MONOGRAFIES MÈDIQUES
de l'Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears
12
NOVA ÈPOCA

Direcció:
CARME BUSQUETS
M.ª VICTÒRIA RIBERA

UNITATS DE DOLOR. REALITAT AVUI, REPTE PER AL FUTUR

MONOGRAFIES MÈDIQUES
de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears
12
NOVA
ÈPOCA

Direcció:
CARME BUSQUETS
M.ª VICTÒRIA RIBERA

UNITATS DE DOLOR. REALITAT AVUI, REPTE PER AL FUTUR

Carme Busquets Julià

Hospital Universitari Josep Trueta
Girona

M.ª Victòria Ribera Canudas

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

2002

Editat sota la Direcció Científica de l'Acadèmia de
Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears.

Portada:

Aquesta edició ha estat possible gràcies
a la col·laboració i suport de
PFIZER, S.A.

P. Bonanova, 51
08017 Barcelona. España

Dipòsit legal: Gi-1593-02
Imprès a Espanya per Gràfiques GISPERT, S.A.

“El dolor millor tolerat
és el que tenen els altres”

J. Bonica

“Divinum est opus sedare dolorem”

Hipócrates

Índex

Pròleg del Conseller de Sanitat i Seguretat Social
Dr. Eduard Rius XI

Pròleg del President de l'ACMCB
Dr. Joaquim Ramis XIII

Presentació
Dra. C. Busquets Julià, Dra. M.ª V. Ribera Canudas XVII

Generalitats sobre el dolor
Dr. D. Samper Bernal, Dra. G. Roca Amatria,
Dr. A. Montero Matamala, Dra. E. Català Puigbó 23

Prevalença del dolor en l'àmbit hospitalari
Dra. M. Cañellas Arsegol, Dra. E. Català Puigbó 31

Prevalença del dolor a la població de Catalunya
Dra. A. Bassols Farrés, Dra. E. Català Puigbó 39

Història del tractament del dolor
Dr. Carlos de Barutell Farinós 47

Unitats de Dolor
Dra. C. Busquets Julià, Dra. M.ª V. Ribera Canudas 53

Material necessari per a les Unitats de Dolor
Dra. M. Rull Bartomeu 73

Tècniques utilitzades a les Unitats de Dolor.
Temps requerit
Dra. C. Busquets Julià, Dra. M.ª V. Ribera Canudas 79

El mesurament del dolor
Dr. P. Martínez Ripol, Dra. M.ª V. Ribera Canudas 81

Case-mix de les Unitats de Dolor i tractaments per patologies
Dra. M.ª V. Ribera Canudas, Dra. C. Busquets Julià
Dra. A. Puente Navazo 87

Assaigs clínics sobre l'alleujament del dolor: 10 reptes
Dr. A. R. Jadad, Dra. E. Català Puigbó
Dra. M. Ferrádiz Mach 103

Consentimient informat a les Unitats de Dolor
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona (COMB) 115

Protocol medicolegal de consentiment informat per opioides
Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Prof. Dr. M. Rodríguez Pazos, Dr. C. de Barutell Farinós 117

Tractament farmacològic del dolor
Dra. C. Busquets Julià, Dra. M.ª V. Ribera Canudas 127

Tècniques mínimament invasives en el tractament del dolor
Dra. M.ª V. Ribera Canudas, Dr. P. Martínez Ripol
Dra. A. Mesas Idáñez 155

Electroanalgèsia: estimulació elèctrica transcutània (TENS), iontoforesi de fàrmacs
Dr. J. Vilaplana Birba, Dra. C. Busquets Julià 171

Tècniques intervencionistes en el tractament del dolor crònic: estimulació elèctrica medul·lar (SCS), teràpia amb fàrmacs per via intratecal
Dr. J. Vilaplana Birba, Dra. C. Busquets Julià 179

Lesions per radiofreqüència en el tractament del dolor crònic. Dolor raquidi
Dr. R. Ruiz López 189

Unitat de Dolor Agut
Dra. M.ª V. Ribera Canudas, Dra. A. Mesas Idáñez 207

[redacted] 217

El futur de la farmacologia analgèsica: més enllà dels opioides i dels AINE
Dr. J.-E. Baños Díez, Dr. F. Bosch Llonch 251

Efectes antinociceptius i antiinflamatoris dels opioides
Dra. M. M. Puig, Dr. A. Romero, Dr. O. Pol
Dr. S. Sánchez, Dra. Mª E. Planas 281

Efectes antinociceptius dels cannabinoides i desenvolupament de fenòmens de tolerància i dependència
Dr. R. Maldonado López 291

El dolor dels ancians i el seu abordatge interdisciplinar
Dr. S. Esteban Moreno 323

Dolor en pediatria
Dr. J. Marco Valls, Dr. E. Hansen Ferrer y Dr. J. Torres Font 361

Aspectes psicològics del dolor
Dra. C. Jethà, C. Ryan Ph. D
Dra. M.ª V. Ribera Canudas 389

Actituds terapèutiques basades en l'evidència. Rellevància en el dolor crònic no cancerós en pacients adults i amb exclusió de les cefalees.
Dra. M.ª D. Ferrer García 407

Pròleg

L'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears destaca per la seva contribució en l'estudi i la millora de les Ciències de la Salut. En aquest sentit, l'Acadèmia ha estat reconeguda, al llarg de la seva existència, per la publicació periòdica de Monografies Mèdiques que s'han convertit en importants eines de consulta per als professionals sanitaris.

La Monografia sobre el dolor que ara els presento és una obra exhaustiva, feta per reconeguts professionals, que tracta un dels temes actuals que més inquieta, tant a la professió mèdica com a la ciutadania en general per la repercussió social i sanitària que aquesta dolència té avui dia.

Els resultats de la darrera l'Enquesta de Salut de Catalunya mostren que el dolor és un problema molt prevalent en la població catalana de més de 15 anys d'edat. Fins un 26% de les persones enquestades manifesten patir dolor.

Aquest és un patiment, un problema que en ell mateix no es pot considerar com a malaltia, però que per la seva repercussió en la qualitat de vida de les persones i en la implicació que aquesta dolència provoca en la societat, s'ha de considerar com un tema prioritari a tenir en compte. S'ha de continuar investigant i avançant en l'estudi del concepte del dolor, les causes que el provoquen i el seu tractament.

L'any 1996, el Departament de Sanitat i Seguretat Social, seguint amb la línia de treball per a la millora de la qualitat del sistema sanitari en benefici de la millora de l'atenció que es presta al ciutadà, va incloure en el Pla de Salut de Catalunya com a un dels objectius prioritaris la pal·liació del dolor. Posteriorment, dins el Pla de Salut de Catalunya corresponent al període 1999-2001 es feia especial menció a la necessitat de prevenir, controlar i pal·liar el dolor amb la implementació de protocols i guies d'actuació de les societats científiques. Actualment, 8 hospitals catalans disposen d'unitats especialitzades en aquest tipus de dolència.

La Monografia sobre el Dolor de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears que tenen a les seves mans

és un punt de referència a tenir en compte per tots els professionals sanitaris. Aquesta publicació aporta nova informació sobre com tractar el dolor, els avenços més rellevants, la farmacologia analgèsica i un nou camp a destacar, els efectes analgèsics antiinflamatoris dels opioides.

Estic segur que aquest llibre, a més de ser una eina d'obligada consulta per a tothom, contribuirà a la millora de la qualitat de vida de totes les persones. Des d'aquestes línies vull felicitar a tots aquells professionals que han col·laborat en la seva elaboració i, que en definitiva, contribueixen a perfeccionar el coneixement, la comprensió i el tractament d'aquesta dolència.

Eduard Rius i Pey
Conseller de Sanitat i Seguretat Social

Pròleg

Poques coses hi ha en el món tan comunes a tots els humans com el dolor. Des de temps molt pretèrits s'han descrit temes que en donen constància. La mitologia grega ens descriu el càstig de Prometeu quan l'àguila li picotejava el fetge; tenim ben present les paraules "pariràs amb dolor" del Gènesi, així com els dolors dels condemnats a l'infern que ens descriu Dante en la seva Divina Comèdia, per citar solament uns exemples. Per a descriure'ls s'hi empren analogies diverses però no hi ha una terminologia que defineixi afinadament el dolor.

Els diccionaris defineixen el dolor físic com un "fet subjectiu consistent en una percepció sensorial més o menys fortament desplaent, deguda a l'excitació de terminacions nervioses sensitives, que és acompanyada d'una reacció psicoemocional del mateix caire i de reaccions que tendeixen a evitar les causes que la provoquen".

Però aquesta percepció sensorial pot o no esdevenir dolorosa, segons quina sigui la capacitat que el sistema nerviós i la mateixa persona tinguin per deixar-se influir per aquest estímul. No tots els individus ni cadascun d'ells en diverses circumstàncies acusen la mateixa intensitat de dolor envers una estimulació aparentment idèntica, puix que l'estat emocional, l'experiència anterior, l'ambient en què ha madurat la persona, etc., influeixen notablement en aquests aspecte.

I encara, el dolor, es viu de molt diferent manera segons les característiques de la persona. Hi ha qui el sent com un desafiament per demostrar de què és capaç. En d'altres pot aconseguir-li compassió i protecció i aleshores és sentit no com una angoixa, sinó com una seguretat. En altres casos l'actitud és de rebel·lió, que el fa sofrir més per no acceptar el mal que sofreix. I fins i tot l'actitud psicològica del malalt que no té esperit de lluita contra el seu dolor, dóna una resposta física molt pitjor a la medicació. En poques paraules, l'actitud psicològica contribueix de manera molt clara en la percepció del dolor.

També hi ha l'actitud de voler ignorar el dolor o la malaltia, com si d'aquesta manera tant el dolor com la malaltia desapareguessin, com si no fos realitat allò que un no percep clarament.

La por al mal, en lloc de dur-lo a consultar pot produir una inhibició, un aparent desinterès. Hi ha malalts que han oblidat un dolor d'angina de pit, i se n'han tret de sobre el record com si fos un mal pensament. Com també, a vegades, el dolor és sentit com un defecte, com una humiliació que es dissimula perquè molesta ser servits fins i tot quan aquest rebuig a ser servits fa patir els familiars sol·lícits que l'atendrien ben de gust. I no podem oblidar de qui es refugia en el dolor per egoisme, per treure'n benefici perquè vol ser servit.

Ser altruista en el sentit de voler servir els altres i no acceptar dels altres un servei, representa un progrés, però també un orgull. L'actitud adulta i responsable és la de la naturalitat, la que accepta tant servir al proïsme com la pròpia feblesa que obliga a deixar-se servir.

La veritat, però, és que tant el dolor com la malaltia són termes que ens costen d'admetre com un fet natural cosa per la qual, malgrat que són presents sempre en la nostra vida, els defugim. Tots els elements que trobem en el dolor, l'angoixa, la consciència de la limitació, sovint la por, els trobem en tot ésser humà, de manera que l'antropologia del malalt és aplicable a tothom, malgrat que en el malalt aparegui amb uns trets més dramàtics, més acusats. I també és veritat que a vegades el dolor o la malaltia, en impedir fer les activitats habituals, permeten descobrir altres sentits insospitats fins llavors, de la mateixa manera que veiem les estrelles de nit quan el sol no hi és. La qüestió és que la nostra cultura actual no ens ensenya gairebé res sobre el dolor, si de cas només a témer-lo.

I que espera el malalt del metge? Espera que el guareixi, però també espera tranquil·litat. Quantes vegades hem sentit que ens han dit: "ara que vostè ha vingut a veure el malalt, tots ens hem quedat molt més tranquils". I la malaltia o el dolor segueix igual, però tant el malalt com els familiars s'han sentit acompanyats. Quina explicació se li ha de donar al pacient sobre la realitat del seu dolor? I quina veritat ha de dir-li el metge? Cada pacient, cada malalt, té dret a la veritat que és capaç d'acceptar. I el dret a ser ajudat cap a una comprensió cada vegada major. S'ha d'informar pensant en el seu bé, en la seva promoció, pensant fins a quin punt tindrà fecunditat el que se li expliqui. En resum, no es pot fer trampa ni a la veritat ni al malalt.

El metge busca una explicació del problema i a la vegada lluita per a solucionar la malaltia o el dolor, és a dir guarir-lo i, si no és possible, almenys tenir-ne cura i alleujar les molèsties. El bon professional és sensible al dolor i es compadeix de qui el pateix,

i actua no solament per aquesta sensibilitat o compassió, sinó per la solidaritat amb el seu sofriment, del qual es fa solidari.

Afortunadament, en les últimes dècades s'han produït espectaculars avenços que han donat un gir important en el concepte del dolor i el seu tractament. Hi ha hagut un notable augment de col·laboració entre investigadors i clínics amb l'objecte d'aprofundir en el seu estudi i la seva fisiopatologia. Hi ha hagut també investigadors clínics que han definit amb major precisió les característiques del dolor i els diversos quadres del dolor crònic. I també ha estat important la contribució de psiquiatres i psicòlegs que han ajudat a definir i a destacar la importància dels factors culturals i emocionals en l'experiència dolorosa total de l'individu.

Són totes aquestes consideracions i aquests avenços en els tractaments dels diferents tipus de dolor que els autors d'aquest llibre posen a la consideració dels seus lectors. És una obra conjunta de diferents professionals que han estudiat les bases neuroanatòmiques i fisiològiques del dolor, els nous conceptes en la investigació farmacològica i d'altres més clínics que tenen experiència en els tractaments per alleujar-lo o guarir-lo. A les directores d'aquesta Monografia Mèdica, Carme Busquets i M.ª Victòria Ribera, se'ls ha d'agrair haver concebut una obra que abasti l'ampli camp del dolor amb una visió molt actual, així com el mèrit d'haver obtingut la col·laboració de professionals distingits en aquest camp. És una excel·lent i nova aportació d'un tema que afecta tota la humanitat i que, a la vegada, enriqueix la col·lecció de Monografies Mèdiques de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears.

Joaquim Ramis i Coris
President de l'ACMCB

Presentació

Durant el temps que ha durat l'elaboració d'aquesta Monografia hem pensat moltes vegades que podria ser millor, que hauríem pogut dir més coses, que l'actualització ha de ser permanent, però tot això, ara ja us ho deixem a vosaltres, estimats lectors. Hem fet un tall en el temps i hem intentant recollir i transmetre el que hi havia fins aquest moment sobre aquest tema. El que hem fet, és el que teniu a les mans.

Doncs bé, ara ja fa gairebé dos anys que decidírem fer un llibre sobre el dolor. No va pas ser una decisió precipitada sinó el resultat d'anys de treball, de reunions, de discussions, de redactar textos, de consultes, de trobades, on parlàvem i comentàvem sobre aquest tema en el qual tots els qui hem col·laborat en aquesta Monografia estem interessats. Fou el President de l'ACMCB qui ens va donar la solució: fer una Monografia dins la col·lecció que edita regularment l'Acadèmia. Un tema que interessa tothom, ja que tots tenim dolor, i pocs coneixen com es tracta, si es pot tractar o, fins i tot, si s'ha de tractar. Recordeu que disposem de coneixements, tècniques i professionals preparats per tractar-lo. De tots aquests temes en fem un breu resum que posem a l'abast de tots vosaltres. Esperem que us sigui útil i que sigui només l'inici d'un llarg, intens i fructífer treball que entre tots hem de fer possible.

Aquesta Monografia no pretén ser un llibre més, dels molts que existeixen, sobre el tractament del dolor. El nostre objectiu és que sigui un punt de referència, on especialistes en dolor i, molt especialment, els qui no ho són, puguin trobar informació sobre la conveniència i la necessitat de tractar-lo, on es pot tractar, com es fa i qui es dedica a fer-ho.

En els capítols successius de la Monografia, primer trobem la informació referent a la importància del dolor en la vida i com influeix en la nostra conducta, en el nostre treball, en el nostre entorn, en la societat i com modifica conductes. Seguidament tenim ja al nostre abast treballs fets en el nostre àmbit i concretament a Catalunya, sobre la prevalença del dolor a casa nostra. No és gens fàcil fer estudis d'aquestes característiques, però

s'han fet imprescindibles per conèixer més sobre aquest tema i les seves repercussions de tot tipus, personals, familiars, socials i econòmiques. Aquests treballs els han fet professionals interessats en el dolor i el seu tractament, i aquí donem les primeres dades obtingudes que reflecteixen aquest problema, aquesta malaltia que representa el dolor crònic i que ja ens permeten començar a reflexionar com tractar-lo i a considerar-lo com una malaltia més que té solució.

La presència de *dolor* en múltiples malalties és, avui dia, considerat i generalment acceptat com un patiment innecessari, inútil, que en moltes ocasions és responsable d'un augment de la morbilitat, prolongació d'estades hospitalàries i font de trastorns psicològics importants que precisen atenció i tractament mèdic especialitzat. Per tant, d'això, es dedueix que *s'ha de tractar i podem afirmar que, en la majoria dels casos es pot controlar eficaçment, ja que disposem de fàrmacs, tècniques i professionals ben entrenats en aquest camp*.

Davant d'aquesta evidència, un dels **objectius** del Pla de Salut de Catalunya per al bienni 1996-1998, fou proposar intervencions adreçades a la millora de la qualitat de vida de les persones pel que fa a la prevenció i a la pal·liació del dolor. Durant el període 1999-2001, el Pla de Salut de Catalunya - Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1999; 145-147, diu textualment: "*la contribució a la millora de la qualitat de vida de les persones és un objectiu fonamental del sistema sanitari català. Determinats problemes de salut com són especialment les malalties cròniques, les situacions de terminalitat i alguns procediments diagnòstics i terapèutics, sovint produeixen un important patiment físic i/o psíquic de les persones que podria ser sanitàriament evitat o pal·liat. El dolor és un patiment innecessari que pot prevenir-se, controlar-se i pal·liar-se en la majoria dels casos*". Més endavant diu: *"alguns estudis efectuats en el nostre entorn mostren que tant el dolor agut com el crònic són un motiu important de demanda assistencial i sovint són tractats de manera insuficient. En el moment actual, el control del dolor és una prioritat social i sanitària i un signe d'eficiència, de bona pràctica clínica i de qualitat.*

Durant el període 1999-2001, proposa:

1. *Estudis descriptius amb la finalitat de disposar de dades de prevalença del dolor en els diferents àmbits assistencials.*

2. *Recomanacions per a la prevenció, el tractament i el control del dolor a Catalunya, amb la participació i el consens d'experts i societats acadèmiques i científiques.*
3. *Creació de comitès de dolor interdisciplinaris per tal de dissenyar un protocol d'atenció al dolor, d'acord amb les recomanacions establertes per a Catalunya.*
4. *Proporcionar informació específica als metges d'atenció primària sobre les condicions de prescripció i les indicacions d'utilització dels analgèsics opioides.*

Doncs bé, durant aquests darrers anys, ha quedat ben palès l'interès d'aquest tema, ja que part dels objectius abans esmentats s'han portat a terme. També val a dir que la majoria d'ells ho han estat gràcies a la voluntat dels professionals interessats en aquest camp. S'han fet estudis de prevalença, s'han fet i s'estan fent assaigs clínics, alguns d'ells multicèntrics, que comprenen Catalunya, Espanya i també Internacionals; docència, difusió i formació continuada i, fa pocs mesos, s'ha creat la Societat Catalana de Dolor, dins de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears

Des del punt de vista econòmic, el dolor ocasiona a la societat grans pèrdues. El nombre de persones amb problemes de dolor agut i crònic és molt elevat i, a causa de la seva gran repercussió emocional i el grau d'incapacitat que produeix, planteja greus problemes a nivell humà i enormes pèrdues econòmiques en els països desenvolupats. Actualment, disposem de diversos estudis sobre la prevalença i l'impacte econòmic que suposa el dolor. Aquests estudis apunten que les despeses ocasionades representarien aproximadament el 2,8% del PIB dels països industrialitzats. Segons les darreres dades disponibles (Institut d'Estadística de Catalunya - AEC/98), el **PIB de Catalunya l'any 1996 fou: 83.665,62 milions d'euros. El 2,8% del PIB a Catalunya representa: 2.342,64 milions d'euros anuals**. Dins d'aquest cost, s'inclouen despeses de personal sanitari, d'Institucions Sanitàries, medicaments, radiologia, laboratori, ortopèdia, trasllat de pacients, despeses administratives i absentisme laboral. Ja traureu, vosaltres lectors, les conclusions d'aquestes dades.

