

Rev. Iberoamericana del Dolor Vol. 5, No. 1, 2010

Manejo del dolor post-traumático con opioides transdérmicos: estudio observacional con buprenorfina

Gerardo Correa-Illanes⁽¹⁾, Wilfredo Calderón O.⁽²⁾, Ricardo Roa G.⁽³⁾, José Luis Piñeros B.⁽³⁾

(1) Médico Rehabilitador, Servicio de Rehabilitación, Hospital del Trabajador de Santiago. Profesor Adjunto Universidad de Chile. (2) Cirujano Plástico. Jefe Servicio Cirugía Plástica y Quemados, Hospital del Trabajador de Santiago. Chile. (3) Cirujano Plástico. Servicio de Cirugía Plástica y Quemados, Hospital del Trabajador de Santiago. Chile.

Management of post-traumatic pain using transdermal opioids: an observational study with buprenorphine

ABSTRACT

Objective: To evaluate the usefulness of transdermal buprenorphine (TDB) in the treatment of posttraumatic pain in an active working population.

Patients and methods: Prospective, observational study of a series of cases with moderate to severe post-traumatic pain. A structured questionnaire was applied.

Results: Twenty patients were studied: 11 men and 9 women, average age 42 years old; 9 had burns, 8 skin degloving and 3 proximal limb amputations. Eleven patients had neuropathic pain, five mixed pain and four nociceptive pain. At baseline DN4 questionnaire averaged was 5.4 ± 2.6 points; pain intensity (VAS) was 6.7 ± 1.5 (range 4-10); duration of pain was 13.8 months average. After 1.5 ± 1.2 months of treatment with TDB, VAS score was reduced by 4.1 ± 1.9 points ($61.6\% \pm 26.5\%$); 70% of patients reported significant functional improvement, especially in walking ability (6) everyday activities (4) and work capacity (2). Thirteen out of twenty (65%) patients improved significantly quality of sleep. The initial dose of TDB was $9.8 \mu\text{g/h}$ (4.3-17.5), stabilizing at $22.3 \mu\text{g/h}$ (8.8-35). At the start of treatment 19/20 patients used concomitant analgesia (total 39 drugs); after 15 weeks of TDB

the dose of 25.6% (10/39) concomitant analgesics was reduced and 51.3% (20/39) were suspended. Four patients (20%) presented passing nausea and there was one case of local skin allergy and one of constipation. No patient suspended the medication due to adverse reactions.

Conclusions: TDB is an effective and safe alternative in the treatment of patients with moderate to severe posttraumatic pain, reducing the intensity of pain and improving significantly functional capacity and quality of sleep.

Keywords: buprenorphine, chronic pain, trauma, transdermal opioids

RESUMEN

Objetivo: evaluar la utilidad de la buprenorfina transdérmica (TDB) en el tratamiento del dolor post-traumático en una población laboralmente activa.

Pacientes y métodos: estudio prospectivo, observacional de serie de casos con dolor post-traumático moderado a severo. Se utilizó un cuestionario estructurado.

Resultados: se estudiaron veinte pacientes: 11 hombres y 9 mujeres, edad promedio 42 años; 9 tuvieron quemaduras, 8 pérdida cutánea traumática y 3 amputaciones proximales de extremidades. Once pacientes tenían dolor neuropático, 5 dolor mixto y 4 dolor nociceptivo. Al comienzo del estudio el cuestionario DN4 rindió un puntaje de $5,4 \pm 2,6$ puntos; la intensidad del dolor (EVA) fue de $6,7 \pm 1,5$ (rango 4-10); la duración promedio del

dolor fue de 13,8 meses. Después de $1,5 \pm 1,2$ meses de tratamiento con TDB, el puntaje EVA se redujo en $4,1 \pm 1,9$ puntos ($61,6\% \pm 26,5\%$); el 70% de los pacientes reportaron mejoría funcional significativa, especialmente en la capacidad de marcha (6 pacientes), actividades de la vida diaria (4) y capacidad laboral (2). Trece de los veinte pacientes (65%) mejoraron significativamente la calidad del sueño. La dosis inicial de TDB fue $9,8 \mu\text{g/h}$ (4,3-17,5), estabilizándose en $22,3 \mu\text{g/h}$ (8,8-35). Al comienzo del tratamiento 19/20 pacientes usaban analgesia concomitante (total 39 fármacos), después de 15 semanas de TDB fue posible reducir la dosis del 25% de los analgésicos asociados (10/39) y en el 51,5% (20/39) la medicación analgésica fue suspendida. Cuatro pacientes (20%) presentaron náusea, hubo un caso de alergia cutánea local y uno de estreñimiento. Ningún paciente suspendió el parche debido a reacciones adversas.

