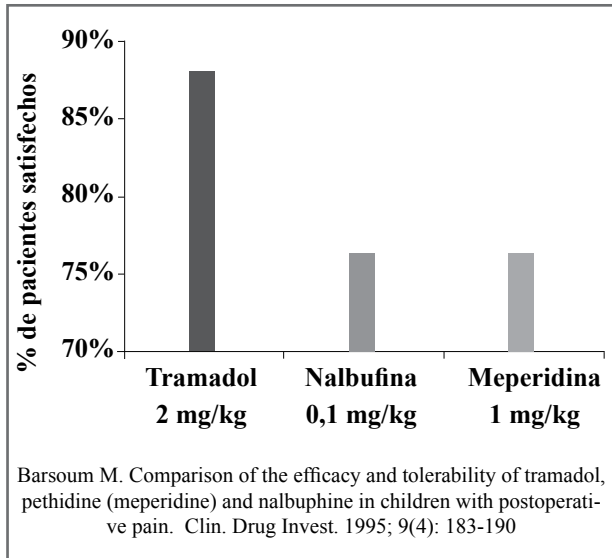
En el hospital Al Wasl en Dubai (Emiratos Árabes), se evaluó un grupo de 75 niños, con edad entre 2 y 12 años, con dolor postoperatorio de intensidad moderada a severa luego de cirugía abdominal. Se distribuyeron en 3 grupos de 25 niños cada uno, a los cuales se les administraron dosis únicas de: (a) tramadol 2 mg/kg, (b) meperidina 1 mg/kg y (c) nalbufina 0,1 mg/kg. Si en un lapso de 30 a 60 minutos, luego de la dosis inicial, el efecto analgésico no era suficiente se autorizaba el uso de un bolo adicional con la mitad de la dosis. Se logró alivio del dolor "excelente o muy bueno" en el 88% de los niños que recibieron tramadol 2 mg/kg, comparativamente con el 76% de pacientes que recibieron meperidina o nalbufina (Ver Figura 3). Así mismo,

**Figura 2. Datos farmacocinéticos después de inyección i.v. de varios analgésicos opioides**

Edad	CL (ml/kg/min)	Vss (l/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)
<b>Tramadol</b>			
2-8 años	10.3	2.15	3.01
adultos	6.31	2.7-4.1	5.1-5.9
<b>Morfina</b>			
1-6 años	6.2-56.2	1.1-3.8	0.8-1.2
adultos	12-34	1.1-2.1	3.0-5.0
<b>Meperidina</b>			
5.5 años	10.4	2.8	3.0
adultos	10.0-12.0	3.0-4.0	3.1-4.4
<b>Buprenorfina</b>			
5-8 años	60.0	3.2	1.0
adultos	13.0-19.0	1.0-3.0	2.0-3.0
<b>Fentanilo</b>			
1-6 años	11.5-12.8	1.4-3.1	2.4-4.1
adultos	12.0-15.0		3.6-4.4

Fuente: Habre W. Paediatric pain treatment-is further optimisation possible? Presented at 10th World Congress on Pain, San Diego. 17th August 2002

**Figura 3. Eficacia analgésica de tres opioides en dolor posoperatorio en pediatría**



el número de pacientes que requirió dosis subsiguientes de analgésico fue menor en el grupo con tramadol, comparativamente con los grupos con meperidina o nalbuphina (Barsoum 1995)

**Tramadol vs. meperidina vs. placebo**

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (Bosenberg 1998), se comparó tramadol i.v. 1 ó 2 mg/kg vs. meperidina i.v. 1 mg/kg vs. placebo, en niños

de 2-10 años de edad, con cirugía inguinal (22 niños por grupo). La proporción de pacientes que requirió analgesia adicional fue más alta en el grupo con placebo y más baja en el grupo con tramadol 2 mg/kg o con meperidina. Igualmente, el tiempo transcurrido hasta el primer requerimiento de analgesia, fue más largo en el grupo con tramadol 2 mg/kg. En este estudio, la meperidina y el tramadol demostraron ser equianalgésicos y la dosis de 2 mg/kg de tramadol, demostró ser más efectiva en términos de la duración de acción (Ver Figura 4). Así mismo, la recuperación postanestésica fue más rápida con tramadol.

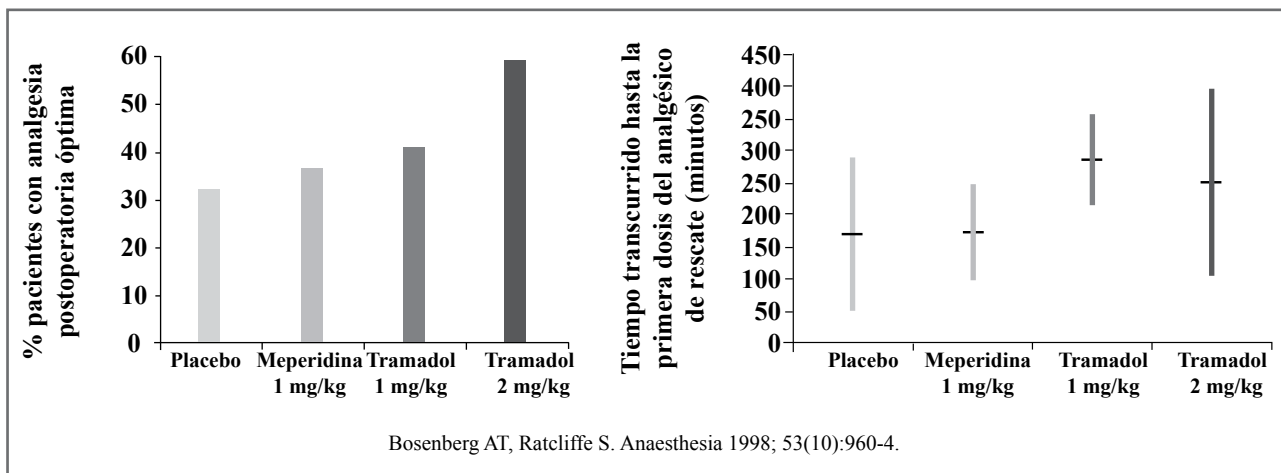
**Tramadol vs. AINEs**

En un estudio realizado en el Hospital Universitario Pediátrico Reina Fabiola en Bruselas, se evaluó la eficacia y la seguridad de tramadol en niños, se empleó una dosis de 2 mg/kg vs. diclofenaco 1 mg/kg, más propacetamol 30 mg/kg, en el manejo postoperatorio de la amigdalectomía. No se encontraron diferencias estadísticamente importantes entre los dos grupos en lo relativo a la eficacia analgésica, riesgo de sangrado o presencia de vómito (Menghini 1999).

**Tramadol oral en gotas vs. acetaminofén rectal en analgesia postoperatoria**

Con el objetivo de evaluar la calidad de la analgesia peri y postoperatoria con tramadol vs. propacetamol/acetaminofén, en 50 niños de 2-9 años de edad sometidos a

**Figura 4. Eficacia del tramadol en niños de 2 a 10 años como analgésico único en el postoperatorio de cirugía inguinal**



amigdalectomía, en el hospital Saint-Luc de Bruselas se hizo un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, utilizando una técnica anestésica estandarizada, en la que cada paciente recibió sufentanilo i.v. 0.25 µg/kg seguido de propacetamol i.v. 30 mg/kg o tramadol 3 mg/kg antes de la incisión. Como analgesia postoperatoria cada niño recibió tramadol gotas 2.5 mg/kg o acetaminofén en supositorio 15 mg/kg a las 6 y 12 horas del postoperatorio durante el primer día del postoperatorio y tres veces al día en los días 2º y 3º del postoperatorio. La intensidad del dolor se evaluó en el postoperatorio inmediato usando la escala de Ontario; posteriormente, en la clínica o en la casa se utilizó la escala numérica. La cantidad empleada de analgésico de rescate y los niveles de intensidad del dolor fueron significativamente menores en el grupo con tramadol. No se registraron efectos adversos serios con ninguno de los esquemas analgésicos (Pendeville 2000).

#### **Tramadol con bupivacaína, por vía caudal, en cirugía inguino-escrotal**

En 60 niños, con edades comprendidas entre 1 y 12 años, programados para cirugía inguino-escrotal, se evaluó la administración de tramadol con bupivacaína caudal vs. la administración de bupivacaína sola por la misma vía. A un grupo se le administró tramadol 2 mg/kg junto con bupivacaína al 0,25% (0,8 mL/kg) y al segundo grupo bupivacaína sola, con la misma dosis, por vía caudal, luego de inducción con anestesia general. Se evaluó el dolor postoperatorio mediante las escalas de Ocher y Cheops, así como la sedación con una escala de 5 puntos. Se administró analgesia suplementaria con supositorios de paracetamol e ibuprofeno en solución, controlando la saturación de O<sub>2</sub>, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y el bloqueo motor en todos los pacientes.

El grupo con tramadol más bupivacaína presentó un incremento significativo del período analgésico postoperatorio, la sedación fue similar en ambos grupos, al igual que la náusea y el vómito. No se presentaron otros efectos colaterales. La demanda de analgésicos fue mayor en el grupo que recibió bupivacaína sola. Los autores concluyen que el uso de tramadol con bupivacaína, por vía caudal, es seguro en niños e incrementa el período de analgesia postoperatoria (Khalid 2007).

#### **TRAMADOL EN ANALGESIA PREVENTIVA**

Tramadol intravenoso en bajas dosis (0.5 mg/kg - 1 mg/kg) produce analgesia preventiva suficiente para lograr alivio del dolor intraoperatorio (como suplemento del propofol) y para prevenir el dolor postoperatorio temprano (Ozkose 2000). Estos datos son consistentes con los de Van den Berg (1999) que también evaluó el empleo de tramadol como analgésico preventivo en niños sometidos a amigdalectomía. Bosenberg (1998) publicó un estudio con resultados similares en niños sometidos a cirugía inguinal que recibieron tramadol (1-2 mg/kg) antes de iniciar la cirugía.

Un estudio realizado en el Departamento de Anestesiología de la Universidad Cukurova de Turquía, comparó la calidad y la duración de la analgesia, los requerimientos perioperatorios de sevoflurano y la eficacia analgésica preventiva después de la aplicación de una dosis única, preoperatoria, por vía caudal, de morfina o tramadol, para el control del dolor postoperatorio en niños sometidos a herniorrafia inguinal. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos: (a) grupo con tramadol 2 mg/kg (grupo preventivo), (b) grupo con morfina 0,03 mg/kg (grupo preventivo) y (c) grupo control (grupo postincisional) con morfina 0,03 mg/kg al final de la cirugía (Ozcengiz 2000).

No se detectaron diferencias entre los tres grupos en lo referente a presión arterial, ni en la duración de la anestesia. El consumo de sevoflurano fue significativamente menor en los grupos con morfina y tramadol que en el grupo control. La calidad y duración del alivio del dolor postoperatorio no fue diferente en los tres grupos, tampoco se detectaron diferencias intergrupo en el postoperatorio con relación a los efectos adversos como náusea, vómito o complicaciones.