També les Unitats de Dolor són presents des de fa anys a les nostres contrades. Són els veritables llocs, d'on surt l'interès, el treball, la dedicació pel dolor. Hi ha tot un capítol on se'n fa una detallada i acurada descripció.

El nucli central d'aquesta primera part de la Monografia vol explicar què és una Unitat de Dolor, com funciona, qui n'és el responsable, on estan ubicades, quins tractaments i quins tipus

de dolor s'hi tracten. També el material que necessitem i, finalment, el personal que hi treballa. No voldríem deixar de comentar les tècniques emprades i el temps necessari per aplicar-les, així com els sistemes de valoració del dolor més emprats per nosaltres.

Hem intentat, seguint les indicacions de la IASP (International Association for the Study of Pain), fer un primer esborrany del "case-mix" de les Unitats de Dolor. Això, en un futur immediat, requerirà una àmplia i profunda reflexió, una ampliació així com consensuar aquest llistat de patologies.

També ens ha semblat interessant traduir i publicar, en aquesta Monografia, un treball de la IASP sobre les condicions que han de reunir, o que s'han de valorar, abans d'iniciar un estudi sobre el dolor.

No podíem deixar d'incloure el consentiment informat sobre els tractaments a les Unitats de Dolor i, el més discutit, el consentiment informat sobre l'ús d'opioides. En són un exemple. Vosaltres lectors, els donareu la utilitat que us convingui.

No volíem deixar de comentar-vos algunes de les tècniques més emprades a les nostres Unitats i ben poc conegudes per aquelles persones que no tenen gaire contacte amb nosaltres. Hem fet una revisió actualitzada dels fàrmacs més freqüentment utilitzats, una descripció de les tècniques mínimament invasives, tècniques intervencionistes –bombes d'infusió i neuroestimulació--, radiofreqüència, estimulació transcutània i iontoforesi. Un dels nostres objectius és que conegueu les enormes possibilitats d'aquestes tècniques en l'alleujament del dolor

Què és una Unitat de Dolor Agut i com funciona, quines són les seves característiques i quins pacients se'n poden beneficiar, queda reflectit en un capítol en el qual trobareu la informació més actual, i que no sol ser present en els llibres clàssics sobre tractament del dolor.

I en l'apartat d'actualitzacions en dolor hem volgut aportar informacions novedoses sobre les ciències bàsiques i la revisió de les bases neuroanatòmiques de la percepció dolorosa, incloent-hi els darrers avenços en aquest camp. Sobre el futur de la farmacologia analgèsica en què, més enllà dels opioides i dels AINE, explora tot un conjunt de línies d'investigació apassionants. Sobre el treball dels efectes analgèsics antiinflamatoris dels opioides, els quals obren un nou camp en el tractament del dolor i, també, una menció especial al treball sobre els cannabinoides, que estan en el punt de mira de tots nosaltres. En tots ells, els autors han buscat les darreres informacions per posar-les al nostre abast. Esperem que en gaudiu.

Per altra banda hem intentat, en els capítols més clínics, reflectir dos temes que sempre són marginals en qualsevol tractat de dolor, el dolor en els nens --aquests gran oblidats-- i en la gent gran, que cada cop guanya en importància per raons demogràfiques de tots conegudes.

Les repercussions psicològiques del dolor són abordades i tractades magistralment i des d'un punt de vista poques vegades publicat, tant per les repercussions que té sobre la persona que les pateix, com de la manera que pot influir aquesta tasca en aquelles persones que ens dediquem a tractar-les. Una visió certa, actual i molt ben reflectida.

Una revisió sobre la Medicina basada en l'evidència, no hi podia faltar. S'ha fet una exhaustiva i excel·lent recerca en aquest camp, que ens aporta les darreres dades que creiem que us seran de gran utilitat.

Esperem i desitgem que aquesta Monografia us serveixi per conèixer-nos una mica més i que en gaudiu tant com nosaltres fent-la, organitzant-la i especialment revisant-la. Ha estat tot un plaer poder treballar en un tema que ens apassiona i amb un conjunt de companys que han volgut col·laborar d'una manera entusiàstica. Esperem contagiar-vos l'interès pel dolor i, molt especialment, pel seu tractament. No oblideu mai aquesta frase, atribuïda al Dr. John Bonica, el primer gran algòleg del nostre temps: **el dolor millor tolerat és el que tenen els altres.** I esperem que compartiu amb nosaltres el punt de vista que *el dolor és el resultat d'un procés intel·ligent de la consciència amb una extraordinària plasticitat, i no només una resposta passiva del cervell a un estímul extern.*

Aquesta Monografia no hagués pogut veure la llum sense la col·laboració dels companys que han escrit els temes, l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears que ens ha assessorat, ajudant a organitzat tot el tema editorial i, molt especialment, el seu President, Dr. Joaquim Ramis, ja que durant tot el temps en què hi hem treballat no ha deixat de donar-nos suport, ànims i ajuda quan li hem demanat. I per descomptat, els laboratoris Pfizer, que han confiat en nosaltres i han considerat que valia la pena l'aportació econòmica necessària per poder finançar aquest projecte.

Gràcies a tots, i a vosaltres lectors, que gaudiu tant d'aquesta Monografia com nosaltres ho hem fet.

Carme Busquets Julià
M.ª Victòria Ribera Canudas

CAPÍTOL I

Generalitats sobre el dolor

Dr. D. Samper Bernal, Dra. G. Roca Amatria**
*Dr. A. Montero Matamala**, Dra. E. Català Puigbó****

Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
**Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.*
***Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona.*
****Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

"El dolor ... té un gran impacte en la morbilitat i la mortalitat.

... pot significar la diferència entre la vida i la mort". Melzack, 1988.

Fa més de 40 anys que el professor Bonica va reconèixer que el dolor crònic era una síndrome patofisiològica que transcendia les diverses causes específiques que podien originar-lo. Des d'aleshores hi ha hagut molts progressos en la comprensió de la neurobiologia i la psicologia del dolor crònic, i en el seu tractament a través d'abordatges farmacològics, físics i psicològics.

Durant la dècada passada, el ritme d'interès en el dolor s'ha accelerat tant en les comunitats mèdiques com en les no mèdiques. La medicina del dolor ha emergit com un nou camp al qual contribueixen distintes especialitats i on s'han afegit diverses subespecialitats paral·leles lligades a la psicologia, la fisioteràpia i la infermeria.

És probable que aquest nou interès en el dolor i el seu tractament sigui degut a diversos factors. D'una banda, el progressiu augment de l'expectativa de vida de la població ha comportat una major presència de quadres dolorosos crònics, de tal manera que més del 80% de les persones més grans de 55 anys tenen evidència radiològica d'osteoartrosi i un 50% patirà dolor osteoarticular; d'una altra banda, s'ha objectivat una major demanda de les cures sanitàries dels pacients; finalment, hi ha un clar reconeixement que un tractament òptim del dolor redueix les

càrregues econòmiques derivades de les discapacitats provocades per aquestes alteracions físiques (1).

La història del dolor va lligada a la història de l'home i, al llarg d'aquesta història, s'han creat i generat un munt de mètodes per suprimir-lo.

Per a l'home primitiu solament el dolor de causa postraumàtica era justificable, mentre que els dolors causats per altres causes adquirien connotacions màgiques. Haurien de passar diversos segles des de la consideració del dolor com un sentiment –teoria d'Aristòtil--, fins a objectivar-lo com una sensació –teoria de Galè.

En el Renaixement, Leonardo da Vinci va descriure anatòmicament els nervis i va establir-ne la relació amb la sensació dolorosa. Les vies nervioses de transmissió de la sensació dolorosa des de la perifèria al cervell foren descrites per Descartes en la figura de l'infant amb l'estímul nociceptiu causat pel foc al peu (2).

Ja en el segle XIX, Bell i Magendie van demostrar que les banyes medul·lars posteriors participaven en la sensació dolorosa i que les anteriors tenien el paper motor. I Muller va proposar la teoria de les energies nervioses específiques, segons la qual cada nervi transportava una càrrega d'energia específica en relació amb els distints sentits corporals, considerant el dolor com una sensació específica, cosa que donà la raó a les teories d'Alcmaeó, Demòcrit, Plató, Galè, Avicena i Descartes. Aquesta teoria fou corroborada a final del segle XIX (1894) per Von Frey amb la demostració de les distintes procedències en la percepció de les sensacions de tacte, fred, calor i dolor (3) les quals, ja al segle XX, quedaren reforçades en desenvolupar Melzack i Wall (4) la teoria de la porta d'entrada.

Des del punt de vista terapèutic hi ha referències del tractament del dolor des de l'època babilònica (2250 aC). i fins i tot en el papir d'Ebers (1550 aC), el qual fa menció de l'opi per a les cefalees del déu Ra. Ja al segle XIX s'inicien les tècniques neuroquirúrgiques i l'ús dels bloqueigs nerviosos, i en el segle XX les primeres rizotomies amb injecció d'alcohol i la creació de Clíniques del Dolor.

Bonica, als anys cinquanta, treballant com anestesiòleg en el Tacoma General Hospital, va detectar que molts malalts amb dolors crònics eren tractats de manera incorrecta i vivien i morien sotmesos a dolors que podien ser alleujats amb les tècniques analgèsiques disponibles, i això per manca de sincronia entre les distintes especialitats. Va descriure aquest fenomen amb

una expressió d'"epidèmia silenciosa" i, per primera vegada, va considerar el dolor com un problema multidisciplinari, constituint un equip integrat per un psiquiatre, un neurocirurgià, un cirurgià ortopèdic i un anestesiòleg, entre altres especialistes.

El 1953 Bonica publicava la primera edició del llibre *The management of pain* (5) establint les bases de la moderna algologia:

- Distinció entre dolor agut i crònic.
- Necessitat d'equips multidisciplinaris.
- Col·laboració entre investigadors bàsics i clínics.

Posteriorment es van incorporar els diferents mètodes de mesurament del dolor (6,7), instruments imprescindibles per avaluar l'eficàcia dels distints analgèsics.

Als anys setanta es va estendre el concepte multidisciplinari del dolor i la idea dels equips, unitats o clíniques del dolor de Bonica, i el 1974 es creava l'Associació Internacional per a l'Estudi del Dolor (IASP).

La IASP definia el dolor com una sensació emocional desagradable associada a dany tissular real o potencial, o descrit en els termes d'aquest dany, definició que d'altra banda continua vigent fins ara. Actualment la IASP agrupa més de 7.000 associats de més de 90 països diferents.

Durant la dècada següent, l'augment de la sensibilització i el desenvolupament d'unitats de tractament del dolor es va estendre també al control i el tractament del dolor agut, motivant l'aparició de les Unitats de Dolor Agut. La primera manifestació escrita sobre la seva existència va ser un article signat per Ready aparegut a *Anesthesiology* el 1988 (8), acompanyat d'un editorial de Saidman, amb un títol molt suggerent: *L'anestesiòleg fora del quiròfan: una oportunitat nova i excitant* (9). Ready, anestesiòleg de l'Hospital de la Universitat de Washington, va relatar la seva experiència durant 18 mesos al front d'una Unitat d'aquest tipus (Acute Pain Service), centrada originalment en el tractament del dolor postoperatori. Des d'aleshores, han anat apareixent diferents models d'organització.

Milions de persones experimenten dolor crònic cada dia, amb sorprenents despeses en atencions mèdiques, pèrdues de llocs de treball i discapacitats (10,11). El dolor no alleujat és una raó freqüent per al canvi de metges, de manera que cap d'ells no ignora les seves despeses econòmiques i emocionals. Les actuacions inclouen des de procediments farmacèutics, rehabilitadors, psicològics i quirúrgics, fins un ús cada vegada més gran de tracta-

ments complementaris. Malgrat els esforços per millorar el maneig del dolor crònic i, amb això, augmentar la qualitat de vida, l'espiral de despeses solament en dolor crònic mal tractat o no tractat i l'accés adequat a les diferents cures, continua sent un problema seriós.

Un estudi epidemiològic realitzat per la SED (Sociedad Española del Dolor, creada el 1990) va revelar que una de cada tres persones patien diàriament algun tipus de dolor físic, amb una incidència més gran en el sexe femení i sent les localitzacions més freqüents les extremitats inferiors (23,2%), el cap (20,5%) i l'esquena (12,1%). Aquestes dades incloïen també la població de la comunitat catalana, objectivant com a dolors més freqüents els osteoarticulars, el dolor neuropàtic, el dolor oncològic i el vascular. Ara com ara, el dolor lumbar és la principal causa de limitació física en individus menors de 45 anys, amb la pèrdua conseqüent de dies laborables que implica. La incidència anual és màxima entre els 20 i els 30 anys, tot i que la prevalença acumulada de dolor lumbar s'incrementa amb l'edat en tots els estudis epidemiològics.

Aquestes dades són semblants a les obtingudes en estudis epidemiològics als EUA on, entre el dolor crònic, la cefalea recurrent és la causa més freqüent amb 50 milions de pacients, dels quals el 70% passen almenys un dia al mes al llit a causa d'aquest dolor (12). Unes altres condicions cròniques que afecten milions de pacients inclouen lumbàlgia, artritis i trastorns musculoesquelètics.

En la majoria de condicions de dolor crònic és freqüent també una repercussió psiquiàtrica. El 98% dels pacients amb dolor crònic que acudeixen per ser tractats en Unitats de Dolor, tenen a més un recurrent diagnòstic psiquiàtric (13). Els símptomes psicològics que són secundaris al dolor crònic i a les discapacitats, comporten costos emocionals i econòmics tan devastadors com aquells associats a patologies psíquiques primàries. Finalment, la major part de pacients amb dolor crònic desenvolupen depressió i problemes familiars amb una prevalença més alta que la trobada en altres patologies mèdiques cròniques (14). Sovintegen els episodis depressius recurrents que comporten un significatiu risc de mort per suïcidi (15). La majoria de pacients amb dolor crònic experimenten trastorns del son i símptomes psicològics d'ansietat (10).

El dolor crònic també és causa de conflictes familiars (16). Els membres d'una família, en què un d'ells té una alteració doloro-

sa crònica, inicialment poden respondre al dolor amb còlera i frustració. La cronificació del dolor pot fer que l'altre cònjuge es comporti amb sol·licitud, cosa que pot reforçar encara més el comportament del malalt enfront del dolor o, al contrari, que no accepti la situació i la parella se separi. Essent la principal tasca de la medicina preservar i restaurar la salut, i alleujar el sofriment, és imprescindible comprendre el dolor per aconseguir aquestes fites.

El tractament del dolor és actualment un dels objectius primordials de la professió mèdica i de la política sanitària (és un dels objectius del Pla de Salut de Catalunya des de l'any 2000), fonamentalment per la gran repercussió que té en el benestar de la població d'un país.

El dolor és la manifestació que origina la majoria de consultes mèdiques, i els analgèsics no opioides i AINE són dos dels grups de fàrmacs més servits a les nostres farmàcies, cosa que ens ofereix una aproximació de la importància des del punt de vista social del dolor com a problema clínic, amb un cost global en els països del nostre entorn que supera el 2,5% del PIB (17-19).

Mentre el tractament del dolor crònic no oncològic és sovint un desafiament, no es pot dir que el dolor oncològic hagi estat dirigit adequadament. No disposem encara de cures pal·liatives adequades per a la majoria de ciutadans, dels quals molts pateixen un dolor que podria ser tractat amb més efectivitat (1).

Els coneixements tant sobre els mecanismes del dolor com del seu tractament s'han anat ampliant en base, fonamentalment, als avenços que s'han produït en aquests darrers anys tant en el camp de la investigació clínica com en la bàsica.

En aquest avenç han tingut un protagonisme molt important les Clíniques del Dolor o Unitats de Tractament del Dolor. Actualment hi ha a Espanya 73 unitats reconegudes oficialment. La Clínica del Dolor de l'Hospital de la Vall d'Hebron fou la segona clínica d'Espanya després de la de l'Hospital 12 de Octubre de Madrid, inaugurada a mitjans dels anys setanta. A Catalunya, en una enquesta en què van participar 61 hospitals del Servei Català de Salut, 35 d'ells disposaven de Clínica del Dolor i totes elles depenien del Servei d'Anestesiologia de l'Hospital. D'aquestes 35 unitats, solament cinc complien criteris d'Unitats de Dolor Multidisciplinàries amb dedicació completa de personal des del punt de vista d'horari laboral (més de 40 hores setmanals).

Independentment d'aquest factor de dedicació, totes elles han tingut una influència important en la millora del coneixement

del dolor i en la seva assistència, així com en la dedicació de la formació de metges de primària, especialistes i personal d'infermeria.

En el nostre país el tractament del dolor ha millorat significativament durant els darrers anys. Tenint com a referència l'indicador de consum de morfina, establert per l'OMS com a control de qualitat del tractament del dolor, actualment Espanya ocupa el desè lloc del rànquing europeu, amb 7 kg de morfina per milió d'habitants i any. Es tracta d'una posició intermitja, pròxima a la de França i Alemanya, millor que la d'Itàlia, Grècia i Portugal, però encara molt allunyada dels països anglosaxons. Dinamarca ocupa el primer lloc amb 32 kg. A Catalunya la taxa és superior a la resta d'Espanya, amb una taxa l'any 1996 de 16 kg per milió d'habitants i any.

Actualment s'ha demostrat que és més profitós dedicar recursos al tractament correcte del dolor en estats inicials, ja que els casos d'incapacitat crònica requereixen abordatges molt més costosos i amb un èxit menor. Per això, l'enfocament multidisciplinari del pacient amb dolor crònic en les fases més precoces possibles, suposa el millor model terapèutic amb la finalitat de reinserir el pacient a una vida sociolaboral al més plena possible.

Les sistemàtiques revisions de la literatura científica sobre l'impacte del dolor crònic en totes les àrees, han demostrat la justificació de l'ús de centres de dolor multidisciplinaris compostos per metges, psicòlegs, infermeres, fisioterapeutes i terapeutes ocupacionals. Turk informa que els centres multidisciplinaris redueixen els costos mèdics en un 58% i en un 31% el nombre de reintervencions patides per dolor persistent d'esquena. La freqüència de retorn a la feina (68%) des de la unitat multidisciplinària, és quasi el doble del 36% després de tractaments convencionals unimodals (20).

Finalment, hem de recordar que el dolor crònic és una entitat en ella mateixa, que hauria de ser controlat proporcionant una atenció especialitzada amb la utilització dels fàrmacs i de totes les tècniques necessàries. Per a això calen professionals ben preparats i entitats públiques i privades que facilitin la formació, que promoguin la investigació i que proporcionin a aquests professionals els recursos necessaris per a desenvolupar aquesta tasca.