Conclusiones: TDB es una alternativa segura y efectiva en el tratamiento de pacientes con dolor post-traumático moderado a severo, reduciendo la intensidad del dolor y mejorando significativamente la capacidad funcional y calidad del sueño.

Palabras clave: buprenorfina, dolor crónico, trauma, opioides transdérmicos

INTRODUCCIÓN

La presencia de dolor por trauma músculo-esquelético es un hecho frecuente y discapacitante, que afecta la rehabilitación y la reinserción sociolaboral de los pacientes. El uso de analgésicos de baja potencia p.e. acetaminofén (paracetamol) o AINEs, en ocasiones no logra controlar adecuadamente el dolor, llevando a la cronicación y a la consecuente limitación funcional del paciente. En el tratamiento del dolor crónico de origen no oncológico está contemplada la utilización de analgésicos opioides potentes cuando fallan todos los tratamientos previos, tanto farmacológicos como las técnicas antiálgicas (Camba 2004). Existe evidencia creciente sobre la utilización de analgésicos opioides en el dolor crónico de origen no oncológico con buenos resultados, desde el punto de vista de alivio del dolor y de calidad de vida del paciente, que deben prevalecer sobre el temor a la adicción y el abuso (Camba 2004).

A pesar de múltiples estudios que evidencian la efectividad de buprenorfina transdérmica en dolor no oncológico moderado a severo (Camba 2004, Griessinger 2005, Likar 2006, Schinke 2005, Tornero 2005, Barutell 2009), no hay información publicada sobre pacientes con dolor de origen post-traumático, lo cual motiva esta investigación, cuyo propósito es evaluar la utilidad de la buprenorfina transdérmica en el manejo de dolor post-traumático de intensidad moderada a severa, refractario, en población laboralmente activa, sometida a compensación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico prospectivo de serie de casos, con pacientes con accidentes del trabajo, cubiertos por la ley de accidentes del trabajo y enfermedades profesionales, y atendidos en el Hospital del Trabajador de Santiago desde el 1° de Mayo de 2008.

Criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión de la población estudiada fueron pacientes con dolor post-traumático moderado a severo ($\text{EVA} \geq 4/10$) con limitación funcional significativa, refractarios a medicación analgésica oral habitual; incluyendo el uso de opioides débiles. Se excluyeron los pacientes con patología mental severa previa al accidente o con antecedentes de adicción a drogas.

Evaluaciones. Se aplicó un protocolo estructurado, considerando las variables demográficas, diagnósticos, causa del dolor y salud mental. En todos los pacientes se utilizó el cuestionario DN4 (Bouhassira 2005, Pérez 2007) que considera dolor neuropático cuando el puntaje es igual o superior a 4/10. En todos los casos con sospecha de lesión de nervio periférico, se realizó un estudio neurofisiológico.

Intervención. Se utilizó Transtec® que es buprenorfina transdérmica (TDB) en un sistema de parches matriciales que liberan $35 \mu\text{g/h}$ (0,8 mg de buprenorfina en 24 horas). Se consignó la dosis inicial y de mantenimiento de TDB, uso de co-analgésicos y fármacos concomitantes. En todos los pacientes se utilizaron concomitantemente antieméticos (domperidona o metoclopramida) durante el primer mes de tratamiento, como medida preventiva