Los autores concluyeron que la aplicación caudal de tramadol (2 mg/kg) aporta una analgesia postoperatoria confiable, similar a la obtenida con morfina caudal (0,03 mg/kg) (Ver Figura 5). Se concluyó también que la aplicación caudal prequirúrgica de estos opioides reduce los requerimientos perioperatorios de sevoflurano y que la aplicación pre o postoperatoria de morfina caudal no genera diferencias en la calidad de la analgesia postoperatoria.

**Figura 5. Tramadol y morfina caudal: estudio comparativo en analgesia posoperatoria**

	<b>Tramadol 2 mg/kg n=38</b>	<b>Morfina 0.03 mg/kg n=40</b>
Escala objetiva de dolor*	0.68±1.74	0.77±1.9
Dosis suplementarias	3	3
Tiempo hasta la 1ª micción (min)	203±17	207±18
Náusea	5.2%	5%
Prurito	7.9%	7.5%

\*Escala objetiva de dolor: involucra cinco puntos cada uno de ellos medido con una escala ordinal de tres categorías (0, 1, y 2): llanto, movimiento, agitación, evaluación verbal, y aumento en la presión arterial sistólica. Un puntaje de dolor <5 fue considerado analgesia adecuada.

Fuente: Ozcengiz D. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth* 2000; Jul;11(4):459-64

## PERFIL DE SEGURIDAD DE TRAMADOL EN PEDIATRÍA

Con un estricto programa de farmacovigilancia conducido a lo largo de 30 años se ha demostrado que el tramadol produce significativamente menos estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia y dependencia física que dosis equianalgésicas de los opioides tradicionales. Una observación importante es que el riesgo de adicción en los pacientes con tratamiento prolongado es mínimo (Cicero 2005, Raffa 2008). Por este motivo, el tramadol no es un fármaco sujeto a controles fiscalizadores internacionales (WHO 2006).

La incidencia de efectos adversos con tramadol en población pediátrica es similar a la observada en adultos. A diferencia de los AINEs, el tramadol no inhibe a las prostaglandinas, lo que favorece su uso en pacientes con alteraciones renales, gastrointestinales, hematológicas o asma (Ratcliffe 1994).

La depresión respiratoria con tramadol es menos frecuente que con dosis equipotentes de morfina y que con el resto de los opioides (Langford 1998). Sin embargo, se puede presentar en niños con alteración renal, hepática

o con sobredosis, posiblemente por retención del metabolito activo (M1), por lo que en tales casos se aconseja ajustar la dosis (Barnung 1997). El estreñimiento presenta una incidencia mínima en pacientes tratados con tramadol (Ratcliffe 1994).

Los efectos secundarios que se han informado más frecuentemente en los ensayos clínicos y en los estudios de vigilancia postmercado, son: náusea (4%), vértigo (2%), somnolencia, cansancio, fatiga, sudoración, vómitos (1,3%), boca seca e hipotensión postural (Ratcliffe 1994).

Los efectos adversos que se presentan con la administración intravenosa, intramuscular y con PCA son comparables. Aunque el perfil cualitativo de seguridad con la administración oral es similar que con la administración parenteral, los efectos secundarios ocurren con menor frecuencia cuando se emplea la vía oral, sin embargo, mientras más alta la dosis diaria total, más frecuente es la aparición de los mismos (Cossmann 1995).

Recientemente se ha destacado la asociación entre el uso de analgésicos opioides y el riesgo de convulsiones. Para aclarar este punto, un estudio de casos y controles demostró que el riesgo de convulsiones idiopáticas es similar en el grupo con tramadol que en un grupo que no recibió el fármaco (Gasse 2000). No existe evidencia de que el tramadol pueda inducir, por sí mismo, convulsiones de este tipo. No obstante, se recomienda que los niños epilépticos sean monitorizados cuidadosamente.

El tramadol no debe administrarse con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), tampoco en casos de hipersensibilidad al fármaco o en casos de intoxicación accidental con alcohol, somníferos o psicofármacos. El tramadol se debe prescribir únicamente durante el tiempo y las dosis mínimas necesarias.

Al exceder las dosis recomendadas, la toxicidad se manifiesta por letargo, náusea, taquicardia, agitación, convulsiones, hipertensión y depresión respiratoria, sin ocasionar cardiotoxicidad relevante.

## INDICACIONES EN PEDIATRÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE EMPLEO

La evidencia publicada avala el uso de tramadol en dolor de intensidad moderada. Uso agudo: fracturas, trauma, quemaduras, dolor postoperatorio, dolor odontológico, intervenciones diagnósticas y terapéuticas dolorosas en gastroenterología, urología y otorrinolaringología. Uso en dolor crónico: dolor oncológico, neuropático y de origen osteomuscular (Bozkurt 2005).

El tramadol se puede administrar por vía oral, rectal, intravenosa, intratecal, caudal, subcutánea, intraarticular e intramuscular. En pacientes con dolor postoperatorio moderado a severo, el tramadol intravenoso o intramuscular es de potencia equivalente a la meperidina. La dosificación debe adaptarse de acuerdo con la intensidad del dolor y con la respuesta individual. Se recomiendan dosis de 1-2 mg/kg de tramadol en niños mayores de 1 año.

Cuando se requiere la vía oral, la forma más sencilla para dosificar son las gotas, una gota equivale a 2,5 mg de tramadol (Payne 2002). Por su sabor amargo se recomienda disolver las gotas en un líquido que enmascare el sabor o aplicarlas acompañadas de un terrón de azúcar. La forma inyectable se recomienda en aplicación intravenosa muy lenta o preferiblemente en infusión o con bombas de PCA (Aguirre 2006).

**Interacciones con otros fármacos y compatibilidad farmacéutica.** Es importante evaluar si el paciente está tomando simultáneamente otros medicamentos de acción central como antidepresivos tricíclicos, inhibidores específicos

de la recaptación de serotonina, otros opioides e inhibidores de la IMAO. No se ha podido confirmar la interacción del tramadol con anticoagulantes cumarínicos. Tramadol inyectable es incompatible en la misma solución con diclofenaco, indometacina, diazepam, flunitrazepam y trinitrato de glicerilo.

**Tipo de receta.** Como ventaja, en términos de disponibilidad, el tramadol se prescribe, en la mayoría de países, con receta normal, dado su adecuado balance riesgo/beneficio (WHO 2006).

## CONCLUSIONES

El tramadol se utiliza en la práctica clínica desde hace más de dos décadas en América Latina. En este lapso ha ganado, gracias a su seguridad y eficacia, un lugar como analgésico del paso II de la escala analgésica de la OMS. A finales del 2007 fue incluido en la lista de medicamentos esenciales para el cuidado paliativo y como medicamento de primera línea en dolor osteomuscular y neuropático, sin embargo su empleo en pediatría es escaso, quizá por el desconocimiento de la literatura publicada o por restricciones regulatorias inadecuadas.

Estudios recientes, realizados principalmente en modelos clínicos de dolor agudo, y con los estándares contemporáneos de buenas prácticas de investigación clínica (GCP), confirman su eficacia y perfil de seguridad.

El tramadol tiene una eficacia equivalente a la meperidina y es más seguro. Este aspecto es crítico pues la OMS está recomendando el retiro de la meperidina de los cuadros de medicamentos básicos.

**Tabla 2. Dosis recomendadas en niños**

Vía; forma	Dosis (dosis repetidas 3-4 veces por día)
Oral; gotas	1-2 mg/kg
Oral; tabletas (en niños mayores)	1-2 mg/kg
Rectal; supositorios	1-2 mg/kg
i.v.; bolo	1-2 mg/kg
i.v.; infusión continua	0.1-0.25 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>

A la dosis de 2 mg/kg, tramadol es efectivo para el control del dolor moderado-severo.

Los efectos colaterales más frecuentes son: náusea, vómito, vértigo y somnolencia, pero su incidencia y severidad se pueden reducir mediante el ajuste gradual de la dosis (titulación analgésica) o haciendo manejo profiláctico de los síntomas.

La débil actividad opioide del tramadol se asocia con menor riesgo de depresión respiratoria y con bajo potencial para el desarrollo de tolerancia, dependencia y abuso.

Por las razones mencionadas, y en razón al estricto programa de farmacovigilancia, al que es sometido, el tramadol no debe ser un fármaco de control especial, pues esto lo hace poco asequible en ambientes donde la disponibilidad de opioides mayores es limitada.

La falta de efectos colaterales gastrointestinales serios con el tramadol, es también de gran valor cuando el uso es prolongado (no produce efectos sobre la mucosa gástrica mediados por inhibición de prostaglandinas y produce menos estreñimiento que los opioides tradicionales).

En el dolor por cáncer puede proporcionar analgesia satisfactoria para el dolor de intensidad moderada.

La conjunción de eficacia, disponibilidad en varias formas farmacéuticas y un bajo potencial de efectos adversos serios con dosis altas o en terapia prolongada, le proporcionan al tramadol un perfil útil para el uso en pediatría, a corto y largo plazo, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio.

Con base en los estudios realizados en población pediátrica, se concluye que el tramadol brinda analgesia satisfactoria y duradera en el postoperatorio, es útil en un amplio espectro de cuadros dolorosos, está bien documentado en el manejo del dolor agudo y el dolor crónico, es aplicable incluso en condiciones críticas (pacientes traumatizados, unidades de cuidado intensivo), tiene efectos colaterales que son bien conocidos y controlables, y posee un adecuado balance riesgo/beneficio así como costo/beneficio.

## REFERENCIAS

1. Aguirre Corcoles E, Duran González ME, Zambudio GA et al. Post-surgical paediatric pain: nursing-PCA vs. continuous IV infusion of tramadol. *Cir Pediatr* 2003; 16: 30-33 (Abstract).
2. Antman EM, Bennet SJ, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs, an update for clinicians. *Circulation* 2007; 115: 1634-1642
3. Barnung SK, Treschow M, Borgbjerg FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain*. 1997 May;71(1):111-2.
4. Barsoum M. Comparison of the efficacy and tolerability of tramadol, pethidine (meperidine) and nalbuphine in children with postoperative pain. *Clin. Drug Invest.* 1995; 9(4): 183-190
5. Bosenberg AT, Ratcliffe S. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53(10):960-4.
6. Bozkurt P. Use of tramadol in children. Review article. *Pediatric Anesthesia* 2005 15: 1041-1047
7. Cicero T et al. Rates of abuse of tramadol remain unchanged:1994-2004. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005.
8. Cossmann M, Kohnen C. General tolerability and adverse event profile of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 513-31
9. De Lima L, Krakauer E, Lorenz K, Praill D, MacDonald N, Doyle D. Ensuring palliative medicine availability: The development of the IAHPIC list of essential medicines for palliative care. *J of Pain and Symptom Management*. 2007; 33(5):521-526
10. Garrido J, Habre W, Rombout F, Trocóniz F. Population pharmacokinetic / pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of tramadol in pediatrics. *Pharmaceutical Research* 2006; 23 (9):2014-2023
11. Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy* 2000; 20(6):629-634
12. Granizo E. Reflexiones sobre el manejo del dolor en pediatría en América Latina. *Revista Iberoamericana de dolor (RID)*. 2008; (3)1
13. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (13): 879-923