BIBLIOGRAFIA

1. Carr D. "The impact of chronic pain – an interdisciplinary perspective". Power-Pak Physician program. 2000
2. García Méndez P. et. als : "Introducción y generalidades". A: XVIII Jornadas Médicas FREMAP. Editorial MAPFRE s.a.: Actualización clínica: estudio y tratamiento del dolor . 1997
3. Baños J. E. : "Aspectos fisiológicos y neuroquímicos de la transmisión nociceptiva". A: L. Aliaga, J. E. Baños, C. Barutell, J. Mollet i A. Rodríguez de la Serna (eds.): Dolor y utilización clínica de los analgésicos, Barcelona: Edit. Menarini y MCR, S.A., 1996; 28
4. Melzack R.: "Pain mechanisms: a new theory". Science, 1965; 150: 971-979
5. Bonica J.J.: The management of pain, Filadelfia: Lea & Febiger, 1953
6. Lasagna L: "Clinical analgesic research. A historial perspective. A: M. B. Max, R. K. Portenoy i E. M. Laska (eds.): The design of analgesic. Clinical Trials. Adv. Pain Res. Ther, vol. 18, Nova York: Raven Press, 1991; 1-7
7. Melzack R. : "The Mc Gill Pain cuestionnaire: major properties and scoring methods". Pain, 1975; 1: 277-299
8. Ready LB et al. "Development of an Anesthesiology-based Postoperative Pain Management Service". Anesthesiology 1988; 68: 100-106
9. Saidman LJ. "The anesthesiologist outside the operating room: a new and exciting opportunity". Anesthesiology 1988; 68: 1-2
10. Bonica J. J. : "Considerations of chronic pain" A: Bonica J. J., Loeser J: D. (eds.) : The management of pain, Filadèlfia, Pa; Lea & Febiger; 1990:180-196
11. Institute of Medicine. Committee on pain, Disability, and Chronic Illness Bahavior. "Pain and disability". Clinical, behavior, and Public Policy perspectives. Osterweis M eds. Washington, DC: National Academy Press; 1987: 87-100
12. Siegelman S. "Controlling headache costs". Business and Health. 1992; 6-15. Special report
13. Reich J. "Psychiatric diagnosis of chronic pain patients". Am. J Psych. 1983; 140: 1495-1498
14. Turk D. "Pain and depression", I Facts. Pain Management. Nov-Des 1987: 17-26
15. Bongar B. "The suicidal patient, Clinical and legal Standards of care". Washington,DC: American Psychological Association; 1991: 1-31
16. Block A.R.: "Behavioral treatment of chronic pain: the spouse as a discriminative cue for pain behavior. Pain. 1980; 9: 243-251
17. Sternbach R.A. "Survey of pain in the United States:the nupry pain". Report. Clin. J. Pain, 1986; 1:49-53
18. Cañellas M. et al: "Prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados". Med. Clin., 1993; 101: 51-54
19. Baños J.E. et al: "Principios básicos en algología". A: L. Aliaga, J. E. Baños, C. Barutell, J. Mollet i A. Rodríguez de la Serna (eds.): Dolor y utilización clínica de los analgésicos, Barcelona: Edit. Menarini y MCR, S.A., 1996; 7-26
20. McCaffrey E. "Finding the right care for chronic pain". Business and Health. Juny 1996: 17-21. Special report

CAPÍTOL II

Prevalença del dolor en l'àmbit hospitalari

Dra. M. Cañellas Arsegol
Servei d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor.
Hospital de Sabadell CSPT (Corporació Sanitària Parc Taulí).

Dra. E. Català Puigbó
Servei d'Anestesiologia, Unitat de Dolor.
Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

CONSIDERACIONS GENERALS

El dolor és el símptoma que refereixen amb més freqüència els pacients quan sol·liciten assistència mèdica. Tot i que un nombre elevat de malalts que en pateixen demanen assistència en el medi extrahospitalari, hi ha una considerable proporció de pacients hospitalitzats que també presenten aquest símptoma. Aquesta ha estat una troballa constant des del clàssic estudi realitzat per Parkhouse i cols.[1] o el conegut treball de Marks i Sachar.[2] Aquests investigadors mostraren tres fets essencials que han esdevingut posteriorment una dada rutinària en tots els estudis realitzats arreu del món en pacients mèdics i quirúrgics:

1) La presència de dolor d'elevada intensitat
2) Una baixa prescripció de fàrmacs analgèsics, especialment opioides.
3) Un baix compliment de les pautes prescrites.

ESTUDIS QUE EVIDENCIEN LA PRESÈNCIA DE DOLOR D'ELEVADA INTENSITAT

El primer estudi que va analitzar la presència de dolor en els pacients hospitalitzats fou el de Donovan i cols.[3], on estudiaren

una mostra de 353 pacients hospitalitzats en serveis mèdics i quirúrgics. Assenyalaren la presència de dolor en el moment de l'entrevista en el 79% dels pacients i, d'aquest 79%, el 58% presentaren un dolor insuportable en algun moment de la seva hospitalització.

Abbot i cols. [4] són els autors que varen estudiar una mostra més nombrosa de pacients (2415) mèdics i quirúrgics, i descriviren que la meitat dels seus pacients presentaren dolor en el moment de la entrevista i, en el 36%, un dolor insuportable en les darreres 24h.

Un treball realitzat en una Institució Hospitalària de Sabadell va mostrar que el 55% dels 217 pacients adults amb malalties agudes van manifestar dolor[5]. La prevalença de dolor fou del 61% en els pacients hospitalitzats en l'àrea pediàtrica. En els pacients hospitalitzats en l'àrea sociosanitària, que pateixen malalties cròniques, la prevalença fou del 35%. A més, en aquest darrer grup de pacients s'objectiva que un 68% de pacients, malgrat tenir analgèsia prescrita, van manifestar dolor. Un altre estudi[6] realitzat en una mostra de 122 pacients d'un hospital del Barcelonès, va trobar una prevalença (53,3%) molt similar a la del centre de Sabadell. La investigació portada a terme a l'Hospital Juan Canalejo de la Coruña[7] va evidenciar una prevalença més baixa (35.7%) però un 5,1% de pacients referien un dolor insuportable. Aquestes dades són similars a les trobades en altres centres europeus i nord-americans. Així, un recent treball realitzat per Durieux i cols.[8] en el qual s'entrevistaren 539 pacients, dels quals 239 eren quirúrgics, varen descriure que un 60% de pacients tenien dolor en el moment d'arribar a l'hospital o en les primeres 24 h de la seva hospitalització. Aquest dolor fou intens o insuportable en el 20% dels pacients, el dolor era permanent en el 43% i en un 41% fins i tot impedia el descans nocturn.

Nombrosos estudis han mostrat una elevada prevalença de dolor postoperatori. En el nostre medi, els més recents són: un estudi multicèntric[9] realitzat amb una mostra de 993 pacients intervinguts de diversos procediments de cirurgia digestiva, on es va trobar que el 38% dels pacients avaluats referiren un dolor intens o insuportable durant el primer dia de la seva intervenció.

La Taula I recull les principals característiques dels estudis de prevalença més importants.

L'altre estudi realitzat recentment a l'Hospital de Sant Pau,[10] i que respon a les necessitats dels objectius demanats pel Servei Català de la Salut per l'any 2001, ens mostra també l'alta preva-

lença de dolor (54,7%), del qual un 76,3% és agut i un 17,8% és crònic.

ESTUDIS QUE AVALUEN LES PAUTES ANALGÈSIQUES

Alguns dels estudis descrits en la secció anterior assenyalaven que un nombre important de pacients no tenien una prescripció analgèsica adequada. Per exemple, en l'estudi d'Abbot i cols.[4] només el 40% havien rebut alguna medicació analgèsica en aquest període. En altres estudis, gairebé la meitat de pacients amb dolor no havien rebut analgèsics. Per exemple, Johston i cols.[11] assenyalaren que el 46% dels pacients pediàtrics amb dolor intens no havien rebut analgèsics i Valero i cols.[7] refereixen que un 46,1% dels pacients que patien dolor no tenien prescrita analgèsia. Aquest mateix estudi esmentava que en un percentatge elevat dels pacients (40,4%) l'analgèsia era prescrita a demanda (analgèsics si els malalts en demanaven). El metamizol (dipirona) fou el fàrmac més utilitzat (47%). Cal remarcar que els pacients quirúrgics reberen analgèsics amb més freqüència que els mèdics.

Cañellas i cols.[5] destacaren que el 55% del total de pacients no tenien prescrit cap analgèsic. En analitzar separadament els pacients pediàtrics i els pacients amb malalties cròniques observaren que el 49% i el 61%, respectivament, no tenien prescrits analgèsics. En un estudi posterior[12] realitzat nou anys després al mateix centre, en una mostra de 193 pacients s'observà un augment de la prescripció d'analgèsics (63,7% enfront del 45% del primer estudi). Aquest treball objectivà també una major sensibilitat en el tractament del dolor, ja que només existia un 9,3% de pacients amb dolor sense tractar comparant-lo amb el 24,9% de l'any 1993. L'estudi de l'hospital de Sant Pau[10] mostra que el 67% dels malalts tenen pauta analgèsica prescrita. En el 35,7% de pacients, la pauta és fixa i en el 61,4% és a demanda. Els opioides foren prescrits en el 21% dels pacients amb pauta analgèsica.

Un altre fet que podria aclarir l'elevada prevalença de dolor intens és l'existència d'un percentatge molt alt de prescripció a demanda (53,3%), com s'observà en l'estudi de Guitart i cols.[6]

En l'estudi multicèntric espanyol de Vallano i cols.[9] es determinà que més de la meitat dels pacients rebé un analgèsic no opioide, una desena part un opioide com a únic fàrmac i una quarta part el fàrmac prescrit era una associació. El fàrmac més utilitzat fou el metamizol (68%) a una dosi diària mitjana de

5185 mg. La petidina fou l'opioide més utilitzat en el 21% de pacients a una dosi diària mitjana de 257,6 mg. La majoria de prescripcions (54,5%) estaven pautades a intervals fixos d'administració.

El treball de Durieux i cols.[8] va evidenciar una prescripció més alta d'analgèsics (79%). El 65% dels pacients rebien un o diversos analgèsics no opioides, el 39% prenien un opioide menor i un 26% un opioide major. Com en els altres treballs, l'hospitalització a medicina estava associada a una prescripció menys freqüent i eficaç.

ESTUDIS QUE AVALUEN EL COMPLIMENT DE LES PAUTES ANALGÈSIQUES

Són pocs els treballs que analitzen acuradament el compliment de les pautes analgèsiques, fet molt important, ja que pautar un analgèsic no és sinònim d'administrar-lo al pacient. Tenim coneixement de tres treballs que ho analitzen.

Donovan i cols.[3] referiren que els pacients només varen rebre com a mitjana menys de la quarta part de la medicació prescrita. Malgrat que la mostra considerà pacients d'àrees mèdiques i quirúrgiques, l'anàlisi es realitzà de forma conjunta i, per tant, no es pogueren establir les diferències entre uns i altres.

El treball de Vallano i cols.[9] mostrà un compliment diferent de la prescripció segons el fàrmac utilitzat. Així, en els fàrmacs no opioides el compliment oscil·là entre el 41% del metamizol i el 89% del clonixinat de lisina. En el cas dels opioides la petidina es va administrar en un 39,5%.

En el treball recent de Català i cols[10] s'observa que la valoració del dolor consta als fulls de seguiment per part d'infermeria com una constant més en el 89,9% dels pacients, i que es fa segons les escales de valoració de dolor i que s'administra la pauta analgèsica en el 55,4% dels pacients.

Conclusions

Tots els treballs analitzats evidencien una elevada prevalença del dolor en tot tipus de pacients. Respecte a la prescripció s'observa un percentatge significant d'absència de pauta analgèsica. L'hospitalització als serveis de Medicina està associada a una prescripció menys freqüent i eficaç.

L'anàlisi de l'ús d'analgèsics en pacients pediàtrics és superior als pacients adults o crònics. Aquestes evidències poden indicar un canvi en els hàbits de prescripció i una major sensibilitat cap al dolor en els nens.

És possible que cada cop tinguem una major consciència del problema. Aquest fet s'evidencia en els treballs realitzats a l'Hospital de Sabadell, en què s'objectiva una millora en la prevalença del dolor i de les pautes analgèsiques en l'interval de nou anys transcorreguts entre els dos estudis.

Per altra banda, en els pacients ancians sorprèn la poca atenció que s'hi presta en la literatura mèdica i d'infermeria.[13] De fet, menys de l'1,1% dels treballs publicats anualment sobre dolor es refereixen al dolor geriàtric[14] i, atès el progressiu envelliment de la població i, com a conseqüència, un augment de les malalties en aquest grup de persones, caldria endegar nous estudis en els pacients ancians ingressats en centres sociosanitaris. El tractament del dolor hauria de constituir un dels aspectes més importants de l'assistència que se'ls proporciona.

Agraïments

Al Dr. Josep-Eladi Baños pels seus suggeriments en l'elaboració d'aquest text.

Taula I: Estudis de prevalença del dolor en pacients hospitalitzats

Autor i any	País	Mostra	Període estudiat	Àmbit d'estudi	Principals resultats
Donovan et al (1987)3	EE .UU.	353	8 setmanes (entrevista 24 h de l'ingrés)	Pacients adults mèdics i quirúrgics	Dolor insuportable en el 58% dels pacients
Abbot et al. (1992)4	Canadà	2415	1 any (entrevista dia posterior a l'ingrés)	Pacients mèdics, adults	Dolor en més del 50% dels pacients
Johnston et al. (1992)11	Canadà	150	Incidència en un dia, seguiment 3 setmanes , 3 i 6 mesos	Pacients pediàtrics de 4 a 14 anys	Dolor en el 87% dels pacients pediàtrics
Cañellas et al. (1993)5	Espanya	217	Incidència en un dia determinat	Pacients mèdics i quirúrgics, pediàtrics, adults amb malalties agudes i cròniques	Dolor en el 55% dels pacients adults, el 61% dels pediàtrics i el 35% dels crònics
Valero et al (1995)7	Espanya	650	7 dies consecutius	Pacients adults mèdics i quirúrgics	Dolor en el 35,7% dels pacients i 5 % de dolor intens
Guitart et al. (1999)6	Espanya	122	Incidència en un dia determinat	Pacients adults mèdics i quirúrgics	Dolor en el 53,7% dels pacients
Vallano et al. (1999)9	Espanya	993	4 mesos (entrevista a les 24 h de la intervenció)	Pacients postoperats de cirurgia digestiva	Dolor en el 75% dels pacients
Laso et al. (2001)12	Espanya	193	Incidència en un dia determinat	Pacients mèdics i quirúrgics, pediàtrics, adults amb malalties agudes i cròniques	Dolor en el 46% dels pacients
Durieux et al. 2001)8	França	539	Incidència en un dia determinat	Pacients quirúrgics	Dolor en el 60% dels pacients

BIBLIOGRAFIA

1. Parkhouse J, Lambrechts W, Simpson BRJ. The incidence of postoperative pain. Br J Anaesth 1961; 33 :345-53.
2. Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotics analgesics. Ann Intern Med 1973 ;78 :173-181.
3. Donovan M, Dillon P, Mc Guire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. Pain 1987; 30:69-78.
4. Abbott F, Gray-Donald K, Sewitch M, et al. The prevalence of pain in hospittalized patients and resolution over six months. Pain 1992; 50:15-28
5. Cañellas M, Bosch F, Bassols A, Rué M, Baños JE. Prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados. Med Clin 1993 ; 101:51-54.
6. Guitart J, Martrat A, Bori R, Camps R, Gomez V, Minguillon C, Montserrat M, Pedro A. Estudi de prevalença del dolor en pacients ingressats al nostre centre. Rev Fund Policlin Platón, Setembre-desembre 1999; 3-5.
7. Valero J, Palacios P, Vázquez-Barro A, López-Suso E, Carpintero D. Estudio de la prevalencia del dolor en el Hospital Juan Canalejo de La Coruña. An Med Intern; 1995; 12:584-588.
8. Durieux P, Bruxelle J, Savignon A , Cost J. Prevalence and management of pain in a hospital : a cross-sectional study. Presse Med 2001; 30:572-576.
9. Vallano A, Aguilera C, Arnau JM, Baños JE, Laporte JR et al. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. Br J Clin pharmacol 1999; 47:667-673.
10. Català E, Bolivar I, Cadena R. Prevalença del dolor i estudi del seu abordatge terapèutic a l'hospital de la Santa Creu i Sant Pau 2001 Octubre 2001 (Dades encara no publicades però que es poden revisar al Servei d'epidemiologia o a la Clínica del Dolor de l'Hospital de Sant Pau).
11. Johnston CC, Abbott FV, Gray-Donald K, Jeans ME. A survey of pain in hospitalized patients aged four to fourteen years. Clin J Pain 1992; 8 :154-63.
12. Laso M, González I, Rodríguez G, Frías C, Cañellas M, Aguilar JL. Estudio preliminar comparativo de la prevalencia del dolor en una muestra de pacientes hospitalizados Dolor 2001; 16 (Supl II): 79.
13. Ferrell BA. Pain management in elderly peple. J Am Geriatr Soc 1991; 39:64-73
14. Melding PS. Is there such a thing as geriatric pain?. Pain 1991;46:119-121

CAPÍTOL III

Prevalença del dolor a la població de Catalunya

Dra. A. Bassols Farrés

Metge sènior adjunt del Servei d'Anestèsia. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí

Dra. E. Català Puigbó

Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

CONSIDERACIONS GENERALS

El dolor és una de les causes que més afecta la qualitat de vida de la població general, amb importants conseqüències en l'àmbit personal, familiar i laboral. Així mateix, és un dels principals problemes de salut pública per la seva gran repercussió socioeconòmica. Proves de la seva importància són el fet que constitueix un dels motius més freqüents de consulta mèdica i d'utilització dels Serveis de Salut (Frölund i Frölund, 1986, De Miguel, 1992). Els analgèsics són el primer grup de consum de medicaments (Del Rio i cols., 1995, Anònim 1997) i s'ha calculat que les despeses directes i indirectes generades pel dolor suposen el 2,8% del Producte Nacional Brut (PNB) dels països industrialitzats (Sternbach, 1986). Per tant, el dolor esdevé una problemàtica que ultrapassa el marc estrictament personal i sanitari per esdevenir un **problema o malaltia social.** En aquest sentit, Wall (1991) definí el dolor en les societats occidentals com una epidèmia silent. És en aquest marc que els estudis sociològics i epidemiològics permeten assolir els coneixements necessaris per establir la dimensió del problema i afavorir el desenvolupament de mesures específiques per a la seva solució.

Diversos estudis han determinat la presència de dolor a la població general, la majoria d'ells realitzats a països anglosaxons

o nòrdics, com el de Crook i cols. (1984) al Canadà, Taylor i Morency (1985) als EEUU, Sternbach (1986) als EEUU, Andersen i Worm-Pedersen (1987) a Dinamarca, Von Korff i cols. (1988) als EEUU, Brattberg i cols. (1989) a Suècia, Bowsher i cols. (1991) al Regne Unit, James i cols. (1991) a Nova Zelanda, Andersson i cols. (1993) a Suècia i Boureau i Sahmoud (1993) a França.

S'han observat diferències en la prevalença del dolor i les seves característiques. Aquestes són degudes, en part, a les dificultats metodològiques inherents a aquest tipus d'estudis (Crombie, 1994), com ara la utilització de diferents definicions de dolor, la dificultat en el coneixement exacte del diagnòstic etiològic, la complexitat d'aquest símptoma o la avaluació de diferents períodes. Per aquestes i altres raons (culturals, religioses, ètniques, geogràfiques), la generalització dels esmentats resultats al nostre país no seria correcta.