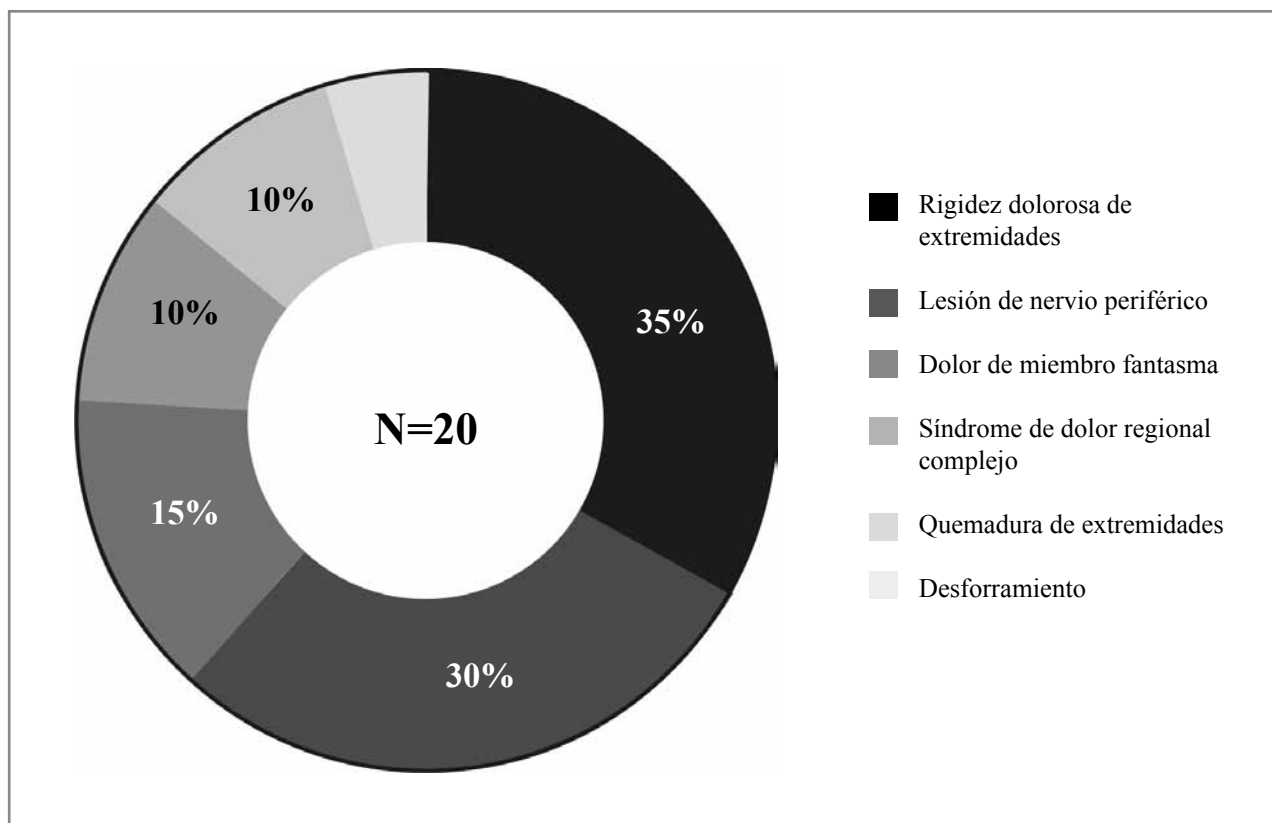
de la náusea y el vómito. Los resultados de la terapia se expresaron cómo cambios absolutos y porcentuales en la Escala Numérica (NRS) o Visual Análoga (EVA), calidad del sueño, recuperación de la funcionalidad y retorno al trabajo. Los pacientes fueron controlados semanalmente durante el primer mes y quincenalmente durante los meses siguientes, aplicando en cada consulta el protocolo descrito.

Aspectos éticos. Todos los pacientes fueron informados apropiadamente sobre las características del medicamento y de sus efectos colaterales antes de iniciar el estudio y dieron su consentimiento antes de ser incorporados.

Tras informarse, una paciente rechazó el tratamiento por temor a usar opioides. Se consultaron de forma dirigida los efectos colaterales en cada entrevista y la adherencia al tratamiento. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital del Trabajador de Santiago.

Análisis estadístico. Para el análisis de variables cuantitativas se utilizó promedio, desviación estándar, tamaño y valores máximo y mínimo. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias porcentuales absolutas y relativas. Para la comparación entre medias de los mismos pacientes estudiados en dos momentos de la investigación se utilizó la t de Student pareada.

Figura 1. Causas de dolor post-traumático en los casos manejados con terapia opioide transdérmica



Causas del dolor crónico severo en pacientes con dolor post-traumático, en una muestra de pacientes de salud ocupacional en un servicio de rehabilitación

RESULTADOS

Entre el 1º de Mayo y 31 de Diciembre de 2008 se incorporaron al estudio 20 pacientes con dolor post-traumático secundario a quemaduras, desforramiento cutáneo y amputación proximal de extremidades.