14. Hernandez S. Clorhidrato de tramadol en posoperatorio pediátrico. Capítulo 18. En: Quince años de tramadol en México. México, Grunenthal, 2006
15. Kamel C. Dolor oncológico en pediatría. Informe Médico 2006 Venezuela. Vol.8.No.1. p.23-30
16. Khalid A. et al. Single dose caudal tramadol with bupivacaine and bupivacaine alone in pediatric inguino-escrotal surgeries. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17(9): 519-522
17. Langford RM, Bakhshi KN, Moylan S, Foster JMG. Hypoxaemia after lower abdominal surgery: Comparison of tramadol and morphine. *Acute Pain* 1998;1:7-12.
18. Menghini F. et al. Postoperative tramadol vs. diclofenac & propacetamol in pediatric tonsillectomy: comparison of efficacy and side effects. *Br. J. Anaesth* 1999;82 (Suppl 1)
19. MHRA (UK). Benefit risk evaluation for dextropropoxyphene. June 2004
20. Murthy BVS, Pandya KS, Booker PD, Murray A, Lintz W, Terlinden R. Pharmacokinetics of tramadol in children after IV or caudal epidural administration. *Br J Anaesth* 2000;84(3):346-9.
21. Ozcengiz D; Gunduz M; Ozbek H; Isik G. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth* 2000; Jul;11(4):459-64
22. Ozkose Z, Akcabay M, Kemaloglu YK, Sezenler S. Relief of postonsillectomy pain with low-dose tramadol given at induction of anesthesia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Jul 14;53(3):207-14.
23. Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years--a pilot study. *Anesth Prog.* 2002 Winter;49(4):109-12
24. Pendeville PE, Von Montigny S, Dort JP, Veyckemans F. Double-blind randomized study of tramadol vs. paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17 (9):576-82.
25. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J. of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2001 (26): 257-264
26. Raffa RB. Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment: tramadol as example. *J. of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2008 (33)101-108
27. Ratcliffe S, Repas C. A comparison of adverse effects of tramadol in children and adults Abstract 3<sup>rd</sup> International Symposium of Paediatric Pain: 1994; Jun 6-9; Philadelphia. PA: 182.
28. Schäffer J, Piepenbrock S, Kretz FJ, Schönfeld C, Nalbuphin und tramadol zur postoperativen schmerzbehandlung bei kindern. *Anaesthesist.* 1986; 35: 408-13
29. Schäffer J, Hagemann H, Holzapfel S, Panning B, Piepenbrock S. Investigation of paediatric postoperative analgesia with tramadol. *Fortschritte der Anästhesiologie* 1989; 3: 42-45.
30. Tobias JD. Tramadol for postoperative analgesia in adolescents following orthopedic surgery in a third world country. *American Journal of Pain Management.* 1996;6:51.
31. Tung- Ying Tsai. *European Journal of Pain* 10 (2006) 597-601
32. Van Den Berg AA, Montoya Peláez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(3):186-94.
33. WHO Expert Committee on Drug Dependence: thirty-fourth report. Geneva, Switzerland. WHO Technical Report Series; no. 942, 2006

---

Carolina Kamel  
carolinakamel@cantv.net

Médica pediatra. Especialista en cuidados paliativos pediátricos y en bioética. Profesora del Postgrado de Pediatría del Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas Venezuela. Presidente de la Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED)

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

# *Avances y retos de la psicología del dolor en México. Experiencias del Grupo “Dolor y Estrés” de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)*

B. Domínguez, P. Infante, Y. Olvera.

---

---

## ABSTRACT

A retrospective account since 1987 to 2007 from advances and problems of clinical and research issues on the pain psychology field is presented, yield from the “Pain and Stress” research group of Facultad de Psicología at the Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). We have tried to support the emotional factor’s importance at chronic pain study using autonomic “markers” as a “friendly window”. We have depicted our main translational research lines supported on evidence coming from laboratory research (dysregulation and polyvagal theories) generalized to clinical practice with chronic pain patients.

**Key words:** Chronic pain. Emotional component. Autonomous measurements. Translational research.

## RESUMEN

Se presenta una recapitulación, desde 1987 hasta el 2007, de los avances y problemas en el área de psicología del dolor, tanto en la práctica clínica como en la investigación. Los resultados se derivan de la experiencia del Grupo de Investigación en “Dolor y Estrés” de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Se documenta la importancia de estudiar el componente emocional en el dolor crónico y de utilizar marcadores autonómicos como “ventana privilegiada” para estudiar este componente. Se describen nuestras principales líneas de investigación translacional,

apoyadas en datos de investigación básica (como la teoría de la disregulación y la teoría polivagal) y extrapoladas a la práctica clínica en pacientes con dolor crónico.

**Palabras clave:** Dolor crónico. Componente emocional. Marcadores autonómicos. Investigación translacional.

**Psychology of pain in México, progress and challenges: Experiences of the “Pain and Stress Group” at the School of Psychology at the National Autonomous University of México (UNAM).**

---

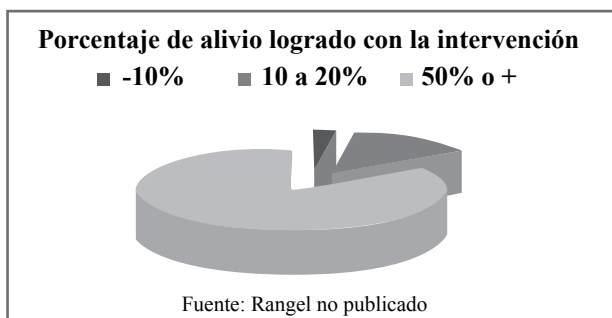
---

## INTRODUCCIÓN

Durante 20 años en hospitales y clínicas mexicanas, la psicología ha documentado que cuando se modula el sufrimiento con procedimientos psicológicos no-invasivos en enfermedades que cursan con dolor, se pueden afectar positivamente las consecuencias sobre la salud de la persona que lo padece (ver Fig. 1). La permanencia del “sufrimiento” contribuye a prolongar la activación fisiológica y nociceptiva, incluso después que ha concluido la situación nociva y/o anticipándose a la misma.

En pacientes con dolor crónico, el estado emocional permea la valoración de la percepción del dolor, su grado de incapacidad e incluso el resultado del tratamiento. El estado emocional ha sido investigado en psicología desde hace más de un siglo, sin embargo, no hay muchos avan-

**Figura 1. Número de pacientes que reportaron disminución del dolor con ayuda de la consulta psicológica**



ces en este terreno. El problema no-resuelto ha sido entender la relación entre la mente y el cuerpo y particularmente clarificar la relación entre los estados emocionales y la preservación de la salud.

El objetivo del presente artículo es hacer una recapitulación, desde 1987 hasta el 2007, de lo que hemos trabajado en el área de psicología del dolor, para tratar de clarificar el componente emocional implicado en la experiencia dolorosa.

**1. DOLOR Y SUFRIMIENTO**

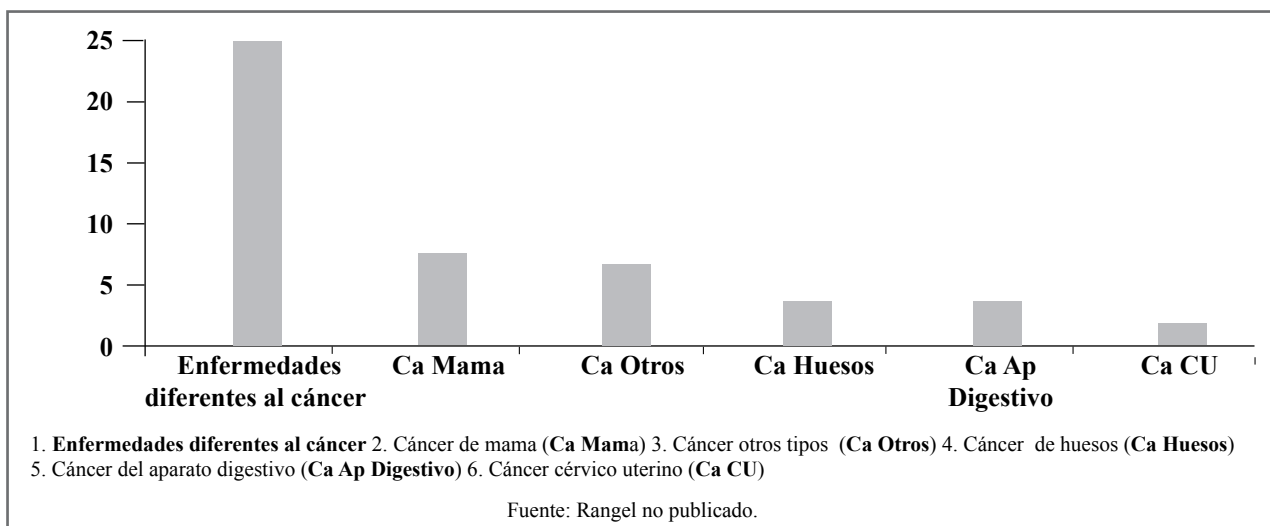
Como psicólogos, el campo del dolor adquirió notoriedad por dos acontecimientos importantes: la atención

a víctimas de desastres, por el terremoto de 1985, en la ciudad de México y el trabajo en las prisiones de México. En ambos escenarios observamos una relación importante entre el estrés, el sufrimiento y la salud, p.e. en un estudio encontramos que de 688 personas que ingresaron a la prisión y que obtuvieron su libertad, a los dos meses solo un 30% de estas personas presentaban problemas emocionales de diversa naturaleza (Domínguez 2005a). Igualmente en el caso del dolor crónico no todas las personas que sufren esta experiencia requieren de ayuda psicológica, según estimaciones sólo el 15% - 30% la requieren y finalmente se benefician del apoyo psicológico especializado (Rainville 2005; Tousignant-Laflamme 2006).

Podemos decir entonces que el dolor y el sufrimiento no reflejan la misma experiencia. Se puede tener actividad nociceptiva sin sufrimiento, como en el caso de una mujer que da a luz en un parto deseado. Al contrario se puede sufrir sin que exista daño físico, como en el dolor del “miembro fantasma”.

El dolor produce sufrimiento, pero también puede producir otros estados emocionales como ansiedad, depresión, ira, etc. Así, el sufrimiento se relaciona con emociones negativas y deterioro de la calidad de vida (Domínguez 2006). Cuando el sufrimiento se prolonga en el tiempo, puede jugar un papel crucial para la salud; ob-

**Figura 2. Pacientes atendidos en el servicio de psicología (por padecimiento médico)**



servándose consecuencias a largo plazo en enfermedades cardiovasculares y neuroviscerales (Domínguez 2005b), p.e. en casos de dolor crónico se nota aumento de la sensibilidad o hiperalgesia (Bushnell 1999).

Por tanto, es imprescindible, además de tratar la nocicepción, aliviar el sufrimiento que experimentan nuestros pacientes. Sin embargo la tarea no es fácil, ya que dos personas con diagnóstico similar, mismo género y edad pueden experimentar distinto dolor y sufrimiento. El problema entonces es: ¿cómo identificar a estas personas? y ¿cómo hacerlo rápido? Lo anterior es un problema clínico, tecnológico, teórico o todo ello. La investigación médica en México ha logrado grandes avances para resolver problemas de salud social, como la disminución de la mortalidad infantil y la tasa de natalidad. Sin embargo, la salud es un fenómeno complejo, como lo es la enfermedad y uno de los componentes de esa complejidad es el estado emocional.