Actualment, en el nostre país existeixen dos estudis de prevalença relativament novedosos, que intenten establir tant la quantitat de persones que pateixen aquest símptoma com les repercussions que d'ell es deriven. (Baños i cols.,1996, Bassols i cols., 1999 i 2002). El primer, realitzat en una mostra representativa i aleatòria de 1964 persones adultes a Catalunya (Baños i Bassols) i el segon en 5000 persones adultes a tot el territori espanyol, agrupades en autonomies, entre elles, Catalunya (Català i cols., 2001). Ambdós es realitzaren mitjançant una enquesta telefònica. S'analitzà la presència de dolor de qualsevol tipus, les zones del cos més afectades, les seves possibles causes i les seves característiques, les diferents opcions terapèutiques, l'impacte en la qualitat de vida i les conseqüències laborals, així com les dades sociodemogràfiques.

Les taules resumeixen les troballes més importants d'ambdós estudis.

PREVALENÇA

Els resultats dels diferents estudis evidencien que la prevalença oscil·la moltíssim, entre un 82% a Nova Zelanda i un 17% en el Regne Unit. En canvi, són similars quant a les característiques del dolor: és més freqüent en dones, hi ha una elevada freqüència de cefalea, mal d'esquena i dolor a les extremitats inferiors, predomina el dolor de llarga durada, i augmenta amb l'edat, tot i que alguns autors com Bowsher (1991) i Andersson (1993) evidencien una tendència a disminuir en les persones grans.

A Catalunya la prevalença global fou elevada. En l'estudi de Bassols un 78,6% de persones que havien patit dolor durant un període de 6 mesos. A l'altre estudi, en el qual s'objectivà el dolor només del dia abans i de la darrera setmana, la prevalença fou del 29,6% i del 43,2% respectivament. Sempre va ésser inferior en homes i aparegué en totes les edats amb tendència a disminuir en persones grans. Les localitzacions més referides foren l'esquena, el cap (més en dones joves) i les cames (més en persones grans). Les etiologies més citades foren les malalties osteoarticulars, la migranya i les relacionades amb el treball. La prevalença de dolor crònic (dolor de més de tres mesos de durada) es contemplà de diferent forma en els dos estudis mencionats, predominant el dolor de llarga evolució (84% de més de 6 mesos) en l'estudi de Bassols. Català determinà una prevalença de dolor crònic del 23,4% i per comunitats autònomes a Catalunya fou lleugerament inferior al total de la població espanyola (28,1% i 41,2% respectivament).

CARACTERÍSTIQUES DEL TRACTAMENT

Només s'analitzà en alguns estudis de prevalença del dolor a la població general. Crook i cols., 1984, Taylor i Morency (1985), Von Korff i cols. (1988 i 1990), Andersson i cols. (1993) i Brattberg i cols. (1989) determinaren una gran utilització dels Serveis de Salut degut a un nombre elevat de consultes a diferents professionals, així com la realització de diferents estratègies terapèutiques. Eissenberg i cols.(1993) i Paramore (1997) evidenciaren el seguiment de diverses medicines complementàries.

En el nostre medi l'opció terapèutica d'elecció fou la visita mèdica (66,3% i 66%), seguida de l'automedicació (27,6% i 29%), l'abstenció terapèutica (10,6% i 20%) i l'ingrés hospitalari (2,6% i 2,1%) (Bassols 2002 i Català 2001 respectivament).

S'abstingueren més els homes i les persones joves.

Anaren més al metge les dones i per dolors intensos d'esquena, cames o cap. El nombre de consultes augmentà amb l'edat i la majoria (72,6%) acudí a centres del Servei Català de la Salut. El tractament més prescrit fou el farmacològic (86,5%): diclofenac, paracetamol, salicilats i metamizol com a més habituals, i el grau d'alleujament fou variable, essent el pitjor el mal d'esquena i el de les cames (Bassols 2002).

S'automedicaren més les dones joves, amb dolors de mitjana intensitat i sobretot amb mal de cap i odontàlgies. Més de la meitat l'associaren a altres mesures terapèutiques. Els analgèsics més utilitzats foren l'àcid acetilsalicílic (44,5%) i paracetamol (35,1%) (Bassols 2002).

REPERCUSSIONS DEL DOLOR A LA POBLACIÓ

La informació aportada pels estudis és reduïda i desigual. En general s'observà una limitació de l'activitat habitual en les persones que pateixen dolor, Von Korff i cols., (1988) referiren un 4,5%, i Boureau i Sahmoud (1993) un 35 %. De la mateixa manera el dolor generà repercussions en l'activitat laboral, així com importants pèrdues de dies de treball. Taylor i Morency (1985) calcularen 23 díes/persona/any, i Boureau i Sahmoud (1993) una mitjana de 2,3 dies d'incapacitat laboral transitòria.

A Catalunya un 25,4% i un 27,1% de persones (Bassols, 1999 i Català, 2001 respectivament), manifestà afectació de l'activitat habitual i un 56% (Català i cols., 2001) afectació en les relacions. L'anàlisi del grau de limitació de diferents activitats determinà que en un 10,4% fos impossibilitada, essent caminar de pressa, treballar, estudiar, fer la feina de casa, dormir i pujar i baixar escales les més afectades. La durada de la limitació fou important, una tercera part amb una mitjana de 71 dies i un 10,4% la considerà crònica. Un 19,6% precisà allitament d'unes dues setmanes. Del grup de treballadors remunerats un 10,2% estigué de baixa laboral amb una durada mitjana de 47 dies. El dolor motivà un 3,3% de casos d'incapacitat total (Bassols, 1999). En l'estudi realitzat per Català s'observà també que del 27,1% d'afectats un 29,8% és població laboralment activa (entre els 45-65 anys).

Conclusions

La prevalença de dolor a la població general adulta de Catalunya és elevada, apareix en totes les edats amb tendència a augmentar en persones grans, i més en dones. Els dolors més freqüents són el mal d'esquena, el mal de cap i els de les extremitats inferiors. Cal destacar l'elevat percentatge de dolor crònic i la seva intensitat.

Les opcions terapèutiques són múltiples i sovint s'associen. És molt elevat el nombre de visites a diferents professionals, així com el consum de fàrmacs (prescrits o en forma d'automedicació).

Afecta l'activitat habitual i de relació i moltes vegades les impossibilita. Ocasiona importants pèrdues de dies de treball i fins i tot invalidesa, amb gran repercussió socio-econòmica.

Tots aquests arguments són més que suficients per elaborar plans per tractar el dolor, alleujant els pacients i disminuint els elevats costos socials i econòmics que comporta.

		Percentatge
Prevalença		78,6
Sexe*	Dones	85,6
	Homes	71,5
Edat interval d'anys*	mitjana±DE	47,2±17
	20-30	80,5
	31-50	80,1
	51-70	77,4
	71-91	73,6
Localització	Esquena	50,9
	Cap	42,0
	Cames	36,8
	Coll	31,8
	Braços	27,1
	Dents	21,9
	Abdomen	18,2
	Pit	9,7
	Cara	4,2
Característiques	*Etiologia*	
	-osteoarticular	26,2
	-migranya	16,5
	-relació amb el treball	7,8
	Durada	
	-<1 mes	4,7
	1-6 mesos	11,1
	-6 mesos-1 any	7,4
	-<1 any	76,6
	Intensitat	
	-lleuger	10,8
	-moderat	35,2
	-intens	31,0
	-molt intens, insuportable	23,0
Conducta terapèutica	Visita mèdica	66,3
	Automedicació	27,6
	Teràpies no convencionals	20,5
	Rehabilitació física	13,8
	Abstenció terapèutica	10,6
	Ingrés hospitalari	2,6
Conseqüències	*Interferència diferents activitats*	
	-gens	74,6
	-bastant	15,0
	-moltíssim	10,4
	Limitació activitat habitual	*31,7*
	-mitjana±DE (díes)	71,1±197,6
	Necessitat de fer llit	*19,6*
	-mitjana±DE (díes)	13,3±42,7

Taula. Dolor a la població general de Catalunya.
Grandària de la mostra:1964. *diferències significatives entre els diferents grups
(Bassols i cols. 1999, 2002)

		Percentatge
Prevalença Prevalença	El dia abans En els últims 7 dies	29,6% 43,2%
Sexe	Dones Homes	37,6% 20,9%
Edat	18-29 30-44 45-64 > 65	20,1% 25% 33,7% 41,8%
Localització	Esquena Cap Cames Coll Braços Abdomen Pit Cara	24,6% 20,3% 22,7% 4,5% 5,6% 5,7% 1,8% 4,3%
Etiologia	-osteoarticular (reumatisme) -migranya/mal de cap -cops/contusions - cirurgia - no saben la causa	18,3% 10,5% 6,4% 2,9% 13,4%
Conducta terapèutica	Visita mèdica Automedicació Teràpies no convencionals Abstenció terapèutica	66% 29% 10% 39%
	Ingrés hospitalari	2%
Conseqüències	*Interferència diferents activitats* - va fer menys de l'habitual - va disminuir l'activitat laboral - baixa per malaltia - no va sortir de casa - incapacitat laboral	27,1% 13,4% 11% 2,2 5,1% 1,6%

Taula. Dolor a la població general sobre 5000 persones.
(Català i cols. 2001)

BIBLIOGRAFIA

Andersen S, Worm-Pedersen J. The prevalence of pain in a general population. Pain 1987; (Suppl 4): S332.

Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences of age, gender, social class and pain localizations. Clin J Pain 1993; 9:174-82.

Anònim. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1996. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1997; 21: 153-6.

Baños JE, Bassols A, Cañellas M. Características del tratamiento del dolor en la población adulta de Catalunya. Rev Soc Esp Dolor 1996; 3: 22.

Bassols A, Bosch F, Campillo M, Cañellas M, Baños JE. An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain). Pain 1999; 83:9-16

Bassols A, Bosch F, Baños JE. How does general population treat their pain? A survey in Catalonia (Spain). J Pain Symptom Manage 2002; 23: 318-28.

Boureau F, Sahmoud T. The prevalence of acute and chronic pain in the French general medical practice. Abstracts from 7th World Congress on Pain. Seattle: IASP Publications 1993;90.

Bowsher D, Rigge M, Sopp L. Prevalence of chronic pain in the British population: a telephone survey of 1037 households. Pain Clinic 1991; 4:223-30.

Brattberg G, Thorslund M, Wikman A. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. Pain 1989; 37:215-22.

Català E, Reig E, Artés M et al. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. European J Pain 2001; 5: 1-8.

Crombie IK. Epidemiological studies in pain reserch. J Pain Soc 1994; 2:30-2.

Crook J, Rideout E, Browne G. The prevalence of Pain Complaints in a General Population. Pain 1984;18:299-314

De Miguel A. La sociedad española 1992-1993. Enquesta nacional de Salud. Madrid: Alianza 1992.

Del Río MC, Prada C, Alvarez J. The use of medication by the Spanish population. Pharmacoepidemiol Drug Safety 1997; 6: 41-8.

Eissenberg DM, Kessler R, Foster C, Norlock F, Calkins D, Delbanco T. Unconventional medicine in United States. N Engl J Med 1993;28:246-52

Frolund F, Frolund C. Pain in general practice, Pain as a cause of patient-doctor contact. Scand J Prim Health Care 1986; 4:97-100.

James FR, Large RG, Bushnell JA, Wells JE. Epidemiology of pain in New Zealand. Pain 1991; 44:279-83.

Wall PD, Jones M. Defeating pain. The war against a silent epidemic. Nova York: Plenum,1991.

Paramore LC. Use of alternative Therapies: Estimates from The 1994 Robert Wood Johnson Foundtion National Access to Care Survey. J Pain Symptom Management 1997;13(2)83-9

Sternbach RA. Survey of pain in the United States: The Nuprin Pain Report. Clin J Pain 1986; 2:49-53.

Taylor H, Morency N. The Nuprin pain report. Report No.851017, Nova York, Louis Harris and Associates, 1985

Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. Pain 1988; 32:173-83.

Von Korff M, Dworkin S, Le Resche L. Graded chronic pain status: an epidemiologic evaluation. Pain 1990; 40:279-91.

Wall PD, Jones M. Defeating pain. The War against a silent epidemic. Nova York: Plenum,1991.

CAPÍTOL IV

Història del tractament del dolor

Dr. Carlos de Barutell Farinós
Unitat de Dolor. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
President de la Societat Catalana de Dolor.
President del Fòrum per l'estudi del Dolor.
President electe de la Societat Espanyola del Dolor.

Abans de 1960 no hi havia especialistes en dolor. Entre 1930-1945 els pioners del tractament del dolor, tots ells cirurgians, havien realitzat avenços importants en la matèria. Leriche (1) fou el primer en identificar el dolor crònic com un estat de malaltia, i va descriure en el seu clàssic llibre *La cirugía del dolor* el tractament de la distròfia simpàtico reflexa i de la causàlgia. Livingston tenia el seu laboratori de dolor i també va publicar un llibre (2) en el qual explicava els mecanismes del dolor de la causàlgia i els seus estats afins. Beecher va investigar la resposta al placebo, així com les ja clàssiques observacions sobre el dolor en ferits de guerra (3).

Després de la Segona Guerra Mundial van aparèixer als Estats Units moltes clíniques de bloqueig nerviós, com les de Rovenstine (4) i Apgar (5).

Durant la Segona Guerra Mundial, Bonica va observar la complexitat del tractament del dolor crònic en augmentar la resposta per factors psicològics, depressió, patiment i medicació excessiva, i va entendre que per a solucionar tots aquests problemes derivats del dolor complex no havien de ser tractats per un sol metge, sinó que el resultat seria millor si els tractava un equip *multidisciplinari* d'especialistes mèdics, ben formats i amb interès en la matèria.

En acabar el servei militar, a finals de 1946, Bonica va posar en pràctica aquest plantejament multidisciplinari al Tacoma General Hospital i va editar el 1953 el seu text monumental sobre el dolor *The Management of Pain* (6).

Observem que abans de 1960 no hi havia especialistes en dolor: només existia el treball d'un home, el Dr. J. J. Bonica que, de forma autodidacta, per l'experiència que havia adquirit en el tractament de ferits durant la Segona Guerra Mundial i per la seva visió de futur, treballava en aquest camp. Els clínics no disposaven de revistes relacionades amb el dolor, ni de laboratoris de recerca, ni fons ni subvencions per a l'ensenyament i el tractament del mateix. La majoria de llibres de medicina no mencionen pràcticament, o ho fan en pàgines comptades, la fisiologia ni el tractament del dolor. També és nul l'ensenyament del dolor en els plans d'estudi de les carreres de l'àrea sanitària.

Es descriu el dolor com un estat derivat de la malaltia, amb la qual cosa un tractament correcte d'aquesta malaltia alleugerirà el dolor.

Es considera el sistema nerviós sensitiu com un conjunt passiu de vies que condueixen impulsos aferents al cervell.

El 1960 Bonica, en ésser nomenat Cap del Servei d'Anestesiologia de la Universitat de Washington a Seattle, va crear en aquest centre la primera clínica multidisciplinària del dolor, que ha servit de model per a una multitud de clíniques d'aquest tipus creades a tot el món.

La publicació de la teoria del *gate control* el 1965 (7) per Melzack i Wall va causar un profund impacte en les activitats investigadores i clíniques. Es va reconèixer el sistema nerviós com a modulador de la informació sensorial tant a les sinapsis primàries com al cervell. El nombre d'articles sobre el dolor va anar augmentant, però els llibres de text seguien sense considerar el dolor com un problema clínic important.

El maig de 1973 Bonica va convocar The International Pain Symposium a Issaquah, Washington, del qual va derivar la creació, un any més tard, de la International Association for the Study of Pain (IASP) que edita des de 1975 la revista *Pain*, celebra un congrés mundial cada tres anys i fomenta la creació de capítols nacionals.

Durant aquesta dècada van aparèixer altres revistes en diferents països. L'abordatge biopsicosocial es va convertir en una alternativa al concepte biomèdic del dolor, i el tractament multidisciplinari del dolor va esdevenir part integral del moviment del dolor. La modulació de la informació aferent es va reconèixer com a norma, no com a excepció. La investigació sobre el dolor va prosperar, tot i que es disposava de pocs models animals de dolor crònic extrapolables als pacients.

L'ensenyament i els programes educatius van començar a ser més freqüents i els articles científics van augmentar en nombre i en qualitat. No obstant això, pocs llibres consideraven el dolor com un problema important.

En la dècada de 1980-1990 la recerca sobre el dolor va experimentar un creixement desmesurat, com la majoria de les branques de la neurociència. Es van establir les normes per a la cura i el tractament dels pacients. Van continuar augmentant els treballs científics i els llibres dedicats al dolor. Es va normalitzar la terminologia, (8) cosa que va fer possible la celebració de reunions clíniques multicèntriques. El tractament pal·liatiu es va convertir en especialitat per si mateix i també a causa de l'envelliment de la població.

La problemàtica del dolor es va ampliar per la politització de la sanitat i es comença a parlar amb insistència dels costos de les cures i dels procediments utilitzats.

La recerca de biologia molecular sobre els processos nociceptius i modulació central va prosperar entre 1990-2000, i es van ampliar els nostres coneixements sobre la cèl·lula i la membrana origen de la transmissió de la informació nociceptiva.

Les noves tècniques d'imatge, com la Ressonància Magnètica Funcional (RMF) i la Tomografia per Emissió de Positrons (PET), ofereixen nous mètodes d'observació de la funció cerebral a nivell psicològic i cognitiu (9).

En l'actualitat s'ha avançat molt en el tractament del dolor agut (postoperatori, postraumàtic, del part), però estem lluny pel que fa al dolor crònic. Malgrat els avenços aconseguits, encara som incapaços de tractar amb èxit els pacients que s'adrecen a nosaltres amb certs tipus de dolor intens, una capacitat funcional disminuïda i alteracions psicològiques. El tractament del dolor significa, a més del control simptomàtic, la restauració de les funcions normals.

El tractament de certs tipus de dolor crònic, com el neoplàsic i el neuropàtic, ha de ser prioritari i estar a l'abast dels pacients amb la major rapidesa possible.

Alleugerir el dolor neuropàtic ha de ser l'objectiu principal de la recerca tant de clínics com de bàsics, i esperem de la biologia molecular la clarificació de la seva patogènesi i el consegüent desenvolupament de teràpies d'èxit. Els especialistes en dolor haurem de dedicar molta atenció a aquests malalts i al desenvolupament d'aquests nous tractaments basats en els avenços de les ciències bàsiques. El dolor del càncer continua essent un problema global, ja que fins i tot amb els avenços més recents només un petit nombre de pacients gaudeixen d'un tractament adequat.

Per a canviar l'estat actual de la situació, hem d'augmentar els nostres esforços en tres camps ben definits: recerca, accés a l'atenció sanitària i educació dels metges i altres professionals de la salut, pacients i familiars, i autoritats sanitàries i legisladors (10).

A Espanya, el tractament del dolor s'inicia a partir de 1966 amb el Dr. Madrid Arias que, després de la seva especialització amb Bonica, comença les seves activitats dins del Servei d'Anestesiologia i Reanimació de la Clínica de la Concepció. Fundació Jiménez Díaz de Madrid. L'any 1982 es crea a l'hospital 12 de Octubre una Unitat Pilot per a l'Estudi i el Tractament del Dolor.

A Catalunya, la primera clínica del dolor es va crear el 1976 a l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, gràcies a la iniciativa i la tenacitat dels Drs. Barutell, González-Durán i Vidal, com consta a l'acta de la Junta de Govern d'aquest hospital.

Després es van anar creant d'altres unitats, primer als grans Hospitals com Sant Pau, Clínic, Bellvitge, del Mar... i després es van anar estenent a hospitals comarcals tant públics com privats. Són dignes de destacar les clíniques del dolor de l'Hospital Josep Trueta de Girona, la de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, la de l'Hospital Joan XXIII de Tarragona i la de l'Hospital de Sant Joan de Reus, que fou la primera en funcionament en un Hospital comarcal.