Demografía. La población estudiada son 20 pacientes, 11 hombres y 9 mujeres, con promedio de edad $42,1 \pm 11,7$ años (rango 24 a 47). Las lesiones traumáticas se localizaron en la extremidad inferior en 11 pacientes (55%) y en la extremidad superior en 9 casos. El diagnóstico de la enfermedad de base fue quemadura de extremidad en 9 casos (45%), aplastamiento y desforramiento grave de la extremidad en 8 (40%) y amputación proximal de la extremidad en tres pacientes (15%).

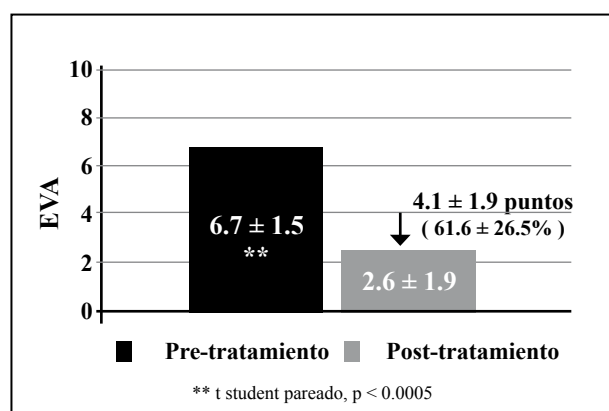
Tabla 1. Tiempo transcurrido desde el inicio del dolor y el comienzo de administración del sistema transdérmico de opioides (TDB)

Tiempo entre inicio de dolor y uso de TDB	Nº pacientes (%)
< 3 meses	9 (45%)
3 a 12 meses	4 (20%)
> 12 meses	7 (35%)

Evaluación del dolor. La causa del dolor fueron lesiones de nervio periférico, especialmente nervios mediano y peroneo, rigidez dolorosa de las extremidades y dolor fantasma por amputación proximal de extremidades. (Ver Figura 1). La intensidad del dolor (EVA) al comienzo del estudio, fue de $6,7 \pm 1,5$, mediana: 6,5, rango 4 a 10 puntos. Diez pacientes (50%) presentaban dolor ≥ 7 puntos. La duración del dolor previo al inicio de TDB fue de $13,8 \pm 18,4$ meses (rango de 1 día a 4,4 años). Doce pacientes (60%) presentaron dolor de menos de 6 meses de duración (Ver Tabla 1).

Dosis empleadas. La dosis inicial de TDB fue en promedio $9,8 \mu\text{g/h}$ (rango 4,3-17,5). 16 pacientes (80%) comenzaron con dosis de $8,75 \mu\text{g/h}$ (1/4 de parche). La dosis de mantenimiento fue de $22,3 \mu\text{g/h}$ (rango de 8,8 a $35 \mu\text{g/h}$); en 11 pacientes (55%) la dosis fue de $17,5 \mu\text{g/h}$ (1/2 parche) y en seis pacientes (30%) la dosis de mantenimiento fue de $35 \mu\text{g/h}$ (1 parche).

Figura 2. Nivel de dolor pre- y post tratamiento con buprenorfina transdérmica



Presencia de dolor neuropático. Al aplicar el cuestionario DN4, el puntaje de la población estudiada fue de $5,4 \pm 2,6$ (rango 1-10). Dieciséis pacientes (80%) obtuvieron puntajes iguales o superiores a cuatro puntos, de ellos cinco pacientes (25%) presentaban elementos en la entrevista y examen físico que apuntaban a características somáticas asociadas, considerándose el dolor de tipo mixto.

Comorbilidad. Diecisiete pacientes (65%) requirieron tratamiento por enfermedad mental derivada del accidente, los diagnósticos más frecuentes fueron: trastorno adaptativo, ansioso, depresivo o mixto en 8 casos, trastorno de estrés post-traumático en 4 pacientes, trastorno agudo de estrés en 3, síndrome ansioso en 2, reacción mixta en 1 y depresión mayor en 1 caso. Al momento del estudio, nueve pacientes (45%) recibían tratamiento psicofarmacológico: sertralina 4 casos, clonazepam en 3, zopiclona en 2 pacientes y alprazolam, bupropión, quetiapina y paroxetina en un caso cada uno.