## 2. EL COMPONENTE EMOCIONAL DEL DOLOR

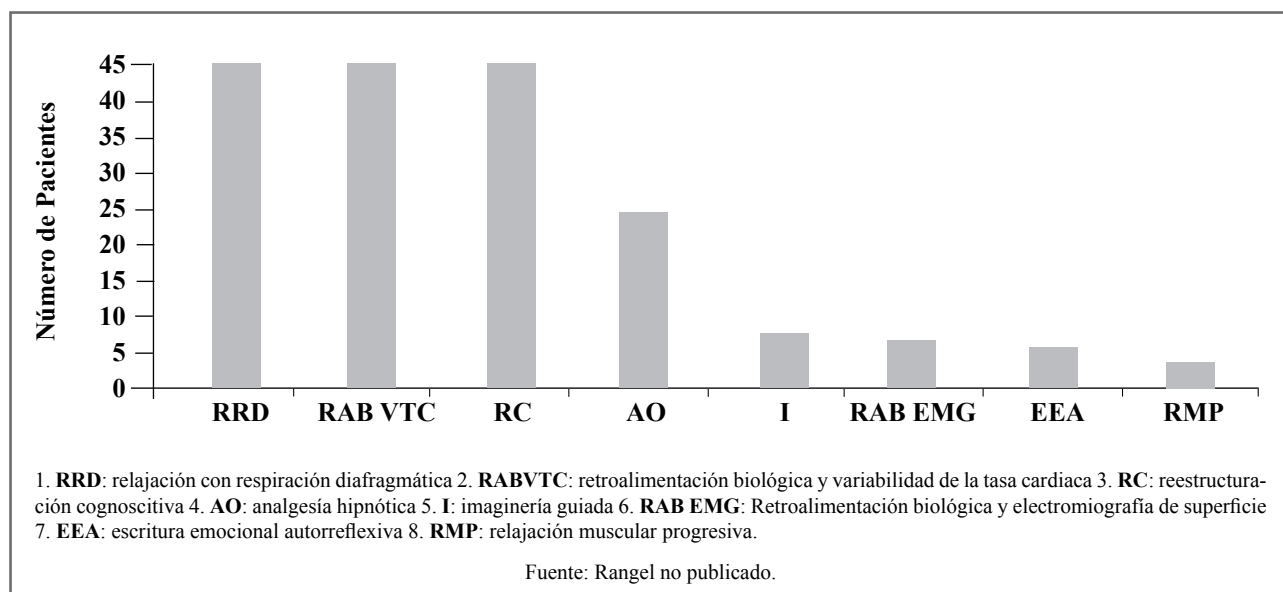
En el caso de pacientes con dolor crónico, el estado emocional puede contribuir a que su salud se preserve o resulte mermada, así como influir en el resultado del tratamiento. Un paciente que recibe un fármaco tiene efectos

diferentes si se encuentra en un estado de tranquilidad o de nerviosismo (Villemure 2002). Melzack y Wall (1965) en su teoría del control de la compuerta reconocieron que la nocicepción tiene vías específicas. Para que una lesión se transforme o no en experiencia dolorosa dependerá de si se “abre” o no la compuerta que ellos postularon. Esto dependerá fundamentalmente de tres variables: el estrés, el estado emocional y la interpretación.

## 3. MARCADORES AUTONÓMICOS PARA CONOCER EL COMPONENTE EMOCIONAL

Desde 1987 consideramos que los datos derivados del informe verbal de nuestros pacientes con dolor crónico, no eran suficientes para documentar los componentes sensoriales y afectivo-cognitivos del fenómeno clínico. Así que nos apoyamos en los avances teóricos y tecnológicos de otros investigadores, especialmente en los realizados por Antonio Damasio (2005) y Stephen Porges (2001 y 2006). Ellos han planteado que las emociones se expresan corporalmente en los movimientos del rostro, en las conductas que expresan actividad fisiológica, hormonal, neurológica, y se ejecutan por acciones neurales. Así, la comunicación química juega un papel muy importante en los estados emocionales (Damasio 2005).

**Figura 3. Técnicas psicológicas utilizadas con los pacientes de la Clínica de Dolor “Hospital 20 de Noviembre”**



Hemos observado en nuestros pacientes adultos con dolor, cambios en los niveles de inmunoglobulina A (IgA) salival con la sola evocación de emociones positivas o emociones negativas. Estos cambios en la IgA salival se producen cuando les pedimos que piensen en la persona que más quieren, elevándose entonces el nivel de IgA salival y manteniendo niveles altos por más de seis horas. Al contrario, cuando los pacientes evocaban emociones negativas se reduce el nivel de IgA salival manteniéndose el efecto por mucho tiempo (Domínguez 2002 y Domínguez 2003a).

Existe una base teórica, cada vez más sólida, sobre el uso de marcadores autonómicos para conocer el estado emocional (Flor 1992 y Schwerdtfeger 2004). Una gran ventaja es que la tecnología para hacerlo está disponible, es fácil de usar y es cada vez más económica. Hemos comparado los cambios de la temperatura periférica de pacientes con dolor crónico con pacientes sanos en condiciones de relajación (Domínguez 1996, Domínguez 1999 y Domínguez 2003b). Observamos diferencias entre los dos grupos, en los pacientes con dolor crónico cuando se relajaban su temperatura bajaba. En cambio el grupo control la relajación se asocia con aumento de la temperatura de forma significativa. Concluimos que las personas sanas pueden producir cambios emocionales y autonómicos que las personas con dolor crónico no pueden lograr inicialmente.

Actualmente, utilizamos mediciones de la Variabilidad de la Tasa Cardíaca (VTC), lo que nos permite estudiar objetivamente como las emociones negativas; ira, estrés o tristeza, se asocian con reducción del control autonómico del corazón (Porges 2006, Domínguez 2006). Así, los marcadores autonómicos constituyen una ventana "amigable" y privilegiada para estudiar los cambios emocionales de pacientes con dolor crónico (Vila 2000).

#### **4. INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL Y DOLOR CRÓNICO**

En la investigación translacional se escogen selectivamente los hallazgos de la investigación básica en neurociencias para extrapolarlos y someterlos a pruebas en contextos prácticos ó clínicos: se reevalúan estos datos y se demuestra si son útiles o no para

la investigación clínica, después algunos de estos hallazgos regresan al laboratorio (Porges 2006, Vries 2006). Esta retroalimentación beneficia mutuamente a la clínica y al laboratorio.

En nuestra experiencia este tipo de investigación brinda la posibilidad de avanzar y profundizar en la conceptualización de los estados emocionales involucrados en el dolor crónico, también ayuda en el rediseño de tratamientos y procedimientos de intervención en el trabajo médico-psicológico y en las pautas a seguir. Ejemplo de ello es la analgesia hipnótica con la cual podemos modificar selectivamente la actividad autonómica, siendo una herramienta clínica importante para generar estados de serenidad y control emocional en nuestros pacientes con dolor (Domínguez 2003<sup>a</sup> y 2007).

La teoría de la disregulación (Schwerdtfeger 2004), plantea la existencia de una disociación entre la respuesta verbal y los indicadores autonómicos en personas alexitímicas y personas que emplean estilos de afrontamiento de tipo evitativo (Pauls 2003 y Rohrman 2003). Estudios en pacientes con dolor crónico han identificado la presencia de dicho estilo de afrontamiento (Di Piero 2001, Ulla 1999, Infante 2005). Estamos investigando si entre los pacientes con dolor crónico, que utilizan estrategias de afrontamiento evitativo, se presenta dicha disociación. Lo anterior, ayudará a identificar cuáles pacientes son los que tienen mayor dificultad para identificar las sensaciones de su cuerpo (interocepción) y establecer estrategias de tratamiento idóneos para ellos.

Otra propuesta con la que estamos trabajando es la teoría polivagal (Porges 2001). Ella postula que el décimo par craneal, es decir el vago mielinizado que sale del tallo cerebral, es el que regula y controla el funcionamiento social y emocional. El vago inerva los músculos estriados de la cara, la laringe, el oído interno, el corazón y nuestro tono de voz, es decir, nuestras herramientas socioemocionales. Porges (2001), describe que la forma como respondemos social y emocionalmen-

te a otro ser vivo está regulado por nuestro Sistema de Involucramiento Social (SIS) mediado por el vago mielinizado. Estamos estudiando como el SIS se asocia con déficits que observamos en los pacientes con dolor crónico, p.e. cambios en el tono de voz, un paciente con dolor crónico habla con voz apenas audible, su mirada está fija, la expresividad en su rostro se reduce, y su control para transitar por diferentes estados de intranquilidad hacia serenidad se reducen drásticamente, incluso los marcadores psicofisiológicos (p.e. temperatura periférica bilateral) se mantienen fijos.

Hoy podemos entender y evaluar los grados del SIS de nuestros pacientes con dolor crónico a través de marcadores autonómicos como la variabilidad de la tasa cardiaca (VTC), que permite conocer el porcentaje de la actividad parasimpática y simpática involucrada, lo que a su vez da información sobre los cambios en el rostro humano y el estado emocional que predomina.

## CONCLUSIONES

- Nuestro trabajo representa un enfoque científico psicofisiológico en la investigación del dolor crónico y una aproximación práctica de este enfoque al tratamiento y manejo clínico del dolor.
- Siguiendo la propuesta de la investigación translacional, hemos seleccionado hallazgos de la investigación básica, como los datos de la teoría de la disrregulación y de la teoría polivagal, para extrapolarlos a la práctica clínica en pacientes con dolor crónico, obteniendo resultados que ayudan a comprender los mecanismos que regulan el estado emocional en el dolor crónico, pero sobre todo obteniendo datos esperanzadores para aliviar el sufrimiento que experimentan los pacientes con dolor crónico.
- Lo anterior es de suma importancia dada la fuerte infraestructura que se requiere para el estudio y tratamiento del dolor crónico y que en países en vías de desarrollo, como en América Latina con presupuestos severamente limitados, plantean un problema por resolver.