Mostra de l'apogeu i la inquietud dels especialistes en tractament del dolor fou el llançament, l'octubre de 1986, de la revista *Dolor* (11), primera revista dedicada al dolor en llengua espanyola. Aquesta revista, ja en el seu 16è any, continua publicant-se amb un prestigi ben guanyat, si tenim en compte la seva inclusió en diferents índexs nacionals i estrangers. Amb posterioritat va aparèixer la revista *Dolor & Inflamación,* avui malauradament desapareguda.

El juny de 1991 té lloc a Madrid la fundació de la Sociedad Española del Dolor (SED), capítol espanyol de la IASP que desenvolupa un paper important en la difusió de tot allò relacionat amb el tractament del dolor. La SED compta amb un bon nombre de membres de diferents especialitats i, tot i que es regeix per les mateixes normes que la IASP, no deixa de cridar l'atenció l'escàs percentatge de membres de la SED que ho són també de la IASP (12).

La revista *Dolor*, després d'un acord amb l'editor, va passar a ser òrgan oficial d'expressió de la SED fins a 1994, en què la Societat va crear la seva pròpia revista: *Revista de la Sociedad Española del Dolor*.

El treball editorial al nostre país també ha estat important en aquests anys. El 1993 es va editar el llibre *Terapèutica farmacològica del dolor* (13), dos anys més tard apareix *Tractament del Dolor. Teoria i pràctica* (14), posteriorment *Medicina del dolor* (15), i el 2002 es publica la segona edició de *Tractament del Dolor. Teoria i pràctica.*

La SED celebra un congrés nacional cada tres anys, un simposi anual i col·labora en nombroses activitats a favor del tractament del dolor que així ho mereixen.

S'han creat Societats del Dolor en la majoria de les Autonomies.

A Catalunya es va crear l'any 2000 la Societat Catalana del Dolor, en el si de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Aquesta Societat va celebrar el seu acte inaugural amb gran solemnitat el mes de setembre del mateix any. Pretén ésser un fòrum científic sobre dolor en el qual es reuneixin tots els metges i altres professionals interessats en el tema per a discutir i propagar tots els avenços que vagin apareixent, així com ser un referent per a la societat en la consulta i la resolució de qualsevol problema en relació amb el dolor. La Societat es regeix pels estatuts de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

Actualment hi ha censades a Espanya un total de 70 Unitats de Tractament del Dolor (16). D'elles, 33 es troben a Catalunya (24 a Barcelona i província, 5 a Girona i província, 3 a Tarragona i província i 1 a Lleida). El que no ens indica el llistat és el nivell de tractaments que realitzen, els dies de visita, la quantitat de personal amb dedicació exclusiva, ni si tenen ubicació pròpia amb el quiròfan inclòs o llits hospitalaris destinats. Creiem que pràcticament cap d'elles no compleix amb el criteri de multidisciplinarietat, ja que la immensa majoria depenen de diferents serveis dels hospitals, gairebé sempre del d'Anestesiologia i Reanimació, per la qual cosa no tenen pressupostos propis. Aquesta carència suposa una dificultat per a l'adquisició de materials de tractament, a vegades cars, com ara bombes d'infusió internes, elèctrodes de neuroestimulació, a més de la incorporació de personal de diferents especialitats. El fet que la majoria depenguin dels serveis d'Anestesiologia i Reanimació és un obstacle més per al seu correcte funcionament, ja que hem de confessar que malauradament són molt pocs els caps de servei d'aquesta especialitat que estan realment conscienciats pel que fa al tractament del dolor, a la qual cosa s'afegeix actualment la problemàtica del dèficit d'especialistes, cosa que fa molt difícil poder destinar-ne alguns a tasques fora de l'àrea quirúrgica.

Potser actualitzar el cens d'aquestes unitats i valorar correctament els mitjans i les possibilitats amb què compten podria ser una tasca interessant a realitzar per la Societat Catalana del Dolor recentment creada.

Creiem, veient tota aquesta problemàtica, que per a la supervivència del tractament del dolor com a disciplina mèdica caldrà treballar molt durament (17). En primer lloc, caldrà definir la seva missió i les bondats de les seves activitats. En segon lloc, s'hauran de donar dades de resultats en el supòsit que sigui venut per nosaltres i acceptat per les autoritats sanitàries com a part integral del sistema de salut del segle XXI. En tercer lloc, s'haurà de demostrar per què és millor el resultat obtingut pels especialistes que per altres possibles proveïdors. En quart lloc, s'haurà de resoldre com obtenir el pagament pel treball realitzat.

Malgrat que la medicina progressarà el segle XXI, és probable que els metges siguin substituïts per tècnics de la salut. Els pacients, tanmateix, tindran la necessitat de clínics amables que recolzin la seva perseverança, coratge, confiança i esperança.

BIBLIOGRAFIA

1. Leriche R: Surgery of pain. The Williams & Wilkins Co. Baltimore. 1939
2. Livingston WK: Pain mechanisms: physiologic interpretation of causalgia and its related states. MacMillan Publishing. New York. 1943.
3. Beecher HK: Pain in men wounded in battle. Ann Sur 123:96-105. 1946
4. Rovenstine EA, Wertheim HM: Therapeutic nerve block. JAMA 117:1599-1603. 1941.
5. Apgar V: A nerve block clinic. Anesth Analg, 1:49-54. 1948.
6. Bonica JJ: The Management of Pain, 1st ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1953
7. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. Science,150:971-979.1965
8. Merskey H, Bogduk N: Classification of chronic pain. IASP Press. Seattle. 1994
9. Casey KL, Bushnell MC: Pain Imaging. Progress in Pain Research ans Management. Vol.18. IASP Press. Seattle. 2000.
10. Raj PP: Tratamiento práctico del Dolor.2ª ed. Mosby_year Book, Inc. Londres. 1994.
11. Dolor. Vol.1 nº 1. 1986.
12. Directory of members 20001. IASP Press.Seattle. 2001
13. Florez J, Reig E: Terapéutica farmacológica del dolor. EUNSA. Pamplona. 1993.
14. Aliaga L, Baños JE, Barutell C de, Molet J, Rodriguez de la Serna A: Tratamiento del Dolor: Teoria y práctica. MCR. Barcelona. 1995.
15. Torres LM: Medicina del Dolor. Masson, S.A. Barcelona. 1997.
16. Directorio de Unidades de Dolor. SED. 2000.
17. Loeser JD: Pain: Clin Updates 2000;VIII (6).

CAPÍTOL V

Unitats de Dolor

Dra. C. Busquets Julià
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓ

Les Unitats de Dolor són organitzacions especialitzades en la prevenció, el diagnòstic, el tractament, la docència i la recerca del dolor, tant agut com crònic, on professionals amb coneixements i experiència estudien i valoren en una àmplia dimensió els problemes del dolor rebel i plantegen l'estratègia per al seu control.

Per portar a terme aquest objectiu s'han de tenir en compte els següents principis:

- L'atenció s'ha de centrar en el pacient.
- S'ha d'intentar aconseguir una assistència d'alta qualitat intrínseca i extrínseca.
- L'assistència es basarà en coneixements permanentment actualitzats en el camp de les noves tecnologies.
- S'implementaran sistemes de control de qualitat que assegurin l'eficiència en les àrees: assistencial, docent i d'investigació.
- S'ha d'aconseguir que el clima de la Institució afavoreixi el desenvolupament tant humà com científic dels membres que l'integren.

FUNCIONS DE LES UNITATS DE DOLOR.

a.- Prevenció.

Un dels problemes amb què s'enfronten els professionals que treballen en les Unitats del Dolor és la manca de sincronia entre

els diversos graons dels nostres sistemes de salut. Això es tradueix en la manca de contacte i, de vegades, en una absoluta desconnexió entre l'assistència primària o especialitzada, i fins i tot hospitalària, i les Unitats de Dolor. A l'hora de l'admissió dels pacients, aquesta manca de sincronia posa de manifest un dels defectes més greus en l'atenció del dolor en el nostre medi: la falta de consens entre els professionals en tot el que es refereix a la profilaxi i el tractament precoç del dolor.

Des de les Unitats de Dolor, en l'àmbit de la Sanitat Pública, un dels objectius ha de ser implantar campanyes institucionals d'informació i formació per a la societat en general i per al personal sanitari en particular incloent, en aquests darrers, no solament metges i infermeres sinó també farmacèutics, educadors socials, agrupacions de pacients i altres.

La implicació dels professionals de les Unitats de Dolor en els plans d'estudi de les Universitats, tant a través dels Departaments de Bàsiques (Farmacologia) com de Clíniques (Cirurgia i Anestesiologia), col·laborant en els programes teòrics i pràctics o implicant-se en Assignatures Optatives o de Lliure Elecció, han permès introduir els conceptes que defineixen els objectius de les Unitats del Dolor en l'àmbit de la formació dels futurs metges.

La protocolització consensuada, tant diagnòstica com de tractament, entre els diferents nivells sanitaris, orientada des de les Unitats del Dolor, hauria de ser una de les millors armes per a la profilaxi i el tractament precoç i adequat del dolor crònic i rebel, evitant o almenys controlant des del principi la quantitat i la qualitat del dolor i el benefici i els efectes indesitjables de cada un dels tractaments instaurats. Finalment, el protocol delimitaria de forma adequada els nivells d'atenció, evitant la remissió massa precoç o tardana dels pacients a les Unitats del Dolor.

b.- Diagnòstic.

La majoria de pacients remesos a les Unitats de Dolor ho són després que les terapèutiques curatives o simptomàtiques, establertes pels professionals responsables dels pacients, no hagin fet efecte en quant al control del dolor relacionat amb la patologia o bé amb la terapèutica instaurada. Així doncs, els pacients acudeixen habitualment a les Unitats de Dolor amb un diagnòstic i es coneix per endavant la causa originària del dolor. De vegades forma part de la constel·lació de símptomes de la patologia i en moltes ocasions l'origen és iatrogènic o vinculat directament a gestos terapèutics. Però en alguns casos no hi ha un diagnòstic

precís i arribar a aconseguir-lo pot ser una feina quasi impossible i hem de limitar-nos a intuir-lo, sense deixar de tractar el dolor.

El caràcter interdisciplinari que defineix aquestes Unitats en tot el món, justifica plenament la necessitat freqüent de consultar entre professionals de la pròpia Unitat, o amb altres especialistes anomenats habitualment "Consultors de la Unitat" en els casos en què no hi ha una clara relació entre el tipus, la distribució, la intensitat i la durada del dolor i el seu origen aparent.

Hem de recordar que el dolor crònic és molt complex i en moltes ocasions necessitem la col·laboració de diferents professionals no solament per diagnosticar el seu origen sinó també per tractar-lo correctament.

c. Tractament

Molts dels pacients que són admesos a les Unitats de Dolor poden ser tractats mitjançant procediments no agressius, la qual cosa permet el seu seguiment en règim ambulatori.

Si és necessari emprar procediments invasius, des de la infusió d'un analgèsic per via endovenosa fins a la implantació d'un estimulador medul·lar, per exemple, el pacient ha de ser informat dels avantatges i dels riscs, acceptant el tractament i firmant el "consentiment informat". Tanmateix, ha de ser informat sobre altres terapèutiques optatives, si n'hi ha.

El tractament s'ha de plantejar sempre de menor a major agressivitat i, en molts casos, amb una estratègia a mig i llarg termini. Quan la resposta al tractament no és l'adequada després d'un període de prova, convé replantejar-se altres tipus de tractaments.

En tots els pacients, el dolor ha de ser mesurat segons escales de valoració. Es valora l'alleujament del dolor, l'augment de l'activitat diària, la reducció de la ingesta de fàrmacs analgèsics, la tornada a les activitats laborals, esportives i socials prèvies a la malaltia, el descans nocturn i la millora de la qualitat de vida.

Les escales de valoració que utilitzem amb més freqüència són: EVA, Lattinen, el qüestionari de McGill i l'índex de Karnofsky (veure més endavant).

Les Unitats de Dolor poden ajudar als metges i altres professionals sanitaris, que han de tractar una població cada cop més envellida, amb més patologia associada i amb més dolor crònic refractari als tractaments convencionals. Molt d'aquest dolor és dolor crònic no oncològic en pacients que han estat tractats en molts centres, amb variats tractaments mèdics, sense haver aconseguit disminuir o eliminar el seu dolor.

Els metges, tant de família com altres especialistes, de zona o del propi Hospital, acullen amb entusiasme el fet de l'existència de personal especialitzat en el tractament del dolor.

En alguns casos és preferible que el seguiment del pacient quedi sota el control del metge de família, al qual se l'haurà informat i assessorat perquè supervisi la medicació i els seus efectes indesitjables. En el nostre àmbit, aquesta pràctica és freqüent i molt ben acollida per part dels metges de família, ja que saben que poden comptar amb nosaltres ja sigui per telèfon o enviant el pacient a l'Hospital, lloc on estan ubicades, en la majoria de les ocasions, les Unitats de Dolor.

d. Docència

Oferir oportunitats educatives als metges de la comunitat i als estudiants de pregrau i postgrau de medicina, diplomats en infermeria, psicòlegs i altres camps interessats en aquest tema, ha de ser un dels objectius principals de les Unitats del Dolor. La confecció de guies clíniques, de plans d'actuació i de protocols de tractament del dolor, en serien els resultats.

Ja que les Unitats de Dolor necessiten recursos i instal·lacions, solen estar situades en Hospitals o Centres mèdics importants, sovint vinculats a Universitats, per la qual cosa tenen la responsabilitat de desenvolupar programes eficaços i específics de docència per als professionals sanitaris de pre i postgrau.

De fet, algunes de les nostres Universitats tenen assignatures optatives sobre Dolor per a la formació, sobre el seu tractament interdisciplinari i relacionades amb els Departaments de Cirurgia i els Serveis Hospitalaris de Farmacologia i Anestesiologia. D'altra banda, els temes d'analgèsia estan inclosos avui en tots el temaris de les àrees de Cirurgia i de totes les especialitats quirúrgiques.

A l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears i en altres centres, en col·laboració amb diferents Universitats, s'estan portant a terme diversos cursos de postgrau sobre dolor.

Creiem que els MIR de totes les especialitats mèdiques i quirúrgiques, que al llarg de la seva vida professional s'enfrontaran inevitablement amb el dolor i les seves repercussions sobre l'individu, haurien de passar uns mesos a les Unitats de Dolor .

Respecte a la resta del personal del Centre: infermeria, psicòlegs, becaris, voluntariat i altres, és molt important la comunicació i la informació sobre els nous fàrmacs i les darreres tècniques

en el tractament del dolor, dins d'un programa de formació continuada en " Tractament del Dolor".

e. Recerca

Els objectius que han de definir el treball d'investigació de les Unitats de Dolor, s'han de resumir en:

- Desenvolupar poques, però coherents, línies d'ivestigació clínica o bàsica amb finançament oficial (FIS, CIRYT), per mantenir una independència de la indústria que acrediti la Unitat en l'àmbit de la Investigació d'alt nivell.
- Desenvolupar poques, però ben definides, línies d'investigació en col·laboració amb la Indústria (fonamentalment la farmacèutica), intentant participar en els assaigs clínics en fase II i III, en l'àmbit supranacional.
- Participar en pocs, però ben definits, Assaigs Clínics Observacionals, fonamentalment en les línies d'investigació que compten amb el suport de finançament oficial o després dels assaigs de fase II i III.

Tenir ben definides les línies i els suports a la investigació per poder desenvolupar treballs d'investigació sobre el dolor en el marc de la Unitat, com ara Tesis Doctorals per als metges i farmacèutics que ho sol·licitin. Per a això és imprescindible que la Tutoria i la Direcció o Coordinació d'aquestes Tesis Doctorals sigui portada a terme per membres actius de la Unitat de Dolor.

De fet, la recerca clínica pot començar immediatament després de la creació de la Unitat. A mesura que va augmentant la col·laboració amb les diferents especialitats, augmenten les relacions i l'intercanvi d'informació. Aquesta recerca contínua del dolor requereix un programa coherent que s'avaluï internament. Es pot utilitzar una llista de projectes d'investigació individuals o en col·laboració amb altres especialitats o entitats, elaborada pels membres de l'equip amb la intenció d'avaluar de forma prospectiva noves idees en relació amb el camp d'actuació, segons els objectius globals de la Unitat i del Centre on està ubicada. Per aquest motiu hem de disposar de dades estadístiques, la qual cosa comporta la necessitat de disposar d'equips informàtics en totes les Unitats amb connexió a la xarxa del Centre i amb Internet, ja que la comunicació entre les diferents Unitats de l'Àrea i el contacte permanent amb diferents especialistes d'arreu, es fa indispensable. Aquest suport informàtic, ens ha de servir per gestionar les activitats i disposar d'una informació molt valuosa de tots els pacients que vénen a la Unitat i dels resultats obtinguts.

Les investigacions que es poden fer en una Unitat de Dolor, dependran de les característiques d'aquesta Unitat, però podem anomenar les següents:

1. *Valoració estadística*. Es pot fer en qualsevol nivell i tipus d'Unitat. Serveix per obtenir informació i elaborar estudis en tot el nostre àmbit geogràfic.
2. *Assaigs clínics*. També es poden fer en qualsevol nivell depenent del grau de complexitat i del nombre de pacients. Aquests poden ser sobre:
   - Nous fàrmacs (AINE, opioides, anticonvulsivants i altres)
   - Noves tècniques
   - Nous materials (bombes implantables), TENS (estimulació transcutània), catèters (axil·lar, peridural o intradural). SCS (Spinal cord stimulation) estimulació de cordons posteriors.
   - Noves vies (transdèrmica, transmucosa...) o fàrmacs ben coneguts, però administrats per una altra via.
   - Estudis comparatius de diferents tècniques o fàrmacs.
   - Estudis sobre eficàcia i altres.
   - Estudis de farmacovigilància
   - Consum d'opioides o altres fàrmacs.
   - Despeses versus eficàcia en els tractaments.

La avaluació de l'activitat investigadora dels membres de la Unitat es portarà a terme en base a la seva producció científica, començant per revisions clíniques i plantejant de seguida estudis prospectius aleatoritzats. Els resultats d'aquests treballs seran presentats en congressos nacionals i internacionals en base a la seva transcendència i publicats en revistes de l'especialitat o científiques generals. L'Impac Factor internacional serà un dels mètodes de quantificació d'aquesta activitat.

CARACTERÍSTIQUES DE LES UNITATS DE DOLOR.

A causa dels nous coneixements, les noves reestructuracions hospitalàries i els avenços en el coneixement del dolor i el seu tractament, s'ha fet necessari separar els dos tipus fonamentals de dolor, agut i crònic, i crear per separat Unitats de Dolor Agut (UDA) i Unitats de Dolor Crònic (UDC). En alguns Centres, com analitzarem més endavant, aquests dos tipus de dolor són tractats en Unitats que contemplen els dos tipus de dolor. De fet, l'existència de dues Unitats és quasi sempre patrimoni dels grans Centres Hospitalaris, on disposen de més professionals i són Centres de referència.

Les Unitats de Dolor Agut depenen exclusivament dels Serveis d'Anestesiologia i, per tant, estan integrades dins l'estructura d'aquests Serveis, sent intrahospitalàries. Les Unitats de Dolor Crònic, molt més complexes en la seva estructura, tant pel que fa a la patologia a tractar, com per qui n'és responsable, pels treballs de recerca que porta a terme i pels tractaments emprats, també solen estar ubicades, en el nostre àmbit, en un Hospital o Centre Sanitari, però no és indispensable. Són dues estructures amb característiques ben diferenciades i s'han de tractar per separat.

a. Tipus d'Unitats de Dolor

La primera cosa que necessitem per posar en marxa una Unitat o Centre per al tractament del dolor són metges preparats i un local de treball adequat. Això no obstant, les possibilitats van des d'una Unitat *unidisciplinària,* portada per un sol metge i que en la nostra àrea són freqüents (aquestes serien les unitats dels Centres comarcals o de primer nivell), fins a la *multidisciplinària* (la dels hospitals de referència i de tercer nivell), on conviuen múltiples especialitats i es poden realitzar totes les exploracions i teràpies possibles, així com recerca i assaigs clínics. Evidentment el tipus d'Unitat dependrà de l'àrea d'influència i de les possibilitats de cada Centre i de les autoritats sanitàries, ja que són aquestes les que han de donar facilitats, espai i personal per al seu funcionament.