Comedicación analgésica. Diecinueve pacientes (95%) utilizaron 39 medicamentos analgésicos al comienzo del estudio: paracetamol (acetaminofén) (12 casos), tramadol de liberación prolongada (11), pregabalina (7), tramadol en gotas (7 casos), amitriptilina (1) y lidocaína en parche al 5% en un paciente.

Tabla 2. Reducción porcentual del puntaje de dolor (EVA) en pacientes tratados con terapia opioide transdérmica

Reducción vs. puntaje EVA inicial (%)	Nº pacientes (%)
75 a 100%	7 (35%)
50 a 74%	7 (35%)
25 a 49%	6 (30%)
Total	20 (100%)

Evolución del dolor. Tras 15,6±8 semanas de tratamiento (rango 3,5 a 28,2), la reducción en la EVA fue de -4,1±1,9 puntos, rango entre 2 y 8 puntos, mediana 3 puntos, equivalente a una reducción del 61,6± 26,5% respecto a la intensidad de dolor basal (Ver Figura 1). Catorce pacientes (65%) redujeron 50% o más su EVA posterior al tratamiento con TDB. Ningún paciente mantuvo EVA ≥ 7 puntos (Ver Tabla 2). Trece pacientes (65%) registraron mejoría significativa de la calidad del sueño. Catorce pacientes (70%) refirieron recuperación funcional significativa tras el uso de TDB (Ver Figura 3).

Impacto laboral. Antes del accidente relacionado con el dolor, 18/20 pacientes (90%) estaban laboralmente activos. Dieciocho pacientes (90%) volvieron a trabajar posterior al accidente. En 8/11 pacientes que iniciaron TDB mientras se mantenían en reposo laboral, producto del accidente, se observó mejoría funcional que influyó en su reincorporación laboral. Actualmente 4 pacientes trabajan en el mismo puesto que tenían previo al accidente, tres fueron reubicados en otro puesto de menor exigencia física, dos laboran en un trabajo diferente, una paciente retomó su actividad profesional y un paciente está en paro y en proceso de capacitación en el área informática. En 8/9 pacientes que iniciaron TDB posterior al alta laboral, con tiempo promedio de 23 meses, mediana 21,9 meses, se observó mejoría funcional con impacto laboral, incluso dos pacientes emprendieron nuevos trabajos exitosamente, gracias al alivio del dolor (Ver Tabla 3).

Evolución de la comedición analgésica. Después de 15 semanas de tratamiento, se habían suspendido 20/39 analgésicos (51,3%) y se redujo significativamente la dosis de otros 10 (25,6%). De los 9 pacientes que se mantuvieron con analgésicos coadyuvantes, tres usan tramadol en gotas para el dolor incidental, cinco pregabalina (75 mg) y uno amitriptilina (25 mg), estos dos últimos fármacos en una toma nocturna.