## REFERENCIAS

1. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen J, Carrier B. Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 7705-7709.
2. Damasio A. (2005). En busca de Spinoza. Ed. Castilla
3. Di Piero V, Bruti G, Venturi P, Talamonti F, Blondi M, Di Legge S, Lenzi GL. Aminergic tone correlates of migraine and tension-type headache: a study using the tri-dimensional personality questionnaire. *Headache* 2001; 41(1): 63-71.
4. Domínguez T B. Manejo no invasivo del dolor crónico y el estrés. Estudios con el diseño experimental de caso individual y de series de replicación clínica con grupos normativos de comparación. Tesis doctoral 1996; UNAM, México.
5. Domínguez, B, Olvera Y, Cruz A, Cortés J. Monitoreo no invasivo de la temperatura periférica bilateral en la evaluación y tratamiento psicológico. *Psicología y Salud* 1999; 11 (2).
6. Domínguez T., B., Esqueda, G., Hernández T., C., González S., L M. y Olvera L, Y., and Márquez R., R. A. (2001). Psychophysiological monitoring, natural disasters, and post-traumatic stress. *Biofeedback*, Summer, pp. 12-17.
7. Domínguez TB, Valderrama P, Meza MA, Pérez SL. Capítulo en: *Emotion, disclosure and health* 2002; 1-25. American Psychological Association.
8. Domínguez T., B, Olvera L Y. (2003a). Analgesia hipnótica. Procedimientos no invasivos para el control del dolor crónico. En: Bistre, S. y Araujo, M. (2003). *Dolor, síndrome y padecimiento*. Primera Edición, Alerta Comunicación Creativa, S.A. de C.V.
9. Domínguez T., B, Olvera L Y. Patrones de temperatura periférica y control psicológico del dolor crónico. *Suma Psicológica* 2003b; 10 (1): 181-188.
10. Domínguez T., B., Olvera L Y. (2005a). Affective and traumatic phenomena: Mind-body Approaches. 36<sup>th</sup> AAPB, Annual Meeting. March 31, Austin, Texas.
11. Domínguez T., B, Olvera LY. (2005b). Dolor y sufrimiento humano. Técnicas no invasivas para el manejo del dolor crónico. Primera Edición. Ed. Trillas S. A. de C. V.

12. Domínguez, T. B., Olvera, LY, Zaldivar, M. I., y Troncoso H., M. C. (2005). Regulación cognoscitiva y emocional del dolor crónico en la psicología hospitalaria mexicana. Capítulo en: E. Hernández M. y J. Graw A. (Coordinadores). *Psicología de la salud. Fundación y aplicaciones*. Universidad de Guadalajara. México. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, pp. 397-418.
13. Domínguez T., B, Olvera L,Y. Estados emocionales negativos. *Dolor crónico y estrés*. *Ciencias* 2006; 82:67-75.
14. Domínguez T, B, Olvera L, Y, Pineda S, E. Analgesia hipnótica en el dolor crónico. *Rev. Iberoamericana de Dolor*. 2007, 2(3): 27:33 <http://www.revistaiberoamericanadedolor.org/>
15. Flor H, Miltner W, Birbaumer N, (1992). Psychophysiological recording methods. En (Eds) D. Turk y R. Melzack. *Handbook of pain assessment* (169-190). New York. EE.UU. Guilford Press.
16. Infante V P, García P G, Moix Q J, Cañellas A M, Subirá A S. Personalidad y dolor crónico. *Psiquis* 2005; 26(3): 17-24.
17. Melzack R. y Wall P. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150 (3699): 971-978.
18. Myers C, Bergman J, Zeltzer L. (2004). Complementary and alternative medicine use. En S. Kreitler y M. Weyl (Eds) *Psychosocial aspects of pediatric oncology* (345-346). England. Edit. John Wiley Sons, Inc. Pauls CA, Stemmler G. (2003). Repressive and defensive coping during fear and anger. *Emotion*, 3: 284-302.
19. Pauls C., A, Stemmler, G. Repressive and defensive coping during fear and anger. *Emotion* 2003; 3: 284-302.
20. Porges WS. The polyvagal theory: Phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology* 2001; 42: 123-146.
21. Porges S W. Asserting the role of biobehavioral sciences in translational research: the behavioural neurobiology revolution. *Development and Psychopathology* 2006, 18, 923-933.
22. Rainville P, Bao Q V H, Chrétien P. (2005). Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *PAIN*, 118, 306-318.
23. Rangel, E, (2007). El papel del psicólogo en la clínica del dolor. Informe Técnico. Proyecto IASP "Improving Pain Education in Latin America" (2005-2007). No publicado.
24. Rohrmann S, Netter P, Hennig J, Hodapp V. Repression-sensitization, gender and discrepancies in psychobiological reactions to examination stress. *Anxiety, stress and coping* 2003; 16:321-329.
25. Tousignan-Laflamme Y and Marchand S. (2006). Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients. *European Journal of Pain*, 10; 603-614.
26. Schwerdtfeger A. Predicting autonomic reactivity to public speaking: don't get fixed on self-report data. *International Journal of Psychophysiology* 2004; 52:217-224.
27. Ulla MA. Fibromyalgia syndrome in women – a stress disorder? Neurobiological and hormonal aspects. Dissertation for the degree of doctor. UPPSALA University; 1999.
28. Vila J. (2000). Actividad cardiovascular. En J. Vila (Ed). *Una introducción a la psicofisiología clínica*. Madrid. España. Pirámide.
29. Villemure C, Bushnell C. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 2002; 95:195-199.
30. Vries GJ, McCarthy MM. Translational research in behavioral neuroendocrinology. *Hormones and behavior* 2006; 50: 503.

Benjamín Domínguez Trejo<sup>1</sup>, Penélope Infante Vargas<sup>2</sup>, Yolanda Olvera López<sup>3</sup>.

Correspondencia: Dra. Penélope Infante Vargas [penelopeinfante@gmail.com](mailto:penelopeinfante@gmail.com)

Clínica Multidisciplinaria para la Atención del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Dalinde: Tuxpan 29, Col. Roma Sur. México, D.F. CP. 06760 Consultorio 501 Tel: 52 65 29 00 ext. 2501, Cel: 044 55 22 68 38 42

<sup>1</sup> Profesor Titular de la Facultad de Psicología en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

<sup>2</sup> Clínica Multidisciplinaria para la Atención del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Dalinde. México, D.F.

<sup>3</sup> Responsable de Psicología en la Clínica del Dolor del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" (ISSSTE). México.

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

## *Una nueva definición del dolor neuropático y un nuevo enfoque para guiar su diagnóstico*

C. Barzallo, M. Vallejo

---

Se comenta y se propone en esta sección, el estudio de un documento generado por el NeuPSIG de la IASP, que es de vital importancia para avanzar en la comprensión y el diagnóstico del dolor neuropático (Treede 2007). Al final se presenta una clasificación etiológica del dolor neuropático propuesta por el profesor Ralph Barón (2006) que enfatiza en la necesidad de diferenciar si el dolor es focalizado o generalizado, para que el tratamiento se haga en forma diferenciada, usando manejo analgésico tópico cuando los síntomas son localizados.

### **1. Redefinición del dolor neuropático (DN)**

El dolor es el resultado de la activación de nociceptores aferentes por un estímulo que lesiona el tejido de una forma real o potencial, pero que también puede generarse por actividad del sistema nervioso, sin que sea necesaria la estimulación de las terminaciones sensoriales periféricas. Por tal razón la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), propuso hace 15 años, una definición del dolor neuropático, como **“dolor iniciado o causado por una lesión primaria o por disfunción del sistema nervioso”**. Si bien esta definición es útil para diferenciar dolor nociceptivo y dolor neuropático, es poco precisa y se presta para confusiones.

Dado que la sensibilidad del sistema nociceptivo es también modulada desde el SNC (ej. sensibilización central), es difícil distinguir la “disfunción neuropática” de la neuroplasticidad fisiológica. Se desarrolló entonces una definición más precisa, producto del trabajo de un grupo de algesiólogos y neurólogos: **“dolor neuropático es el que se origina como**

**consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial”**.

Esta nueva definición encaja bien en la nosología de las enfermedades neurológicas. La referencia relativa al “sistema somatosensorial” se deriva de la amplia gama de condiciones que cursan con dolor neuropático que van desde la neuropatía dolorosa hasta el dolor central post-infarto.

**Procedimiento.** Se revisó la definición del dolor neuropático, a la luz de los debates publicados desde 1994. Varios especialistas en neurología, neurociencias, neuropsicólogos clínicos y neurocirujanos establecieron un grupo de estudio, en colaboración con el Grupo de Interés en Dolor Neuropático (NeuPSIG) de la IASP. A través de reuniones presenciales y mensajes electrónicos, los miembros del grupo revisaron documentos relativos a la definición y sistemas de clasificación para dolor neuropático, comparativamente con el dolor nociceptivo.

En la nueva definición el término “enfermedad” reemplaza al término “disfunción”, el cual es confuso y no expresa explícitamente el concepto de enfermedad y además puede ser erróneamente interpretado, pues se puede confundir con la plasticidad normal del sistema nociceptivo. En contraste, el término “enfermedad” se refiere a procesos patológicos claramente identificables p.e. inflamación, condiciones autoinmunes o patologías de los canales, mientras que la palabra “lesión” se refiere a daños identificables macro o microscópicamente.

La restricción en la definición al “sistema somatosensorial” es necesaria, porque la enfermedad y las

**Tabla 1. Modelo para el diagnóstico del dolor neuropático****Criterios de evaluación**

1. Dolor con una distribución característica, neuroanatómicamente plausible<sup>(a)</sup>
2. Historia sugestiva de una lesión relevante o de una enfermedad que afecta al sistema somatosensorial periférico o central<sup>(b)</sup>
3. Demostración de una distribución característica y neuroanatómicamente plausible, con al menos una prueba confirmatoria<sup>(c)</sup>
4. Demostración de una lesión relevante o de una enfermedad con al menos una prueba confirmatoria<sup>(d)</sup>