El Comitè de Terapèutica del Dolor de la Societat Americana d'Anestesiòlegs classificà les Unitats de Tractament del Dolor, després de realitzar una enquesta, en tres tipus fonamentals:

Multidisciplinàries. Són Unitats que disposen d'espai propi, llits d'hospitalització amb dedicació exclusiva de diferents especialitats, valoració psicològica rutinària, totes les modalitats terapèutiques, docència i investigació. A Europa, aquests plantejaments tan complexos són poc freqüents.

Sindròmiques. Poden ser uni o multidisciplinàries i es dediquen a l'estudi i el tractament d'una síndrome dolorosa en concret: lumbàlgies, cefalees, dolor orofacial i altres.

Modalitat terapèutica. Són Unitats dedicades a un tipus de tractament concret: bloqueig nerviós, tractaments neuroquirúrgics, de psicoteràpia i altres.

En el nostre país hem adoptat, en general, el model britànic, classificant les Unitats de Dolor en:

Unidisciplinàries o de primer nivell. Són les ubicades en petits Hospitals locals o Comarcals. Cal que tinguin una fàcil comuni-

cació amb altres Centres que disposin d'Unitats més grans, que es troben en el seu Hospital de referència. Aquí poden ser enviats aquells casos de més difícil diagnòstic i /o tractament i, després, es pot tornar el pacient al seu hospital d'origen per al seguiment.

Aquestes Unitats solen tenir com a responsable un anestesiòleg, que ha d'estar en contacte amb professionals d'altres especialitats, amb la intenció de sol·licitar col·laboració davant de problemes diagnòstics o terapèutics. També poden estar enfocades com Unitats Sindròmiques o dedicades a una única modalitat terapèutica.

Unitats de segon nivell. Són les que, en el nostre àmbit, disposen els Hospitals de Lleida, Tarragona i Girona, entre altres. Situades en Hospitals dels quals depèn una àrea important (Hospitals de referència d'uns 500.000 habitants - Tarragona, Girona i Lleida). Disposen de facilitats d'ingrés i llits. El seu personal ha d'estar format mínimament per dos o tres metges, una infermera, un psicòleg o psiquiatre, un fisioterapeuta i una secretària.

- Ja que en els hospitals de la nostra àrea les Unitats de Dolor depenen del Servei d'Anestesiologia, el coordinador o responsable de la Unitat serà anestesiòleg. L'altre especialista pot ser geriatre, metge de família, rehabilitador, especialista de medicina pal·liativa, o d'una altra especialitat segons les disponibilitats del Centre on està ubicada la Unitat. El tercer metge, a temps parcial, ha de ser rotatori dins de l'equip d'Anestesiologia i ha de constituir un suport i una substitució del responsable quan calgui.
- En aquestes Unitats es poden realitzar la major part de teràpies, excepte les que necessiten la col·laboració del Servei de neurocirurgia, si en el centre Hospitalari no existeix aquesta especialitat. Per altra banda, existeix la facilitat d'interconsultes amb els diferents especialistes de l'Hospital, especialment amb: COT, Reumatología, RHB, Neurologia, Oncologia i Cures Pal·liatives. Un element indispensable amb què cal comptar és el suport de l'assistent social, ja que molts problemes es transformen en una dependència del sistema, per la qual cosa necessitem l'ajuda d'altres entitats totalment alienes al nostre treball com a especialistes.

Unitats de tercer nivell (Centres regionals).

Són les Unitats Multidisciplinàries. Ubicades en els grans Centres Hospitalaris Universitaris d'alt nivell, tracten pacients ambulatoris i ingressats. Disposen de material i equip que per-

meten qualsevol tipus de diagnòstic i tractament, així com treballs de recerca juntament amb docència. Les instal·lacions, l'equipament, el personal i la dedicació en temps seran molt variables i estaran en relació amb la quantitat i la dificultat del treball a realitzar.

En el nostre àmbit, són els Hospitals de la Vall d'Hebron, Santa Creu i Sant Pau, Trias i Pujol (Badalona), Prínceps d'Espanya (Bellvitge-Oncològic), Hospital Clínic i Hospital del Mar.

Respecte al **tipus de dolor** que tracten, les Unitats de Tractament de Dolor (UTD) les podem classificar com:

a)- Unitats de dolor agut (UDA). Es tracta d'Unitats formades fonamentalment per anestesiòlegs amb especial interès en el control de totes les formes de dolor agut: postoperatori, posttraumàtic i de causa mèdica.
Les UDA sorgeixen com a resposta a una necessitat concreta i manifesta: **l'alleujament del dolor postoperatori.** L'àmbit d'acció d'aquestes unitats s'estén també al tractament del dolor agut d'origen:
- Mèdic: angor inestable, pancreatitis, herpes zòster, arteriopatia obliterant.
- Serveis de cremats.
- Traumatismes: toràcics, amb o sense ventilació assistida, esplènics, hepàtics i en fractures d'extremitats.

Les UDA sorgeixen com un intent de controlar aquestes distintes formes de presentació del fenomen "dolor agut", impulsades especialment pel problema que planteja el primer grup esmentat, el dolor postoperatori.

b)- Unitats de tractament de dolor crònic (UTDC). Es tracta d'unitats orientades fonamentalment al control dels dolors de llarga evolució o del dolor de malalties de curs evolutiu prolongat, com per exemple el dolor del càncer, dolor neuropàtic i el dolor mecànic i estructural resistent als tractaments etiològics. Acostumen a ser multidisciplinàries.

c)- Unitats de tractament de dolor mixtes (Mixtes). Es tracta d'UTD en què es combinen els dos tipus de tractament del dolor, agut i crònic. D'una banda s'estableixen els protocols terapèutics de dolor postoperatori i postraumàtic en l'àmbit de Serveis fonamentalment quirúrgics, a la vegada que es protocolitzen i avaluen els tractaments analgèsics dels processos clínics associats a dolor de mitjana i llarga evolució, sobretot en aquelles patologies de control etiològic difícil o impossible.

En relació amb el tipus **de professionals** que treballen en aquestes Unitats de Tractament del Dolor (UTD) cal distingir:

a) UTD unidisciplinàries, habitualment Anestesiòlegs, tot i que amb consultors més o menys actius d'altres especialitats (les més freqüents en el nostre entorn)
b) UTD multidisciplinàries, en les quals treballen habitualment membres d'especialitats mèdiques distintes, com ara Anestesiòlegs, Neurocirurgians, Neuròlegs, Ortopedistes, Psicòlegs, Rehabilitadors, Reumatòlegs i altres.

b. Espai físic i equipament de les Unitats del Dolor.

Evidentment dependrà del tipus d'Unitat.

1. Unitats de primer i de segon nivell:

- Espai físic propi.
- Consultoris per a consultes externes (pacients ambulatoris). Això porta implícita la necessitat de recepcionista, arxiu d'històries (documentació pròpia de la Unitat – codificació de les patologies- suport informàtic) i telèfon. El tema del telèfon el considerem imprescindible, ja que molts pacients necessiten el contacte freqüent amb el metge i molts dubtes i consultes es poden solucionar per aquest mitjà.
- Àrea d'administració (secretaria)
- Sala d'espera
- Sala de sessions amb biblioteca per a sessions clíniques i estudi.
- Quiròfan diari, tres dies/setmana (segons Centre). El fet que el quiròfan estigui situat a la pròpia Unitat o a l'àrea quirúrgica general, dependrà de la distribució de cada Hospital i de la possibilitat de la utilització de quiròfans. El quiròfan serveix bàsicament per fer bloqueigs, cures i altres tècniques que ja es comentaran més endavant. Ha de disposar d'una taula quirúrgica apropiada per a diferents posicions i l'equip necessari per tractar qualsevol complicació que es pugui presentar: monitor amb registre d' ECG, TA i pulsioximetria, equip complet de reanimació cardiopulmonar (aparell ventilació), oxigen i buit, aspirador, fàrmacs i altres.
  Hem de tenir la possibilitat d'utilitzar intensificador d'imatges, quan sigui necessari per realitzar els tractaments més agressius: col·locació de neuroestimuladors de cordons posteriors (SCS), termocoagulació per radiofreqüència i bombes implantables.

- Àrea d'hospitalització de dia, pròpia de la Unitat i per estades de poques hores, després de la realització de bloqueigs, d'infusió d'anestèsics locals endovenosos i altres. També pot usar-se per a tractaments no invasius, com per exemple TENS i iontoforesi.
- Llits d'hospitalització en el mateix Hospital, amb possibilitat de disposar de la seva utilització en qualsevol moment. Són per aquells pacients que requereixen procediments invasius o destructius o en aquells en què es presentin dificultats diagnòstiques o complicacions.

2. Unitats de tercer nivell.

   Té disponibilitat d'aplicar totes les tècniques, incloses les neuroquirúrgiques, ja que en aquests Centres la presència d'un equip complet de Neurocicurgia és una constant.

ORGANITZACIÓ DE LES UNITATS DE DOLOR.

1. **Personal:**

a. Metges: el tractament del dolor exigeix una dedicació plena i continuada. Ara bé, el nombre d'especialistes i la seva dedicació, dependrà en cada cas del tipus d'Unitat, del nombre de pacients que hagin d'atendre i dels recursos econòmics de l'Hospital.

Els requisits mínims necessaris per als metges encarregats d'aquestes Unitats i per als que hi treballen són:

- Interès pel problema del dolor.
- Coneixement profund de les síndromes doloroses. No es pot imaginar una aproximació al tractament del dolor sense una excel·lent preparació teòrica del tema.
- Preparació tècnica i domini de les tècniques que puguin contribuir al diagnòstic i el tractament del dolor.

Els especialistes en Anestesiologia i Reanimació tenen un gran paper en aquest camp a causa del:

- Coneixement del dolor a nivell teòric i pràctic.
- Coneixement i experiència en l'ús de fàrmacs analgèsics
- Coneixement de tècniques d'anestèsia regional, aplicables en el diagnòstic i el tractament del dolor i en les seves complicacions.
- Existència d'un servei d'Anestesiologia i Reanimació en tots els hospitals.

La major part de les Unitats de Tractament del Dolor (UTD) existents en el món depenen dels Serveis d'Anestesiologia i, en el nostre àmbit, també, però en poden ser responsables altres especialistes interessats i preparats en el tema del dolor.

Respecte als dies que cal dedicar-hi, dependrà de cada Centre, del tipus d'Unitat i del nombre de pacients que es derivin.

Fins avui, la presència de metges a temps parcial ha estat i és un dels handicaps més greus lligats a la mala gestió de les UTD. L'activitat en les UTD, com qualsevol activitat mèdica, requereix un interès i una motivació tant des del punt de vista assistencial com de docència i investigació. En aquest aspecte, l'objectiu principal seria incorporar a les UTD metges amb interès especial en el tema del dolor i a temps total, no compartit amb altres activitats. D'aquesta manera es resoldria la sobrecàrrega assistencial que provoca, les esperes inadequades en les visites i el tractament dels pacients.

S'han d'establir circuits consensuats amb altres nivells assistencials, com els ABS, els Serveis Hospitalaris i els Sociosanitaris, per tal d'ajustar el "case mix" propi de les Unitats de Tractament del Dolor.

En el cas del dolor agut postoperatori, aquests circuits s'establiran en base als protocols prèviament pactats amb cada un dels Serveis Quirúrgics.

b. **Infermeres:** una o més depenent de les característiques i de l'activitat de la Unitat. És imprescindible que siguin fixes, ja que convé que estiguin familiaritzades amb els mètodes emprats a la Unitat, amb els pacients i amb la seva problemàtica. La seva participació en les tasques de la Unitat ha d'estar perfectament establerta en l'organigrama d'activitats, permetent la seva participació en tasques d'assistència, docència i recerca.

c. Secretàries: per poder fer un bon treball en una Unitat d'aquestes característiques, és fonamental disposar amb rapidesa de la història clínica, radiologia, dades de laboratori i altres, la qual cosa implica la necessitat de tenir un arxiu eficient. També és necessària una comunicació freqüent amb pacients externs, metges de família o especialistes, programar visites, fer informes, sol·licitar consultes a altres Centres. Tot això fa que una secretària sigui indispensable.

d. **Auxiliars:** una o més depenent de l'activitat de la Unitat i del seu funcionament. També es imprescindible que siguin fixes, per conèixer les diferents activitats de la Unitat i així poder col·laborar-hi de manera activa.

e. Zeladors: imprescindibles en les Unitats de tercer nivell i, a la resta d'Unitats, dependrà de la seva capacitat i el seu funcionament.

f. Farmacèutics: depèn de la Unitat, però el seu assessorament i la seva col·laboració són indispensables en una Unitat de Dolor, tant si la seva col·laboració és esporàdica com regular. Poden col·laborar amb la Unitat en l'establiment de protocols, preparació de medicació per a tècniques específiques, servei d'opioides i col·laboració en treballs d'investigació.

2. Funcionament.

Un dels reptes més urgents de l'actual Sistema Sanitari en el nostre àmbit, i del qual no s'escapen les Unitats de Tractament del Dolor (UTD), consisteix en reduir els actuals dèficits en infraestructura informàtica, adequant els programes existents en els Hospitals a les necessitats d'una Unitat especial, amb quasi absoluta atenció en règim de Consultes Externes i Hospital de Dia. D'altra banda, una important activitat de les UTD es desenvolupa en els pacients ingressats en altres Serveis i fins i tot en els Sociosanitaris que en depenen. Seria molt important establir circuits informàtics entre les diferents Unitats del Dolor i entre els Centres d'Assistència Primària de referència, amb la finalitat de tenir una informació permanent sobre els pacients que són tractats en aquestes Unitats. L'encara insuficient aplicació per a la tabulació de l'ICD-9 en la gestió de les consultes externes, entre elles les Unitats de Dolor dels nostres hospitals, suposa una dificultat per a la gestió assistencial i d'investigació de les UTD, en ser molt complexa la revisió del case-mix. Així mateix, actualment seria impossible la gestió econòmica de les Unitats del Dolor per manca de codificació dels diagnòstics i dels tractaments pel sistema DRG, en impedir conèixer el pagament per processos, instaurat ja per alguns Serveis Autonòmics de Salut.

La solució a aquest problema passa per la confecció i la codificació de totes les altes de l'Hospital de Dia, incloent-hi sobretot la codificació dels tractaments..

La millora de la protocolització de diagnòstics i tractaments de les UTD és, sense cap mena de dubte, un dels objectius que cal abordar de seguida.

Aquests protocols i guies clíniques de seguiment dels pacients amb dolor agut i crònic són imprescindibles per establir línies correctes d'actuació entre els diversos Serveis dels Hospitals generadors de clients de les Unitats de Tractament del Dolor.

Finalment, és imprescindible establir sistemes de Consultors Mèdics d'altres especialitats per completar l'anàlisi dels diagnòstics dels nostres pacients.

a. **Procedència dels pacients:** Dels CAP (Centres d'Assistència Primària), especialistes de l'àrea de referència, del mateix Hospital – tant de consultes externes com pacients ingressats- o de les Unitats de Dolor dels Hospitals Comarcals.

S'han d'establir sistemes d'interrelació entre les UTD i els Serveis generadors de pacients, tant de dolor agut com crònic. Entre ells, destaquem:

- Medicina familiar i comunitària
- Neurologia: polineuropaties, herpes zòster, cefalees, espasticitat, síndrome de Guillain-Barré...
- Cardiologia: dolor d'origen isquèmic…
- Endocrinologia: polineuropatia diabètica, dolor oncològic...
- Cirurgia vascular: isquèmies vasculars perifèriques, dolor de membre fantasma dolorós, neuropaties isquèmiques, monyó dolorós, cicatrius doloroses, causàlgies...
- Urologia: cistitis ràdiques, dolor oncològic…
- Gastroenterologia: pancreatitis aguda i crònica, enteritis ràdica, dolor abdominal, dolor oncològic, cicatrius doloroses…
- Cirurgia digestiva: dolor abdominal, dolor oncològic, cicatrius doloroses…
- Dermatologia: herpes zòster, neuràlgies postherpètiques, dolor oncològic…
- Ginecologia: herpes zòster, dolor oncològic, neuràlgies, abdominàlgies…
- Otorinolaringologia: dolor oncològic, neuràlgies, cicatrius doloroses, estomatitis…
- C. Ortopèdica i Traumatologia: Síndrome de dolor regional complex (SDRC) tipus I i II, cervicàlgies, dorsàlgies, lumbàlgies i lumbociatàlgies, dolor oncològic, dolor de membre fantasma, neuràlgies, espatlla dolorosa, sacroileïtis, epicondilitis...
- Neurocirurgia: dolor mieloradicular, dolor oncològic, FBSS (Failed back surgery syndrome)
- Reumatologia: aixafaments vertebrals, SDRC tipus I i II, fibromiàlgies, artrosis i artritis
- Rehabilitació: SDRC tipus I i II, mobilitzacions sota analgèsia…
- Oncologia: dolor oncològic, polineuropaties postquimioteràpia, enteritis i cistitis ràdiques, abdominàlgies…
- Cures Intensives: dolor del politraumàtic, dolor postoperatori, volet costal...

– Cirurgia Maxil·lofacial: dolor oncològic, cicatrius doloroses, dolor articular…
– Hematologia: aixafaments vertebrals, dolor oncològic, abdominàlgies, neuràlgies.
– Anestesiologia: dolor postoperatori.
– Cirurgia Toràcica: fractures costals, volet costal, cicatrius doloroses, dolor oncològic, dolor residual postoperatori…

Amb totes aquestes especialitats s'hauran d'establir protocols consensuats de tractament del dolor agut i crònic. Aquests protocols serviran no solament per millorar la qualitat assistencial pel que fa al control del dolor en tots els àmbits de la sanitat, sinó també per donar a conèixer les activitats de les Unitats de Tractament del Dolor.

b. **Admissió de pacients:** Els criteris d'admissió d'un pacient per diagnòstic i tractament, estaran en funció dels mitjans o possibilitats de la Unitat. Per tant, s'haurà de tenir en compte la patologia, la possibilitat, o no, de ser tractat per sistemes convencionals i l'interès que pot presentar des del punt de vista professional i/o docent. Un cop admès, el pacient quedarà sota el control del metge responsable.
Els pacients tributaris de ser admesos són:
• Dolor agut .
L'origen del grup de pacients amb dolor agut és múltiple. La majoria d'ells es generen en els Serveis mèdics i quirúrgics dels Hospitals.
Un grup significatiu i molt representatiu, és el constituït per l'activitat quirúrgica dels Hospitals, tant pel que fa a la cirurgia programada com a la cirurgia d'urgències, incloent en ambdós grups totes les especialitats quirúrgiques, des de l'Obstetrícia i Ginecologia, fins a la Traumatologia, passant per la Cirurgia Pediàtrica entre altres.
Un altre grup important el forma el dolor agut relacionat amb els politraumatismes: viscerals, neurològics, ossis i vasculars. En general aquests pacients procedeixen dels Serveis d'Urgències quirúrgics.
Un grup menys nombrós, però no per això menys important, el constitueixen els pacients amb dolor agut de causa mèdica, com la isquèmia miocàrdica o les neuritis víriques. L'origen d'aquests pacients es troba en els Serveis de Medicina i especialitats mèdiques intra o extrahospitalàries.