Figura 3. Mejoría funcional en pacientes tratados con buprenorfina transdérmica

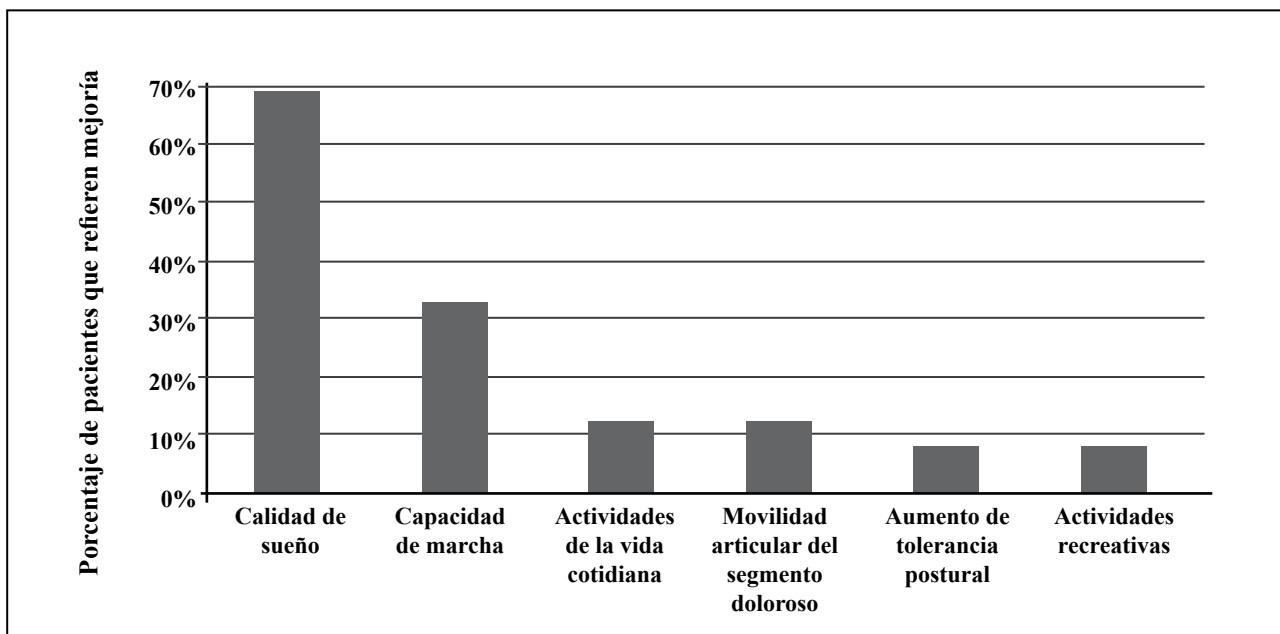


Tabla 3. Repercusión laboral de la terapia con opioide transdérmico

Caso	Tiempo alta laboral- inicio TDB (meses)	Mejoría funcional con impacto laboral	Trabajo previo	Trabajo actual
1	26,1	Capacidad de marcha	Guardia de seguridad	Guardia de seguridad
2	1,3	Realizar trabajo pesado con extremidades superiores (levantar bidones de 30 kg)	Operario de caldera	Operario de caldera
3	39,6	Capacidad de marcha	Electromecánico	Electromecánico
4	2,1	Calidad de sueño	Operario minero	Operario minero
5	13,2	Capacidad de marcha	Cuidador de buses	Cuidador de buses
6	12,3	Capacidad de marcha	En paro laboral (*)	En paro laboral
7	62,5	Realizar trabajo pesado con extremidades superiores (uso de pala, chuzo y picota)	Obrero municipal (jardinero)	Obrero municipal (jardinero)
8	27,6	Aumento funcionalidad mano dominante	Operador de línea de alto voltaje (**)	Microempresario de correo privado
9	21,9	Aumento funcional mano dominante	Empleada en casa particular (***)	Artesanía y tejido

(*) Paciente con retardo mental leve, analfabeta, difícil reinserción laboral

(**) El paciente era operador de línea de alta tensión y tras la severa lesión de ambas manos lo despidieron tras el alta laboral. Con el tratamiento con TDB disminuyó el dolor de la mano y mejoró su funcionalidad, con lo cual el paciente emprendió exitosamente una actividad de servicios.

(***) Paciente tras grave accidente que lesionó severamente su mano derecha, se mantuvo con dolor severo por casi dos años. Tras inicio de TDB la paciente disminuye el dolor y aumenta la funcionalidad de la mano. A pesar de múltiples ofertas de sus antiguos empleadores, la paciente decide dar un giro a su vida y dedicarse a la artesanía de retablos y figuras costumbristas y al tejido, actividades que no podía realizar previamente por dolor.

Tolerabilidad. Cuatro pacientes (20%) presentaron náusea transitoria, una paciente reacción alérgica local leve que respondió a corticoides locales y mayor rotación en la colocación del parche, un caso de estreñimiento y otro de somnolencia transitoria con buena respuesta a las medidas adoptadas. Ningún paciente discontinuó TDB por causa de los efectos colaterales.

Adherencia al tratamiento. La adherencia de los pacientes al tratamiento fue excelente en diecinueve casos (95%). En un caso la adherencia fue regular, debido a que el paciente discontinuaba ocasionalmente el parche o alargaba los días de uso, por olvido.

DISCUSIÓN

Nuestra serie de casos se diferencia sensiblemente de otras reportadas (Camba 2004, Griessinger 2005, Likar 2006, Schinke 2005, Barutell 2009, Muriel 2009), pues corresponde a pacientes con dolor post-traumático, 20 a 30 años más jóvenes que los de series previas y que son laboralmente activos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son mejores que los obtenidos en población con dolor crónico nociceptivo no oncológico (Camba 2004), observando reducción de la intensidad del dolor de -61,6% vs. -52% y de consumo de analgésicos de -76,9% vs. -42%.