**Clasificación de certeza para confirmar la presencia de dolor neuropático**

**Dolor neuropático definitivo:** todos los criterios señalados en los numerales del cuadro de arriba (1-4)

**Dolor neuropático probable:** 1 y 2, más 3 o 4

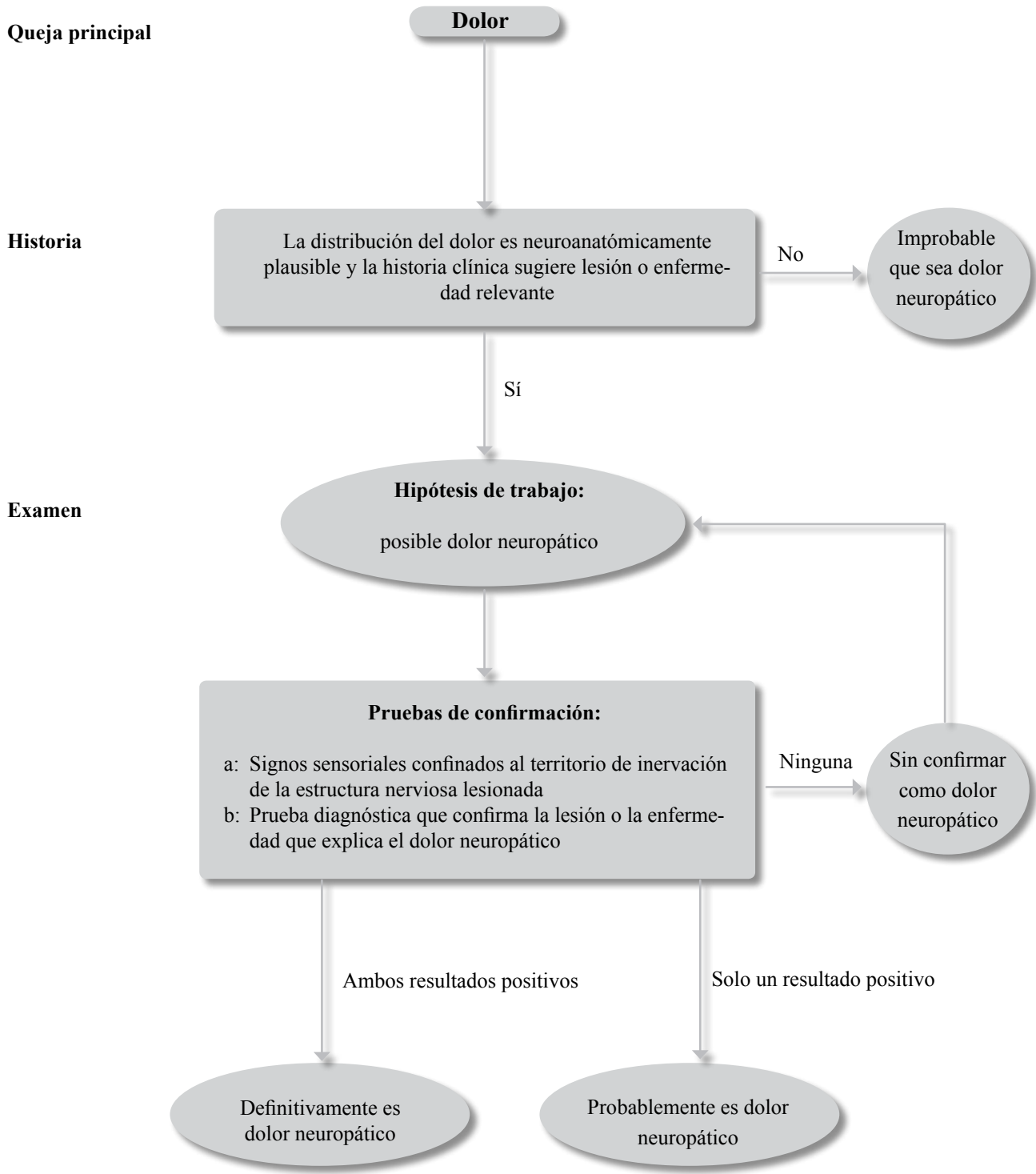
**Dolor neuropático posible:** 1 y 2, sin evidencia confirmatoria para 3 ó 4.

## NOTAS:

- (a) Una región que corresponde a un territorio de inervación periférica o la representación topográfica de una parte del cuerpo en el SNC.
- (b) La lesión o enfermedad que se sospecha está asociada con dolor, incluyendo una relación temporal típica.
- (c) Como parte del examen neurológico, estas pruebas confirman la presencia de signos neurológicos, negativos o positivos, concordantes con la distribución del dolor. El examen clínico sensorial puede ser complementado con pruebas objetivas y de laboratorio para descubrir anomalías subclínicas.
- (d) Como parte del examen neurológico, estas pruebas confirman el diagnóstico de la lesión o de la enfermedad sospechosa. Estas pruebas confirmatorias dependen de la lesión o enfermedad que está causando dolor neuropático.

Fuente: Treede R. Neurology. Dec. 2007

**Figura 1. Diagrama de flujo para la categorización del dolor neuropático, en función del nivel de certeza diagnóstica**



lesiones en otras partes del sistema nervioso, causan otros tipos de dolor que no deben ser confundidos con dolor neuropático, este es el caso p.e. del dolor asociado con espasticidad y rigidez, que es mediado por la activación de los aferentes nociceptivos desde los músculos.

Estos dos cambios, con respecto a la definición antigua, reflejan el concepto de dolor neuropático como un “proceso somatosensorial aberrante” que va más allá de la plasticidad normal del sistema nociceptivo.

## 2. Un nuevo enfoque para guiar el diagnóstico del DN

### *Sistema de graduación del dolor neuropático*

Este mismo grupo de expertos propone un sistema de valoración basado en el nivel de certeza sobre la presencia o ausencia de dolor neuropático en un paciente (ver tabla 1 y gráfica 1). El calificativo “posible” indica que la presencia de DN no ha sido plenamente establecida y que se debe recabar información adicional, inmediatamente o durante el seguimiento del paciente. Si un paciente no cumple con los criterios para ser asignado a alguno de estos tres niveles, se considera que no tiene dolor neuropático.

## 3. Mensajes básicos

Se propone una definición de dolor neuropático más precisa y un nuevo algoritmo diagnóstico, usando un sis-

tema sencillo de grados de certeza, que posibilita evaluar pacientes con diferentes tipos de dolor, ayudando a precisar si se trata de DN.

- Se desarrolló una definición más precisa del DN, producto del trabajo de un grupo de algesiólogos y neurólogos: “dolor neuropático es el que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial”.
- Considerando la falta de una herramienta diagnóstica específica para el dolor neuropático, se propone un sistema de graduación en función del nivel de certeza, así: definitivo, probable y posible:
  - **Posible:** es solo una hipótesis de trabajo, que no excluye el dolor neuropático.
  - **Probable y definitivo:** son grados que requieren de evidencia derivada de un examen neurológico.

Este sistema de clasificación luce muy útil para propósitos clínicos e investigativos.

## REFERENCIAS

1. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain a clinical perspective. Review. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2:95-106
2. Treede R et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 69. December 11, 2007.

---

Mariana Vallejo M.  
Algesióloga. SOLCA Guayaquil.  
Correspondencia: m2vallejo@yahoo.com  
Telf:5934-2-285147 Guayaquil Ecuador

**Anexo 1. Dolor neuropático: clasificación anatómica**

Condición	Descripción
<i>Neuropatía periférica</i>	Lesión o enfermedad del sistema nervioso periférico
<i>Neuropatía central</i>	Lesión cerebral o medular
<i>Mononeuropatía</i>	Por ejemplo, luego de trauma o cirugía que lesiona un nervio
<i>Polineuropatía</i>	Lesión o enfermedad difusa y bilateral
<i>Neuralgia</i>	Es un subtipo de neuropatía dolorosa que se extiende a lo largo del curso de uno o más nervios

**Anexo 2. Dolor neuropático: clasificación etiológica**

Clases	Ejemplos
<i>Lesiones focales del sistema nervioso periférico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuralgia postraumática o postquirúrgica</li> <li>• Neuralgia postherpética</li> <li>• Mononeuropatía diabética</li> </ul>
<i>Lesiones generalizadas del sistema nervioso periférico (polineuropatías)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polineuropatía diabética</li> <li>• Neuropatía por VIH</li> <li>• Neuropatías tóxicas</li> <li>• Polineuropatía alcohólica</li> </ul>
<i>Lesiones del sistema nervioso central</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión de la médula espinal</li> <li>• Infarto cerebral</li> <li>• Infarto espinal</li> <li>• Esclerosis múltiple</li> </ul>
<i>Enfermedades complejas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de dolor regional complejo (SDRC) tipos I y II</li> </ul>

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

## *Calendario de congresos y eventos sobre dolor y cuidados paliativos en América Latina*

### MAYO 2008

**Segundo Encuentro de Especialistas Latinoamericanos en Dolor.** 15-19 de mayo. Hotel Panamá, Ciudad de Panamá. Información: Dr. Eduardo Anguizola ea@cpainservice.com

### JUNIO 2008

**IV Congreso Nacional de la Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED)  
VII Reunión Iberoamericana de Dolor, Ciudad de Porlamar, Isla de Margarita, Venezuela  
I Congreso Venezolano de Cuidados Paliativos**

Organizan AVED y SED

Isla de Margarita del 26-28 de Junio de 2008

Sede: Hotel Margarita Hilton. Información:

#### **Información:**

Dra. Carolina Kamel, Presidente AVED  
carolinakamel@cantv.net

Dra. Julieta Arroyo, Secretaria AVED  
arroyoj@cantv.net aved\_2005@cantv.net

### AGOSTO 2008

**II CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA DA COLUNA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLUNA**

#### **Información:**

[http://www.vjs.com.br/cominco\\_es](http://www.vjs.com.br/cominco_es)

### SEPTIEMBRE 2008

**Congreso Nicaragüense del Dolor**

Managua Nicaragua

#### **Información:**

Dr. Javier Bravo Villalobos, Tel: 00-505-2766329 Telefax: 00-505-2762484, Celular: 00-505-88-65874 biomedsa@cablenet.com.ni

**2DA JORNADA INTERNACIONAL DEL DOLOR NEUROPATICO**

Santiago de los Caballeros, Hotel Gran Almirante, República Dominicana


#### **Información:**

Dr. Daniel Jiménez Marmolejos: danielito@codetel.net.do

**Congreso Peruano del Dolor**

#### **Información:**

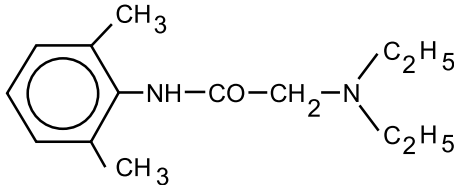
Dr. Victor Espinoza Aranguren, Victor Ignacio Espinoza Aranguren  
perudolor@hotmail.com

<b>OCTUBRE 2008</b>
<p><b>VIII Congreso de la Asociación Chilena para el Estudio del Dolor (ACHED) y IV Congreso Latinoamericano del Dolor FEDELAT.</b>  <b>Reunión Directiva de la FEDELAT, Enmiendas Estatutarias y Elección de Nueva Junta Directiva para el período 2008-2011.</b>  <b>Información:</b>  Dra. Juanita Jaque, Presidenta ACHED, achedolor@yahoo.com</p>
<p><b>Congreso Brasileiro de Dolor. Octubre 15-18, 2008. Goiania, Brasil.</b>  <b>Información:</b>  Sbed Soc. Bras. P/ Estudo da Dor dor@dor.org.br,  o con el actual presidente de la SBED Dr. Onofre Alves Neto: onofre@terra.com.br</p>
<p><b>Congreso Cubano de Dolor.</b>  Día 21 solamente taller de intervencionismo. Palacio de las Convenciones y Hospital Hnos. Ameijeiras, la Habana, Cuba.  <b>Información:</b>  Dr. Jorge Yera Nadal, joyena@infomed.sld.cu</p>
<p><b>Congreso Ecuatoriano del Dolor.</b>  Cuenca, Ecuador  <b>Información:</b>  comunicarse con el doctor Vicente Pérez Cordero: vperezc@etapaonline.net.ec</p>
<b>NOVIEMBRE 2008</b>
<p><b>XXVIII CONGRESO Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del dolor (AMETD)</b>  Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.  <b>Información:</b>  Oficina AMETD: Cleveland No. 33 Colonia Noche Buena, México, D. F., Tel 55 98 87 78  Dr. Miguel Angel Genis Rondero; genismig111859@prodigy.net.mx</p>
<b>DOLOR: OTROS EVENTOS DE INTERÉS 2009</b>
<p><b>Marzo:</b> Simposio Brasileiro da Dor 2009  Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil.  Para mayor información: Dr. Luciano Braun  Filho. lbaun@terra.com.br</p>

<b>SEPARE ESTA FECHA EN SU AGENDA 2009</b>
<p><b>V Congreso Latinoamericano de Dolor ACED</b>  <b>XVIII Congreso Latinoamericano de Dolor FEDELAT</b>  <b>VIII Reunión Iberoamericana de Dolor (SED, APED, FEDELAT)</b>  Mayo 20-23, 2009. Información: dolor@cable.net.co</p>

**VERSATIS®**  
Parche Neuroanalésgico de Acción Local  
(Parche de Lidocaína al 5%)

**DESCRIPCIÓN:** Versatis® es un parche adhesivo que contiene lidocaína al 5%. La lidocaína se encuentra en forma de hidrogel embebido en un políester recubierto con una película de polietileno que impide su liberación, esta cubierta debe ser removida antes de la aplicación en la piel. La dimensión del parche es de 10 cm x 14 cm.