- Dolor crònic:
  - oncològic i SIDA
  - no oncològic: neuràlgies -postherpètica, trigemin, obturador-, cervicàlgies, dorsàlgies, lumbàlgies, cefaleies, SDRC-I i II, membre fantasma dolorós, dolor vascular (arteriopatia obliterant, patologia venosa), polineuropaties, pancreatitis, fibromiàlgia, patologia osteoarticular, neurològica, FBSS (failed back surgery syndrome).

c. Història clínica: Inclosa o no, en el dossier únic del pacient, ha de ser una història pròpia de la Unitat on quedi reflectida una valoració exhaustiva de la síndrome dolorosa i dels símptomes i signes que l'acompanyen. Les característiques del pacient poden aconsellar enviar-lo a un metge determinat de la Unitat, o a una altra Unitat en un altre Centre, en funció dels seus coneixements i experiència.

d. **Tractaments:** La major part dels pacients poden ser tractats amb mètodes no invasius, la qual cosa permet el règim ambulatori reduïnt al màxim els ingressos i fent que, gràcies a un control efectiu del dolor, amb tècniques eficients, també es disminueixi l'estada mitjana dels pacients hospitalitzats en els diferents Serveis de l'Hospital. En tots els casos, cal valorar: expectativa de vida, qualitat de vida i efectes secundaris de la teràpia, temps que es requereix i tractament global del pacient.

Els tractaments més emprats a les Unitats de Dolor estan reflectits més endavant i les tècniques més emprades a les Unitats de dolor queden recollides i explicades en capítols posteriors.

e. Seguiment dels pacients: És importantíssim ja que té la finalitat de valorar els resultats del tractament emprat, la seva eficàcia i els canvis que hem hagut de realitzar per aconseguir els millors resultats possibles.

f. Valoració de resultats: L'eficàcia del tractament depèn en gran mesura de la preparació i l'experiència del terapeuta. Aproximadament un 65% dels pacients tractats en Centres Multidisciplinaris tenen un alleujament del dolor amb bons resultats a llarg termini.

Han de ser valorats segons uns paràmetres, com:

- la disminució del dolor
- millora en l'activitat diària
- reducció del consum de fàrmacs
- tornada al lloc de treball

En resum, els deu objectius que perseguim a les Unitats de Dolor, són:

1. Disminuir la intensitat del dolor que el pacient experimenta, o idealment, eliminar-lo. S'han de marcar objectius raonables i possibles, començant per *augmentar* les hores de descans nocturn, ja que la majoria dels pacients presenten problemes d'insomni; continuar amb la disminució, alleujament o abolició del dolor en repòs i, finalment, intentar controlar el dolor en moviment.
2. Millorar el control del dolor a través de combinacions innovadores de mètodes mèdics, quirúrgics, psicològics i de conducta i/o fisioteràpia conservadora.
3. Intentar disminuir la dependència farmacològica i limitar la utilització dels mòrfics i altres substàncies addictives, sempre que sigui possible.
4. Tractar les alteracions psicològiques presents, incloent la depressió, l'ansietat i els problemes iatrogènics.
5. Tractar els símptomes i els problemes associats al dolor crònic, com l'insomni, restrenyiment, inactivitat, estrès i altres patologies associades com: obesitat, diabetis i altres.
6. Millorar els sistemes de suport familiar i comunitari (necessitat de voluntaris i la seva coordinació), assistència domiciliària, relacions amb altres entitats governamentals.
7. Consells als pacients per aconseguir els objectius marcats.
8. Ajudar a millorar la percepció en el pacient, ja que millores financeres, situacionals i interpersonals modifiquen els comportaments de dolor crònic.
9. Ajudar el pacient a aconseguir el nivell màxim d'activitats malgrat el seu dolor crònic.
10. Disminuir la dependència de l'assistència sanitària dels metges, la freqüentació a les instal·lacions mèdiques i, finalment, reduir les despeses sanitàries generades.

Conclusions

El dolor crònic, el qual implica: assistència sanitària, cobertura salarial per baixa laboral, incapacitats, jubilacions anticipades i pèrdua de productivitat, i alhora també comporta unes despeses enormes, constitueix un immens problema en el nostre país. Per tant, el seu tractament ha de ser contemplat com una de les prioritats a nivell sanitari.

Les Unitats de Tractament del Dolor ofereixen una alternativa molt útil al tractament tradicional del dolor. El mètode multidisciplinari es basa en la certesa i en l'evidència que el dolor representa una interrelació de components fisiològics "patològics", psicològics i socials. Necessitem més ajuda institucional que doni suport a aquestes Unitats, ja que està ben demostrada la seva eficàcia i segons la nostra pròpia experiència, de més de 25 anys, sabem que estem en la direcció correcta.

Els programes de tractament del dolor ben organitzats i que responen a les necessitats dels pacients, troben una excel·lent acceptació, no només per part dels afectats, sinó també per part de la comunitat mèdica.

L'alleujament del patiment humà i els beneficis econòmics que se'n deriven, són per a la comunitat que atenem, el resultat de programes adequats en aquest camp i que cal actualitzar i revisar contínuament mitjançant programes de formació continuada.

L'extraordinari desenvolupament adquirit per les Unitats de Tractament del Dolor en tot el món occidental s'ha traduït en la creació d'Associacions per a l'estudi del Dolor, tant nacionals (Foro del Dolor, Sociedad Española del Dolor i Societat Catalana de Dolor) com internacionals (IASP), l'Associació Internacional de Clíniques del Dolor i altres. Totes aquestes associacions es reuneixen periòdicament en congressos i simposis interdisciplinaris, nacionals i internacionals, en els quals es defineixen, avaluen i critiquen els resultats dels programes de tractament del dolor, agut i crònic de les diferents UTD de tot el món.

El fet que el símptoma "Dolor" preocupi en l'àmbit de totes les patologies, fa que les activitats d'una Unitat de Tractament de Dolor incideixi directament o indirectament en alguns dels programes i protocols de les Associacions d'Especialistes vinculades al Dolor (Anestesiologia, Neurologia, Endocrinologia, Farmacologia Clínica, Neurocirurgia, Psicologia, Cirurgia general, Oncologia, Rehabilitació, Reumatologia, Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia, Cirurgia Plàstica, i altres). Per altra banda, cada cop és més freqüent la participació activa de diferents especialistes mèdics en les activitats de les Unitats de Tractament de Dolor, moltes de les quals es defineixen i comporten como Unitats Funcionals o com Unitats amb gestió pròpia.

BIBLIOGRAFIA

Application of severity measurement systems for hospital quality management. Hospital& Health Services Administration. 1990; Vol 35; 2:221-43.

Bentley J D,Butler P.W. Case mix measures and their reimbursement applications: A preliminary staff report. Department of Teaching Hospital. Association of American Colleges, Washington.D.C. 1979.20036.

Deathe A.B., Helmes E. Evaluation of a chronic pain programme by referring physicians. Pain 1993; 52: 113-121.

Federico J. The cost of pain centers: where is the return. In: Cohen M., Campbell J., eds. Pain treatment centers at a crossroads: a practical and conceptual reappraisal. Progress in pain research. Seattle: IASP Press, 1996; 7: 249-256.

Fishbain D.A., Rosomoff H.L., Goldberg M., et al. The prediction of return to the workplace after multidisciplinary pain center treatment. Clin J Pain 1993; 9: 3-15.

Flor H., Fydrich T.; Turk D.C. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers; a meta-analytic review. Pain 1992; 24: 221-230.

Loeser J. ed. Bonica's Management of Pain. Third Edition. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia USA 2001.

Loeser J.D., Egan K.J. Managing the chronic pain patient. Nova York: Raven Press, 1989.

Loeser J.D., Sears J.L., Newman R.L. Interdisciplinary, multimodal management of chronic pain. In: Bonica II, ed. The management of pain. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990: 2107-2120.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277-99.

Ribera M.V. Proyecto de Gestión Sanitaria. EADA. Unidad de Tratamiento del Dolor del Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. 1998.

Raj P. Practical Management of Pain. Mosby-Year Book 1994.

Task Force on Guidelines for Desirable Characteristics for Pain Treatment Facilities IASP. Cousins M J, LoeserJ D, and members of the Task Force.1999

Swerdlow M. Tratamiento del Dolor. Ed. Doyma 1981.

Turk D.C. Efficacy of multidisciplinary pain centers in the treatment of chronic pain. In: Cohen M.J.M., Campbell J.N., eds. Pain treatment centers at a crossroads: a practical and conceptual reappraisal. Progress in pain research and management. Seatlle: IASP Press, 1996; 7: 257-273.

Turk D.C., Okifiji A. Treatment of chronic pain patients: clinical outcomes, cost-efectiveness and cost-benefits of multidisciplinary pain centers. Crit Rev Phys Med Rehabil 1998; 10: 181-208.

Vidal López F., Montero Matamala A. Unidades de tratamiento del dolor. Rev. Española Anest. Rean. Vol. 32 (supl. 1), 1985.

Wall P., Melzack R. Texbook of Pain. Churchill Livingstone, Edimburg 1994.

CAPÍTOL VI

Material necessari per a les Unitats de Dolor

Dra. M. Rull Bartomeu
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari "Joan XXIII". Tarragona.

INTRODUCCIÓ

La *Sociedad Española del Dolor* (SED) seguint les directrius de l'Associació Internacional per a l'Estudi del Dolor (IASP) ha classificat les Unitats de Tractament del Dolor Crònic en quatre categories, segons el nombre i especialitats dels professionals que les integren. Consideració a part mereix la Unitat de Dolor Agut que pot estar integrada o no en la del Dolor Crònic, depenent de l'organigrama de cada Servei.

La Unitat del Dolor ha de tenir un espai físic propi definit i adequat per a realitzar les seves activitats

CONSULTES EXTERNES

Cada DESPATX :

- Taula
- 1 butaca
- 2 cadires amb recolzador
- 1 llitera
- Esfignomanòmetre / fonendoscopi
- Martell reflexos
- Negatoscopi
- PC connectat a la xarxa de l'Hospital (Història clínica informatitzada)
- Telèfon amb núm. directe per a l'atenció domiciliària. El telèfon de la Unitat tindrà contestador automàtic i línies supletòries per als diferents despatxos controlats des de la secretaria.

SALA POLIVALENT

Per a sessions del servei amb altres especialitats de teràpia psicològica, docència, ensenyament d'exercicis, etc. Taula, cadires, pissarra, canó de projecció i pantalla.

- Vestuari i lavabo per al personal. Armariets per als vestuaris del personal fix de la Unitat.

SALA DE TRACTAMENTS

Amb possibilitat d'individualitzar un nombre de boxs segons la dimensió de la Unitat del Dolor (mampares / cortines per individualitzar la zona de tractament)

- Lliteres
- Butaques per als tractaments d'electroteràpia (TENS, Iontoforesi)
- A la capçalera de la zona dedicada a les lliteres: connexió de O2 i buit
- Monitor d'ECG, Tensió arterial no invasiva i pulsioxímetre per al control dels pacientes tributaris d'infiltracions o de terapèutica endovesona amb a. locals
- Esfignomanòmetre / fonendoscopi
- Aparells degotadors
- 1 estimulador de nervis perifèrics
- Bombes d'infusió volumètriques
- Bombes d'infusió portàtils amb mecanisme de PCA
- TNS de dos canals
- Dosificador per a iontoforesi
- Sensor de punts "trigger" i punts d'acupuntura
- Làser terapèutic
- Bio- feed- back
- CONTROL D'INFERMERIA adequat per a la preparació del material i medicació per als bloqueigs i tractaments
- Carret de cures
- Armari especial per a tòxics i drogues
- 1 nevera per a la medicació

MAGATZEM DE MATERIAL FUNGIBLE:

Lleixes / armaris. Cistells per desar material estèril

SECRETARIA I SALA DE ESPERA

Segons el tipus d'Unitat de Dolor pot ser compartida per altres especialitats.

- Documentació pròpia de la Unitat que s'arxivarà en la història clínica del malalt. Bona connexió amb l'arxiu central d'històries
- Programa de codificació de patologies (Codi ICD – 9- CM i Codi IASP)
- Arxiu específic per a les històries i test de psicologia. Aquest arxiu s'ha de poder tancar. Serà controlat pel psicòleg de la Unitat.
- Número de telèfon específic per a la Unitat i Fax

QUIRÒFAN

- Taula articulable i radiotransparent
- Dos tamborets
- Llum mòbil
- Carro d'anestèsia amb sistema de ventilació assistida
- Equip de reanimació: monitor desfibril·l ador, material per a intubació, medicació
- Aparell de radioscòpia amb amplificador d'imatges
- Doble manegot d'isquèmia amb manòmetre
- Generador de radiofreqüència (estandard i a pulsos)

MATERIAL FUNGIBLE

- Agulles: 25 x 1,5 cm (subcutani), 22 x 4 cm (infiltració pell), 18 x 2,5
- Braunules
- Xeringues d'1, 2, 5, 10 i 20 ml
- Agulles peridurals núms. 18 i 16. Agulles peridurals llargues per a pacients obesos.
- Agulles peridurals núms. 16 i 18
- Agulles per a bloqueigs de bisell curt i rom de diferents calibres (núms. 18- 20- 22-25) y longituds (3,5 cm - 5 cm - 10 cm). Agulles punta llapis
- Catèters
- Filtres per a catèters
- Xeringues de baixa resistència per a localitzar l'espai epidural
- Tunelitzador de catèters
- Regla i marques per fixar la profunditat de l'agulla

- Agulles per a bloqueigs amb neuroestimulació
- Equips d'agulles i catèters amb neuroestimulació
- Infusors d'un sol ús i cassets adaptats als diferents tipus de bombes
- Apòsits estèrils per a la subjecció de catèters.
- Claus de tres passos
- Papallones de 23 G i 25 G per a infusions subcutànies en malalts terminals
- Equips d'infusió de sèrums i allargadors
- Elèctrodes per a TNS
- Elèctrodes per a iontoforesi
- Agulles d'acupuntura
- Material estèril per a cures : pinces, tisores, bisturí, portaagulles
- Gobelets estèrils per a solucions

MEDICACIÓ

- Solució antisèptica
- Atropina
- Efedrina
- Adrenalina, noradrenalina, Dopamina
- Broncodilatadors (salbutamol aerosol o per via i. V.)
- Antihistamínics
- Metilprednisolona, Hidrocortisona
- Antiarrítmics
- Propofol
- Midazolam
- Diazepam
- Relaxants musculars (succinilcolina)
- Sèrums: fisiològic (de 100 i 500 ml, ampul·les de 10 ml), glucosat, Ringer. Equips d'infusió
- Contrastos no iònics, hidrosolubles
- Ácid hialurònic
- Corticoides depot
- Antibiòtics (segons protocols de l'Hospital)
- Anestèsics locals: lidocaïna al 2%, 5%. Bupivacaïna 0,25%, 0,5% amb adrenalina i sense. Ropivacaïna 0, 2% , 0,75%, 1%.
- Analgèsics i antiinflamatoris injectables: propacetamol, metamizol, ketorolaco, diclofenaco
- Analgèsics opioides : tramadol, morfina, metadona, fentanil
- Fentanil transdèrmic i fentanil transmucós

- Buprenorfina subcutània i trandèrmica
- Clonidina, Ketamina
- Naloxona
- Alcohol absolut
- Guanetidina. Reserpina (fórmula magistral)
- Antiemètics: haloperidol, metoclopramida, ondansetró.
- Pomada EMLA
- Lidocaïna viscosa
- Pasta per a elèctrodes
- Betadine pomada

IMPRESOS DE LA UNITAT

Impresos d'Històries Clíniques de la Unitat de Tractament del Dolor

Impresos de test per a la avaluació psicològica

Impresos consultes amb altres especialitats

Impresos petició d'analítica

Impresos petició de proves de diagnòstic per la imatge

Impresos petició EMG

Impresos consentiment informat diferents procediments

Receptaris. Receptaris estupefaents

CAPÍTOL VII

Tècniques utilitzades a les Unitats de Dolor. Temps requerit

Dra. C. Busquets Julià
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓ

Hem identificat les tècniques més freqüents emprades a les Unitats de Dolor i hem calculat tant el temps necessari per a la seva realització com l'interval de temps que creiem convenient de vigilància, després de practicar la tècnica escollida.

IDENTIFICACIÓ DELS TRACTAMENTS A LES UNITATS DE DOLOR

1.- **Visites**	**Temps**
1ª visita	45-60 minuts
2ª visita	30-45 minuts

2.- **Tractaments**	**Temps**
- TENS (Estimulació transcutània)	60 minuts
- Iontoforesi	45-60 minuts
- Bloqueigs nerviosos perifèrics	20-30 minuts
- Programació SCS (neuroestimulador)	45-60 minuts
- Reprogramacions SCS	30-45 minuts
- Psicoteràpia	45-60 minuts

- Infiltració punts gallet (trigger)	30-60 minuts
- Bloqueig articular	30-45 minuts
- Acupuntura	45-60 minuts
- Preparació infusors i bombes PCA	45-60 minuts
- Reprogramació bombes implantades	45-60 minuts
- Cures	30-45 minuts

DURADA DELS TRACTAMENTS QUE REQUEREIXEN QUIRÒFAN

Tècnica.	Temps Quiròfan/Unitat
- Bloqueig epidural dosi única	30/150 minuts
- Bloqueig epidural continu (catèter)	45/150 minuts
- Bloqueig caudal	30/150 minuts
- Bloqueig de gangli estrellat	30/180 minuts
- Bloqueig axil·lar dosi única	30/180 miuts
- Bloqueig axil·lar continu	45/180 minuts
- Perfusió subcutània	30/120 minuts
- Bloqueig subaracnoïdal (test morfina)	30/180 minuts
- Perfusió endovenosa d'anestèsics locals	180/220 minuts
- Bloqueig regional endovenós (Guanetidina)	60/180 minuts
- Bloqueig del plexe sacre	60/150 minuts
- Bloqueig simpàtic lumbar	120/180 minuts
- Bloqueig neurolític del plexe celíac	120/180 minuts
- Catèter epidural llarga durada (Du Pen)	60/180 minuts
- Reservoris espinals	120/240 minuts
- Col·locació bombes internes	150/260 minuts
- Estimuladors medul·lars percutanis	180/260 minuts
- Termocoagulació per radiofreqüència	60/120 minuts
- Bloqueig parells cranials	30/60 minuts
- Reomplir bombes implantables	60-120 minuts

En l'apartat de durada dels tractaments, hi consten dues dades. La primera, correspon al temps necessari aproximat per practicar la tècnica i, la segona, al temps estimat que cal vigilar el pacient després de la tècnica.

CAPÍTOL VIII

El mesurament del dolor

Dr. P. Martínez Ripol
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Per la pròpia naturalesa subjectiva i complexa del símptoma, el mesurament del dolor és dificultós. Cal avaluar aspectes sensorials, afectius i evolutius del pacient, necessitant mètodes subjectius que posseeixin bones característiques psicomètriques. Hem d'obtenir informació subjectiva del pacient, observar la seva conducta i utilitzar instruments que permetin registrar la resposta autònoma.

Les premisses que haurà de complir qualsevol mètode l'objectiu del qual sigui mesurar el dolor, són dues: **fiabilitat** (error de mesura que es pot cometre en utilitzar un instrument determinat) i **validesa** (capacitat d'un instrument de avaluació per aconseguir l'objectiu pretès).