La mayoría de la población estudiada tenía dolor con componente neuropático, obteniendo alivio del dolor en forma significativa con TDB, esto podría explicarse gracias al efecto antihiperalgésico de la buprenorfina, un agonista μ y antagonista κ , en contraste con los opioides agonistas μ puros (Likar 2006, Hans 2007, Pergolizzi 2010).

Ningún paciente de la serie presentó eventos adversos serios, sistémicos o locales y las reacciones adversas registradas fueron las esperadas con un opioide potente, con una frecuencia de presentación similar a la de estudios previos en población no oncológica (Camba 2004, Griessinger 2005, Likar 2006, Schinke 2005). A diferencia de los estudios previos (Camba 2004, Griessinger 2005, Likar 2006, Schinke 2005, Muriel 2009), ningún paciente de nuestra serie abandonó el tratamiento debido a efectos adversos, ello probablemente debido a una titulación lenta y cuidadosa y al uso concomitante de antieméticos durante el primer mes de tratamiento como medida preventiva de la náusea y el vómito.

La titulación de la dosis de TDB comenzó en todos los casos con dosis bajas del fármaco, un cuarto de parche (8,75 $\mu\text{g/h}$), lo cual mejora la tolerabilidad y concuerda con hallazgos previos (Muriel 2009).

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios de costo / efectividad

para analizar el impacto de TDB versus terapias orales, contrastando el ahorro en tiempos de hospitalización y reposo laboral.

CONCLUSIONES

- La buprenorfina transdérmica es un medicamento eficaz en el manejo del dolor post-traumático crónico.
- El alivio del dolor con TDB, facilitó la realización de programas de recuperación funcional, disminuyendo los tiempos de rehabilitación y de reposo laboral.
- Se observó un alto nivel de satisfacción en los pacientes, por la comodidad de uso y la eliminación o reducción de la medicación oral utilizada, en muchos casos por años.
- La buprenorfina transdérmica es una alternativa efectiva y segura en el tratamiento de pacientes con dolor postraumático de intensidad moderada a severa, refractario a medicación analgésica oral habitual.
- La buprenorfina transdérmica mejora significativamente el nivel funcional de los pacientes y consecuentemente se asocia con alto nivel de reintegro laboral.

AGRADECIMIENTOS

A mi jefatura y colegas del Servicio de Rehabilitación del HTS, por el apoyo brindado para realizar este estudio.

A la Dra. Belén Larrea por su apoyo en el tratamiento de dos de los pacientes de esta serie.

REFERENCIAS

1. Camba MA. Buprenorfina transdérmica en el tratamiento del dolor crónico nociceptivo. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11. Supl V: 22-30.
2. Barutell C. High dose transdermal buprenorphine for moderate to severe pain in spanish pain centres—a retrospective multicenter safety and efficacy study
3. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice – a post-marketing surveillance study in 13.179 patients. *Curr Med Res and Opinions* 2005; 21(8): 1147-1156.
4. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new Neurophatic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005, 114:29-36.
5. Pérez C, Galvez R, Huelbes S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Doleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neurophatic or somatic component. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007. 5:66
6. Pergolizzi J. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010 May 17. [Epub ahead of print] PMID: 20492579

1. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Ther Clin Risk Management* 2006;2(1):1-11
2. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: A multi-center, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28(6): 943-952
3. Schinke M. Focus on quality of life in chronic pain management: A retrospective evaluation of 133 cases treated with transdermal buprenorphine. *J. Applied Ther Res* 2005; 5 (4): 6-14.
4. Tornero J. Buprenorfina y dolor osteomuscular. Capítulo 5. ES: Budd K y Raffa R (Ed.) Buprenorfina: un analgésico opioide excepcional. Farmacología y aplicación clínica. Barcelona, Ediciones Médicas SL, 1-8, 2005.
5. Hans G. Buprenorphine – a review of its role in neuropathic pain. *J.Opioid Manag* 2007 3(4): 195-206.
6. Muriel C, Cervera JM, Constela M, et al. Evaluación del tratamiento del dolor crónico en pacientes oncológicos con buprenorfina transdérmica. *Rev. Iberoamericana del Dolor* 2009; 1 (4): 43-55.

Correspondencia:

Dr. Gerardo Correa, Servicio de Rehabilitación, Hospital del Trabajador de Santiago. Ramón Carnicer 185, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56-2-6853160. Correo electrónico: gcorrea@achs.cl