La lidocaína químicamente se designa como 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimetilfenil) acetamida y tiene la siguiente estructura química:



Cada parche contiene 700 mg de lidocaína en una base acuosa en forma de hidrogel (50 mg de lidocaína por gramo de adhesivo). El parche contiene también los siguientes componentes inactivos: aminoacetato de hidroxialuminio, edetato de sodio, gelatina, glicerina, caolín, metilparabeno, ácido poliacrílico, polivinilalcohol, glicolpropileno, propilparabeno, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilato de sodio, D-sorbitol, ácido tartárico y urea.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA:** Farmacodinamia. La lidocaína es un anestésico local tipo amida, que estabiliza la membrana neuronal mediante inhibición del flujo iónico de sodio requerido para la iniciación y conducción de los impulsos nerviosos. La cantidad de la lidocaína que ingresa a la piel intacta, después de la aplicación de Versatis®, es suficiente para producir un efecto analésgico, pero ventajosamente no produce bloqueo sensorial completo.

**Farmacocinética.** La cantidad de lidocaína que se absorbe luego de la aplicación de Versatis® se correlaciona directamente con la duración de la aplicación y con el área de aplicación del parche. En un estudio farmacocinético, se aplicaron tres parches de Versatis® sobre un área de 420 cm<sup>2</sup> de piel intacta, en la espalda de 12 voluntarios sanos por un lapso de 12 horas. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

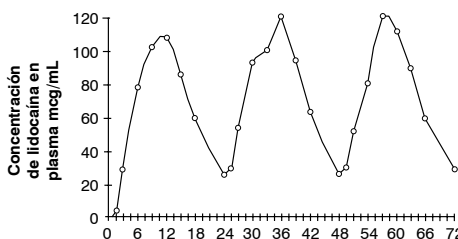
Cuando Versatis® es usado de acuerdo a las dosis recomendadas

Versatis®	Sitio de aplicación	Área (cm <sup>2</sup> )	Dosis absorbida (mg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)
3 parches (2100 mg)	Espalda	420	64 ± 32	13 ± 0.06	11 h

y siguiendo las instrucciones, solamente se absorbe el 3% de la dosis. El 95% (665 mg) de la lidocaína permanece en el parche usado. El pico promedio de concentración de lidocaína en sangre es de 0.13 µg/mL (aproximadamente 1/10 de la concentración terapéutica usada para el manejo de arritmias cardíacas). La aplicación de 3 parches simultáneamente por 12 horas (dosis diaria máxima recomendada), una vez al día por tres días, muestra que la concentración de lidocaína no se incrementa con el uso diario. El perfil farmacocinético de la media plasmática de los 15 voluntarios sanos se muestra en la Figura 1.

**Distribución:** cuando la lidocaína es administrada intravenosamente a voluntarios sanos, el volumen de distribución es de 0.7 a 2.7 L/kg (promedio 1.5 ± 0.6 SD, n = 15). Con las concentraciones bajas producidas por la aplicación de Versatis®, la lidocaína está ligada a las proteínas plasmáticas aproximadamente en 70%, principalmente a la glicoproteína ácida alfa-1. A concentraciones plasmáticas mayores (1 a 4 µg/mL de base libre), la unión a

**Figura 1. Promedio de la concentración sanguínea de lidocaína después de tres días consecutivos de aplicación diaria de tres parches de Versatis® simultáneamente por 12 horas en voluntarios sanos (n = 15)**



las proteínas plasmáticas de lidocaína es dependiente de la concentración. La lidocaína cruza la barrera placentaria y hematoencefálica, presumiblemente por difusión pasiva.

**ESTUDIOS CLÍNICOS:** En tres estudios, 182 pacientes recibieron lidocaína tópicamente (grupo casos) y 132 participantes placebo (grupo control). Dos estudios reportaron resultados importantes en el alivio del dolor, y el tercer estudio informó disminución del dolor en las evaluaciones finales. En éste metaanálisis combinando, dos de los tres estudios identificaron una diferencia significativa entre los grupos con lidocaína tópica y los grupos control. Se observó una mejoría en el alivio del dolor, con resultados estadísticamente significativos entre la lidocaína tópica y el placebo (P = 0.003). Para los objetivos secundarios, se halló una diferencia significativa entre los grupos, en la reducción del puntaje promedio de la EVA (P = 0.03). Se presentó un número similar de reacciones adversas cutáneas en ambos grupos. [Khalil W, et al. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2]

El tratamiento con Versatis® en dosis única fue comparado con el parche sin lidocaína (parche placebo), y con pacientes sin parche (solamente observación) en un ensayo clínico cruzado doble ciego con 35 pacientes con neuralgia post-herpética. Mediciones de la intensidad del dolor y el alivio del dolor fueron evaluadas periódicamente cada 12 horas. La acción de Versatis® fue mejor que la de los parches placebo en términos de la intensidad del dolor desde las 4 a las 12 horas. [Rowbotham MC, et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. Pain 1996]

El tratamiento con Versatis® en dosis múltiple, durante 2 semanas, fue comparado con parches placebo en un ensayo clínico cruzado, doble ciego, llevado a cabo en 32 pacientes, quienes fueron considerados como respondedores antes del estudio abierto con el uso del parche. Se valoró el dolor constante. Diferencias significativas a favor de Versatis® fueron observadas en términos de tiempo de permanencia en el ensayo (14 contra 3.8 días con un valor de p < 0.001), promedio diario de alivio del dolor y preferencia de los pacientes al tratamiento. Alrededor de la mitad de los pacientes tomaron la medicación oral comúnmente usada en el tratamiento de la neuralgia post-herpética. La cuantificación del uso de medicación concomitante fue similar en los dos grupos de tratamiento. [Galer BS, et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: Results of an enriched enrollment study. Pain. 1999]

**INDICACIONES Y USO:** Versatis® se indica para el alivio del dolor asociado con neuralgia post-herpética. Debe ser aplicado solamente en la piel intacta.

**CONTRAINDICACIONES:** Versatis® se contraíndica en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a los anestésicos locales tipo amida o a cualquier otro componente del producto.

**ADVERTENCIAS:** Exposición accidental en niños. Dado que Versatis® parche contiene una gran cantidad de lidocaína (por lo menos 665 mg), un niño pequeño o una mascota puede sufrir serios efectos adversos por la ingestión de un parche nuevo o utilizado de Versatis®. Es importante para los pacientes que tanto en el almacenamiento como en la eliminación, Versatis® esté fuera del alcance de los niños y de las mascotas. (Ver MANEJO Y ELIMINACIÓN)

**PRECAUCIONES:** Enfermedad hepática: pacientes con enfermedad hepática severa tienen alto riesgo de alcanzar concentraciones sanguíneas tóxicas de lidocaína, por la dificultad de metabolizar lidocaína normalmente.

**Reacciones alérgicas:** pacientes alérgicos a derivados del ácido para-aminobenzóico (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) no han mostrado sensibilidad cruzada con lidocaína. Sin embargo Versatis® debe ser usado con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad a los medicamentos especialmente si el agente etiológico es desconocido.

**Piel no intacta:** La aplicación sobre la piel inflamada o lastimada, aunque no se ha probado, puede resultar en altas concentraciones plasmáticas de lidocaína por incremento de la absorción. Versatis® se recomienda solamente para su uso sobre piel intacta.

Exposición en los ojos: debe evitarse el contacto de Versatis® con los ojos, basado en los hallazgos de irritación ocular severa con el uso de productos similares en animales. Si el contacto ocular ocurre, inmediatamente se deben lavar los ojos con agua o solución salina y proteger los ojos hasta el retorno de la normalidad.

#### Interacciones medicamentosas

**Antiarrítmicos:** Versatis® debe usarse con precaución en pacientes que reciben antiarrítmicos de la Clase I (tocainida y mexiletina) dado que los efectos tóxicos son aditivos y potencialmente sinérgicos.

**Anestésicos locales:** cuando Versatis® es usado concomitantemente con otros productos que contienen anestésicos locales, la cantidad absorbida desde cualquier formulación debe ser considerada. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: un metabolito menor el 2, 6 xilidino, puede ser carcinogénico en ratas. La concentración sérica de este metabolito es insignificante luego de la aplicación de Versatis®.

Deterioro de la fertilidad: el efecto de Versatis® sobre la fertilidad no ha sido estudiado.

#### Parto

Versatis® no ha sido estudiado durante el trabajo de parto, ni en el parto. Lidocaína no está contraindicada en el trabajo de parto. Versatis® podría ser utilizado concomitantemente con otros productos que contienen lidocaína, sin embargo debe considerarse el total de la dosis aportada con todas las formulaciones.

#### Madres lactando

Versatis® no ha sido estudiado durante la lactancia. La lidocaína es excretada en la leche materna humana. En la leche materna la proporción de lidocaína es de 0.4 versus el plasma. Debe tenerse precaución cuando Versatis® es administrado durante la lactancia.

#### Uso en pediatría

La seguridad y la eficacia de Versatis® en pediatría no se han establecido.

**REACCIONES ADVERSAS:** Reacciones en el sitio de aplicación. Durante o inmediatamente después del tratamiento con Versatis® (parches de lidocaína al 5%), la piel en el sitio de aplicación puede presentar ampollas, magulladuras, sensación de quemazón, despigmentación, dermatitis, decoloración, edema, eritema, exfoliación, irritación, pápulas, petequias, prurito, vesículas o una sensación anormal en el sitio de aplicación. Estas reacciones son generalmente leves y pasajeras y se resuelven espontáneamente entro de pocos minutos u horas.

#### Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas y anafilactoides asociadas a lidocaína, aunque raras, pueden ocurrir. Se caracterizan por angioedema, broncoespasmo, dermatitis, disnea, hipersensibilidad, laringoespasmo, prurito, shock y urticaria. Estas reacciones deben ser manejadas con las medidas convencionales. La detección de sensibilidad por pruebas cutáneas es de dudoso valor.

#### Otros eventos adversos

Debido a la naturaleza y limitaciones de los reportes espontáneos en la farmacovigilancia post-mercado, se han hecho reportes de eventos adversos sin una definición clara de causalidad incluyendo: astenia, confusión, desorientación, mareo, ceñalea, hiperestesia, hipoestesia, aturdimiento, alteraciones del sabor, vómito, disturbios visuales como visión borrosa, enrojecimiento, tinnitus y temblor.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:** Aplicar Versatis® en la piel intacta y cubrir la mayor parte del área dolorosa. Aplique máximo tres parches a la vez, por máximo 12 horas diarias. Los parches pueden ser cortados en pedazos pequeños con tijeras antes de remover el plástico protector. (Ver MANEJO Y ELIMINACIÓN). La ropa puede usarse sobre el área de aplicación. En pacientes debilitados o con problemas de eliminación renal se recomienda iniciar con dosis (fracciones) pequeñas del parche.

Si hay irritación o sensación de quemazón durante la aplicación, remueva el parche y no lo aplique nuevamente en ese sitio hasta que la irritación ceda.

Cuando Versatis® se usa concomitantemente con otros productos que contienen anestésicos locales, la cantidad absorbida de todas las formulaciones debe ser considerada para evitar riesgos.

**MANEJO DEL PARCHE:** Las manos deben ser lavadas después de la manipulación de los parches de Versatis®. Se debe evitar el contacto con los ojos. Guardar los parches en el sobre sellado. Colocar el parche inmediatamente después de sacarlo del sobre protector.

Deshecho de los parches. Pliegue los parches usados sobre los bordes adhesivos y elimínelos en forma segura, fuera del alcance de los niños y las mascotas. Versatis® debe ser guardado fuera del alcance de los niños.

**PRESENTACIÓN:** Versatis® (parches de lidocaína al 5%) están disponibles como sigue: Cartón con 5 parches empacados en un sobre resellable. Mantener Versatis® a 250C; con un rango permitido de 150 a 300C.

**VIDA ÚTIL:** La vida útil del producto en un empaque sellado es de 3 años.

Luego de abrir el empaque, los parches deben ser usados dentro de los siguientes 14 días.

**MAYOR INFORMACIÓN.** Diríjase a las oficinas de Grunenthal en su país. Consulte el vademécum local.



**DESCRIPCIÓN:** Transtec® 35 µg/h es un nuevo sistema analgésico transdérmico de Grünenthal, que contiene como principio activo buprenorfina. Transtec® 35 µg/h: un parche contiene 20 mg de buprenorfina. Área que contiene el principio activo: 25 cm<sup>2</sup>. Velocidad de liberación: 35 µg de buprenorfina por hora (durante un período de 84 horas). El parche es de color piel con esquinas redondeadas.

**Indicaciones:** Transtec® se indica en el manejo del dolor moderado a severo, oncológico y no oncológico (dolor músculo-esquelético, neuropático, etc.).

**BUPRENORFINA:** la buprenorfina es un opiáceo. Cuando se emplea con dosis en el rango clínico actúa como agonista de los receptores µ (m). Se elimina principalmente por las heces; por esta razón puede ser usado en insuficiencia renal. No tiene efecto techo analgésico (dentro de las dosis usadas en el rango clínico). Se puede combinar con otros opiáceos que se emplean como rescate (p.e. tramadol y morfina) y puede ser antagonizado con naloxona.

**FORMA DE USO:** Transtec® se aplica dos veces por semana (cada 3,5 días). Con la aplicación de dos parches a la semana, el paciente puede llevar una vida más independiente, sin recordar constantemente la presencia del dolor. La administración transdérmica produce menos fluctuaciones en los niveles plasmáticos, reduciendo la incidencia de efectos adversos.

Otras ventajas del sistema matricial son la apariencia cosmética y facilidad de manejo. El parche facilita una titulación lenta (escalamiento de la dosis) que se traduce en menos efectos secundarios. El parche se puede cortar con una tijera para hacer titulación.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS:

Con Transtec® se pueden presentar los efectos adversos típicos de los opiáceos: náusea, vómito, somnolencia y estreñimiento. La incidencia de estreñimiento es particularmente baja: 3,3%. La administración transdérmica puede provocar reacciones locales.

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la buprenorfina. Dependencia psicológica a los opiáceos. Insuficiencia hepática severa. Función respiratoria limitada. Tratamiento con IMAO en las últimas 2 semanas.

#### ADMINISTRACIÓN Y DOSIS:

El parche libera 35 µg de buprenorfina cada hora. Selección de la dosis inicial: los pacientes que no hayan recibido previamente ningún analgésico opiáceo deberán comenzar con medio parche de Transtec® 35 µg/h. Cuando se cambie de un analgésico opiáceo a Transtec debe tenerse en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la vía de administración y la dosis media diaria, para evitar la recurrencia del dolor.

Visite: <http://www.grunenthal.com>  
[www.transtec-patch.com](http://www.transtec-patch.com)

#### REFERENCIAS

1. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. Int J Clin Pract Suppl. 2003; (133):9-14
2. Griessinger N. Transdermal buprenorphine in clinical practice: a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. Curr Med Res Opin. 2005; 21(8):1147-56
3. Radbruch L. Buprenorphine TDS: the clinical development rationale and results. Int J Clin Pract Suppl. 2003; (133):15-8
4. Radbruch L. Buprenorphine TDS: use in daily practice, benefits for patients. Int J Clin Pract Suppl. 2003;(133):19-22

**COMPOSICIÓN:** una tableta recubierta de Zaldiar contiene: 325 mg de acetaminofén y 37.5 mg de tramadol.

**INDICACIONES:** alivio del dolor moderado a severo (p.e. dolor lumbar, dolor postoperatorio, trauma deportivo, crisis de exacerbación del dolor crónico)

**POSOLOGÍA.** Adultos: 3 tabletas al día. Esta dosis se puede incrementar hasta 2 tabletas cada 6 horas. Máximo 8 tabletas al día. Intervalo entre cada toma: mínimo de 4 horas. En ninguna circunstancia se debe administrar Zaldiar® durante un tiempo mayor al estrictamente necesario. Si se requiere tratamiento del dolor a largo plazo con Zaldiar®, como resultado de la naturaleza y la severidad de la enfermedad, se debe hacer un monitoreo cuidadoso y regular (con suspensión temporal del tratamiento, si es posible), para determinar la necesidad de la continuación del tratamiento.

Uso en niños: no se ha establecido el uso de Zaldiar en menores de 15 años. No se recomienda el uso de Zaldiar en esta población.

Uso en ancianos: en mayores de 75 años de edad, se recomienda incrementar el intervalo entre las dosis a 9 horas.

Uso en insuficiencia renal: no se recomienda el uso de Zaldiar en caso de insuficiencia renal con depuración de creatinina < 10 ml/min. En caso de depuración de creatinina entre 10 y 30 ml/min, incrementar 2 veces el intervalo entre las tomas (o sea, cada 12 horas).

**CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad al tramadol, al acetaminofén o a cualquier otro componente del producto. Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos centrales, opiáceos o psicotrópicos. Tratamiento concomitante o previo, en los últimos 15 días con IMAO no selectivos; en las últimas 24 horas con IMAO-A selectivos o IMAO-B selectivos. Insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepatocelular, epilepsia no controlada, uso concomitante de nalbufina, buprenorfina o pentazocina. Lactancia en caso de tratamiento a largo plazo.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** tramadol es un analgésico opiáceo, es un agonista puro, con mayor afinidad por los receptores µ. Tramadol también inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Estos mecanismos contribuyen a su efecto analgésico.

-Las propiedades analgésicas de acetaminofén involucran efectos centrales y periféricos.

**PRESENTACIÓN:** Zaldiar se presenta en cajas con 10, 20 o 30 tabletas en blister. Las presentaciones pueden variar en cada país.

**MAYOR INFORMACIÓN:** en las oficinas de Grünenthal en cada país, en los diccionarios farmacéuticos o en la página de Internet [www.grunenthal.com](http://www.grunenthal.com).

#### REFERENCIAS

1. Chauvin M. State of the art of pain treatment following ambulatory surgery. Eur J Anaesthesiol. 2003; 20 Suppl 28:3-6.
2. Desmeules J. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. Eur J Anaesthesiol. 2003; 20 Suppl 28:7-
3. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. Eur J Anaesthesiol. 2003; 20 Suppl 28:13-7.
4. McQuay H. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain Eur J Anaesthesiol. 2003; 20 Suppl 28:19-22.

**COMPOSICIÓN:** Tramadol original de investigación Grünenthal.

**DESCRIPCIÓN:** Tramadol es un producto desarrollado por Grünenthal en Alemania, aprobado por la FDA de USA y recomendado por la OMS. Es un analgésico de acción central cuya acción se explica por dos mecanismos:

uno como opiáceo débil y uno sobre sistemas neuromoduladores descendentes, los dos mecanismos son sinérgicos.

**INDICACIONES TRAMAL LONG:** dolor crónico de intensidad moderada-severa, p.e: neuropatía diabética y postherpética, compresión radicular, dolor de origen tumoral y osteoartritis, dolor lumbar crónico.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:** la dosis se adapta a la intensidad del dolor y de acuerdo con la respuesta individual. En pacientes que no han utilizado previamente analgésicos de acción central es conveniente hacer titulación mínimo durante siete días y comenzando con la dosis mas baja de una forma retard p.e Tramal Long 50 mg en la noche y luego cada 12 horas. Salvo otra indicación, Tramal® debe ser dosificado como se detalla a continuación.

Posología: Adultos y jóvenes mayores de 14 años:

Tramal® Long Oral 1 tab. c/ 12 horas hasta un máximo de 400 mg como dosis diaria.

**CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad al medicamento, a sus excipientes (las tabletas contienen 2.5 mg de lactosa) y a los analgésicos de acción central. Embarazo y lactancia. Intoxicación por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opiáceos y psicofármacos. No se debe administrar en pacientes que reciben IMAO o que hayan recibido estos medicamentos en las 2 semanas previas. Los pacientes epilépticos deben ser cuidadosamente monitoreados.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Tramal® debe emplearse con cuidado en pacientes opiáceo-dependientes, pacientes con trauma craneo-encefálico, cuando hay shock, disminución del nivel de conciencia de origen no especificado, trastornos del centro y/o de la función respiratoria, aumento de la presión intracraneana.

**INTERACCIONES:** Tramal® no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Emplear simultáneamente medicamentos de acción central (p.e. tranquilizantes, alcohol) incrementa el efecto depresor (cansancio, sueño). La carbamazepina puede disminuir o acortar la acción analgésica de Tramal®.

#### PRESENTACIONES:

TRAMAL® LONG 200, 150, 100 y 50 mg tabletas de liberación retardada. Caja por 10 tabletas. Las presentaciones pueden variar en cada país.

**MAYOR INFORMACIÓN:** en las oficinas de Grünenthal en cada país, en los diccionarios farmacéuticos o en la página de Internet [www.grunenthal.com](http://www.grunenthal.com).

#### REFERENCIAS

1. Curkovic B. Three-week open multi-centre study of sustained-release tramadol in various pain conditions. Arzneimittelforschung 2003;53(7):503-6
2. Moreno M. Tramadol S.R. in osteoarthritis. J of Clinical Rheumatology. 12(4) Suppl:S26, August 2006.
3. Nossol S. Treatment of pain with sustained-release tramadol 100, 150, 200 mg: results of a post-marketing surveillance study. Int J Clin Pract 1998; 52(2): 115-21.
4. Petzke F. Slow release tramadol for treatment of chronic malignant pain: an open multicenter trial. Support Care Cancer 2001 9:48-5

**Favor ponerse en contacto con la dirección médica de Grünenthal en cada país para pedir información respecto a la disponibilidad de las presentaciones de cada producto en su país**