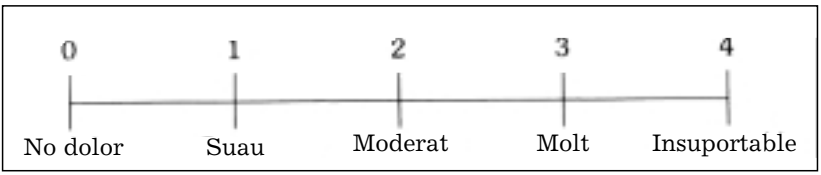
Mètodes verbals de avaluació del dolor

Entre els mètodes verbals, l'entrevista clínica que inclogui una **Història clínica** adreçada tant a la seva malaltia dolorosa com a altres antecedents patològics, continua sent el paràmetre bàsic de avaluació i el fonament de la resta d'exploracions.

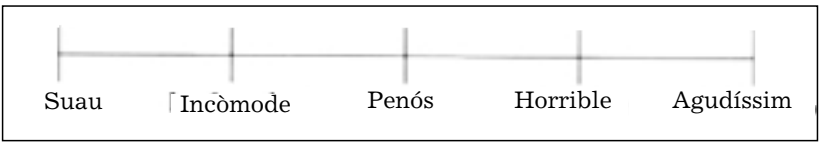
Els **autoinformes** ens permeten avaluar les impressions subjectives dels individus i tenen com a denominador comú una elevada objectivitat en la quantificació basant-se en una gran estructuració. Entre ells destaquen:

a) Les escales quantitatives o d'intensitat: proporcionen una valoració global del dolor, són fàcils d'aplicar i la seva fiabilitat és acceptable, però no contemplen la naturalesa multidisciplinària del dolor. En disposem de **verbals, numèriques** i **analogicovisuals.**

1.Verbals: L'individu selecciona l'adjectiu o adverbi que s'ajusta més a les característiques del seu dolor. El desavantatge rau en les diferències d'interpretació que hi poden haver entre grups de població. Destaquen les realitzades per Keele, Morrison i Dundee, Anderson i Melzack.

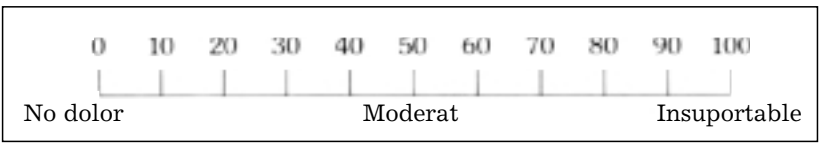


Keele

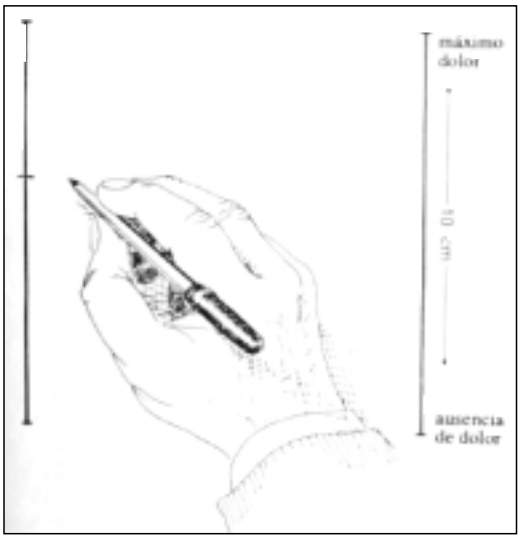


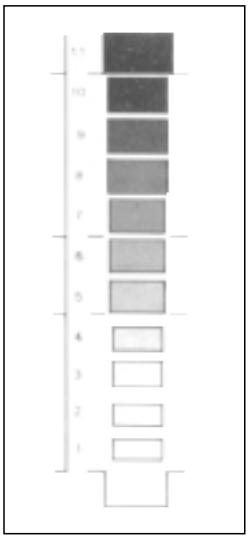
Melzack

2. Escales numèriques: L'individu tria un número que correspon a la seva estimació del dolor (rangs habituals entre 0 – 10 i 0- 100). Destaca l'escala Downie



3. Escales analogicovisuals: L'individu ha de marcar un punt que correspon a la intensitat del seu dolor en un segment de 10 cm els extrems del qual estan qualificats amb la intensitat del dolor mínima i màxima. Destaquen les de Scott Huskinson i l'escala de grisos de Luesher.





Les puntuacions d'aquestes escales es poden utilitzar directament per a les comparacions estadístiques; així mateix, els resultats es poden referir a canvis absoluts o relatius respecte al valor del dolor inicial.

b) Tests estandarditzats del mesurament del dolor: escales desenvolupades específicament per a la avaluació dels diferents elements relacionats amb el dolor. Avaluen tres components: sensorial, afectiu i avaluatiu, proporcionant un índex per a cada una de les dimensions. Ens proporcionen una puntuació global així com un índex d'intensitat.

Entre aquests tests destaquen el Mc Gill Pain Questionary, el de Lattinen i el de Nottingham

Categoria sensitiva		Categoria emocional	Categoria avaluativa
Temporal I 1. A cops 2. Continu	**Tèrmics I** 1. Calor 2. Com si cremés 3. Abrusador 4. Com ferro candent	**Tensió emocional** 1. Fastiguejant 2. Preocupant 3. Angoixant 4. Exasperant 5. Que amarga la vida	1. Dèbil 2. Suportable 3. Intens 4. Terriblement molest
Temporal II 1. Periòdic 2. Repetitiu 3. Insistent 4. Interminable	**Tèrmics II** 1. Fredor 2. Gelor	**Signes vegetatius** 1. Nauseabund	
Localització I 1. Imprecís 2. Ben delimitat 3. Extens	**Sensibilitat tàctil** 1. Com si fregués 2. Com un formigueig 3. Com si esgarrapés 4. Com si rasqués 5. Com una coïssor 6. Com una picor	**Por** 1. Que espanta 2. Terrible 3. Aterridor	
Localització II 1. Repartit (en una zona) 2. Propagat (en diverses parts)	**Consistència/Matidesa** 1. Pesantor		
Funció 1. Com una punzxada 2. Com agulles 3. Com un clau 4. Punxant 5. Perforant	**Miscel·lània sensorial I** 1. Com inflats 2. Com un pes 3. Com un flat 4. Com espasmes		
Incisió 1. Com si tallés 2. Com una ganivetada	**Miscel·lània sensorial II** 1. Com batecs 2. Concentrat 3. Com si passés el corrent 4. Enrampades fortes		
Constricció 1. Com un pessic 2. Com si apretés 3. Com engarrotat 4. Opressiu 5. Com si exprimís	**Miscel·lània sensorial III** 1. Sec 2. Cops de martell 3. Agut 4. Com si anés a explotar		
Tracció 1.Tibantor 2. Com una estirada 3. Com si estirés 4. Com si arranqués 5. Com si esqueixés			

Mc Gill

Data	Dia, mes, any	
Intensitat del dolor	Lleuger	1
	Moderat	2
	Intens	3
	Insuportable	4
Freqüència del dolor	Rarament	1
	Freqüent	2
	Molt freqüent	3
	Continu	4
Consum d'analgèsics	Ocasionalment	1
	Regular i pocs	2
	Regular i molts	3
	Moltíssims	4
Incapacitat	Lleugera	1
	Moderada	2
	Ajuda necessària	3
	Total	4
Hores de son	Normal	0
	Despert alguna vegada	1
	Despert diverses vegades	2
	Insomni	3
	Sedants	+1
TOTAL		VALOR INDICATIU

Lattinen

38 PREGUNTES

- Dolor (8)
- Energia (3)
- Mobilitat física (8)
- Son (5)
- Reacció emocional (9)
- Aïllament social (5)

Nottingham

En els **autoregistres** es demana al pacient que registri certes conductes que són definides prèviament. Consten d'autoobservació i registre. S'obté així una informació precisa de quan i en quines circumstàncies es produeixen unes certes conductes. El diari de dolor i el patró d'activitat funcional estan basats en l'autoregistre. Presenten un grau elevat d'objectivitat en la quantificació.

Hi ha altres mètodes d'avaluació del dolor que ens permeten completar la informació obtinguda amb els mètodes prèviament citats com ara l'avaluació de conducta a través de mètodes d'observació, així com l'avaluació fisiològica d'aquest dolor: potencials evocats, electromiografia, determinació de pèptids endògens, etc.

En la població infantil els mètodes utilitzats per a la valoració del dolor en els adults són difícils d'aplicar. En la fase preverbal els mètodes de conducta són els més apropiats. A partir dels 3-7 anys es poden utilitzar algunes escales acolorides. Destaca l'escala de dolor de l'Hospital infantil de Notario (CHEPOS) que valora el dolor postoperatori mitjançant el registre de paràmetres com crits, expressió facial, expressió verbal, posició de les cames, posició de les cames i de la zona intervinguda.

Índex de Karnofsky

S'utilitza en els pacients que pateixen una malaltia inguarible per al mesurament de la qualitat de vida. Es valoren els símptomes físics, la capacitat física, l'estat psicològic i la interacció social.

Malgrat els problemes que comporta valorar-lo, el fet de poder establir un temps de supervivència ens serà molt útil per al tractament correcte:

A) Capaç de portar una activitat normal: no necessita atencions especials
B) Incapaç de treballar, capaç de viure a la llar i de tenir cura de la seva higiene personal, necessita una quantitat limitada d'assistència.
C) Incapaç de cuidar d'ell mateix: necessita atenció hospitalària o d'institucions equivalents, la malaltia pot progressar ràpidament.

TEST DE KARNOFSKY

A. Capaç de portar una activitat normal: no necessita atencions especials	100	Normal sense malaltia.
	90	Capaç de continuar les seves activitats habituals, signes o símptomes lleus de malaltia
	80	Activitat normal amb esforç
B. Incapaç de treballar; capaç de viure a la llar i de tenir cura de la seva higiene personal; necessita una quantitat limitada d'assistència	70	Es val per ell mateix. Incapaç d'activitats normals o per a treballs actius.
	60	Requereix ajuda ocasional, però és capaç d'atendre quasi totes les seves necessitats.
	50	Requereix ajuda considerable i atencions mèdiques freqüents
C. Incapaç de tenir cura d'ell mateix: necessita atencions hospitalàries o d'institucions equivalents; la malaltia pot progressar ràpidament	40	Incapacitat. Requereix atenció i ajuda especials.
	30	Greument incapacitat. Hospitalització necessària tot i que sense mort imminent.
	20	Molt malalt. Hospitalització necessària Tractament actiu d'assistència necessari.
	10	Moribund.

BIBLIOGRAFIA

Calman K.C. Definitions and dimensions of quality life. En Aaronson N.D., Beeckman J., eds. The quality of life of cancer patients. New York: Raven Press, 1987: 1-9.

Comité de Expertos de la OMS. Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer. Ginebra: Serie de Informes Técnicos 1990; 804: 82.

Hathaway S., McKinley J. The Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Pain 1985; 23: 345-56.

Lázaro C., Bosch F., Torrubia R. Et al. The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: Preliminary data concerning reliability and validity. Eur J Psychol Assess 1994; 10: 145-51.

Masedo A.I., Esteve R. Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). Pain 2000; 85: 451-6.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire : Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 177-99.

Naughton M., Wiklund I. A critical review of dimension-specific measures of health-related quality of life in cross-cultural research. Quality Life Res 1993; 2: 397-432.

Sanz J. Valor y cuantificación de la calidad de vida en Medicina. Med Clin 1991; 96: 66-69.

Torrubia R., Baños J.E. Evaluación clínica del dolor. Tratamiento del Dolor. Teoría y Práctica 2002. 2ª Ed. Editorial Permanyer. Pag 57-62.

CAPÍTOL IX

Case-mix de les Unitats de Dolor i tractaments per patologies

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. C. Busquets Julià
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"

Dra. A. Puente Navazo
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lérida

INTRODUCCIÓ

Actualment les Unitats de Tractament del Dolor acullen un gran grup de pacients que presenten patologia molt diversa relacionada amb el dolor. El nostre coneixement sobre les síndromes descrites ens ajudarà a prestar l'atenció adient al malalt, atenent a les necessitats terapeútiques amb rigor científic.

L'any 1979 Bonica va afirmar que "... el desenvolupament i l'extensió de les definicions i la classificació de les síndromes del dolor, universalment acceptades, són quasi bé l'objectiu i la responsabilitat més importants de la IASP (International Association for the Study of Pain). És possible definir termes i desenvolupar una classificació de síndromes que sigui acceptada per molts, encara que no per tots, però tot i no ser perfecta és millor que la Torre de Babel que existeix avui. L'adopció d'aquesta classificació no significa que sigui per sempre ni que no es pugui canviar segons anem adquirint nous coneixements. (...) Acceptar la taxonomia amb la condició que pot ser modificada amplia el seu ús inclús a aquells que n'estan en desacord. (...)

Hauria d'ésser incorporada a la transmissió de la informació oral i escrita i amb ella es podria contribuir a desenvolupar protocols de tractament, assaigs clínics i bases de dades..."

Hauríem de ser ser capaços d'identificar totes les síndromes de dolor agut i crònic i tenir una bona descripció de cadascun d'ells per a aconseguir l'estandardització de les opinions de diferents professionals. Si aquéstes sorgeixen com a punts de referència han d'estar subjectes a revisió i crítica i estimular la seva renovació i millora. En un sistema de classificació ideal les categories han de ser mútuament excloents i s'ha de ser rigurós en la incorporació de novetats.

El dolor crònic es reconeix per aquell que persisteix després del temps normal de curació. Així mateix el terme de dolor agut contemplaria el concepte de brevetat i rapidesa d'aparició. Tot i això la definició relacionada amb el temps no és suficientement consistent ja que el període es determina per l'experiència mèdica comú. Per tant s'ha de completar amb l'especificació de la localització física i fer referència a l'etiologia.

El benefici de la classificació de les síndromes de dolor també supleix la necessitat dels especialistes d'altres disciplines que comparteixen observacions i experiències en el diagnòstic diferencial de múltiples malalties. Els estudis d'epidemiologia, etiologia, pronòstic i tractament depenen de l'habilitat de diferenciar els esdeveniments clínics i arribar a un consens pel que fa a la seva importància i mètode.

En aquest capítol es presenta una classificació adaptada de la proposada per la IASP en les seves revisions més recents.

CASE-MIX DE LES UNITATS DE DOLOR

1.- DOLOR CRÒNIC GENERALITZAT

2.- DOLOR CRÒNIC LOCALITZAT

3.- DOLOR AGUT

1.- DOLOR CRÒNIC GENERALITZAT

- **1.1.- NEUROPATIES PERIFÈRIQUES**
- **1.2.- DOLOR MONYÓ AMPUTACIÓ**
- **1.3.- MEMBRE FANTASMA**
- **1.4.- SÍNDROME DOLOR REGIONAL COMPLEX TIPUS I (DSR)**
- **1.5.- SÍNDROME DOLOR REGIONAL COMPLEX TIPUS II**

(CAUSÀLGIA)

1.6.- DOLOR CENTRAL

1.6.1.- LESIONS CEREBROVASCULARS
1.6.2.- ESCLEROSI MÚLTIPLE
1.6.3.- LESIONS MEDUL·LA ESPINAL

1.7.- FIBROMIÀLGIA I DOLOR MIOFASCIAL. PUNTS TRIGGER

1.8.- OSTEOARTRITIS (ARTROSI)

1.9.- ALTRES MALALTIES REUMÀTIQUES

1.9.1.- ARTRITIS REUMATOIDE
1.9.2.- GOTA
1.9.3.- ARTROPATIA HEMOFÍLICA
1.9.4.- ARTROPATIA PSORIÀSICA

1.10.- DOLOR D'ORIGEN PSICOLÒGIC

1.10.1.- DOLOR PER TENSIÓ MUSCULAR
1.10.2.- DOLOR IL·LUSORI O AL·LUCINATORI
1.10.3.- DOLOR HISTÈRIC, HIPOCONDRÍAC, CONVERSIÓ
1.10.4.- DOLOR ASSOCIAT AMB DEPRESSIÓ

2.- <u>DOLOR CRÒNIC LOCALITZAT</u>

2.1.- NEOPLÀSIES I METÀSTASIS

2.1.1.- PER EFECTE DIRECTE DEL TUMOR
2.1.2.- SECUNDARI AL TRACTAMENT DEL TUMOR
2.1.3.- SECUNDARI A MALALTIES CONCOMITANTS

2.2.- DOLOR ESPINAL I RADICULAR CERVICAL I TORÀCIC

2.2.1.- FRACTURES
2.2.2.- INFECCIONS
2.2.3.- MALALTIES ÒSSIES METABÒLIQUES
2.2.3.1.- OSTEOPOROSI
2.2.3.2.- HIPERPARATIROÏDISME
2.2.3.3.- M. DE PAGET
2.2.4.- ANOMALIES VERTEBRALS
2.2.5.- SÍNDROME FUETADA CERVICAL
2.2.6.- TORTICOLI
2.2.7.- DOLOR DISCOGÈNIC
2.2.8.- DOLOR MIOFASCIAL AMB PUNTS TRIGGER

2.2.9.- AVULSIÓ ARRELS NERVIOSES
2.2.10.- DOLOR ARTICULACIÓ COSTOTRANSVERSA

2.3.- DOLOR ESPINAL I RADICULAR LUMBAR SACRO-COCCIGEAL

2.3.1.- FRACTURES
2.3.2.- INFECCIONS
2.3.3.- MALALTIA ÒSSIA METABÒLICA
2.3.4.- ARTRITIS I ARTROSI
2.3.5.- DOLOR DISCOGÈNIC
2.3.6.- DOLOR MIOFASCIAL AMB PUNTS TRIGGER
2.3.7.- SÍNDROME POSTLAMINECTOMIA
2.3.8.- ESTENOSI CANAL
2.3.9.- COCCIGODÍNIA

2.4.- DOLOR CAP I COLL

2.4.1.- NEURÀLGIES
2.4.1.1.- TRIGEMIN
2.4.1.2.- GLOSOFARINGI
2.4.1.3.- OCCIPITAL
2.4.1.4.- ATÍPICA
2.4.2.- CEFALÀLGIES
2.4.2.1.- MIGRANYES
2.4.2.2.- CEFALÀLGIES TENSIONALS
2.4.2.3.- CLUSTER HEADACHE (CEFALÀLGIA EN PENJOLLS)
2.4.2.4.- NO ASSOC. A LESIONS ESTRUCTURALS
2.4.2.5.- ASSOCIADES A TRAUMA CRANIAL
2.4.2.6.- ASSOCIADES A TRASTORNS VASCULARS
2.4.2.7.- ASSOCIADES A FÀRMACS I DEPRIVACIÓ
2.4.2.8.- ASSOCIADES A TRASTORNS METABÒLICS
2.4.3.- DOLOR OÏDA, NAS I CAVITAT BUCAL
2.4.4.- DOLOR DISFUNCIONS ART. TEMPORO-MANDIBULAR
2.4.5.- DOLOR MUSCULOESQUELÈTIC
2.4.6.- DOLOR VISCERAL
2.4.6.1.- TIROIDES
2.4.6.2.- LARINGE
2.4.6.3.- FARINGE
2.4.7.- DOLOR PSICOLÒGIC

2.5.- DOLOR MEMBRES SUPERIORS

2.5.1.- ESPATLLA, BRAÇ I MÀ

2.5.1.1.- AVULSIÓ PLEXE BRAQUIAL

2.5.1.2.- IRRITACIÓ QUÍMICA PLEXE BRAQUIAL

2.5.1.3.- CAPSULITIS, TENDINITIS, BURSITIS

2.5.1.4.- EPICONDILITIS, EPITROCLEÏTIS

2.2.1.5.- DE QUERVAIN, CANALS CARPIÀ I GUYON

2.5.2.- MALALTIA VASCULAR

2.5.2.1.- RAYNAUD

2.5.2.2.- ACROCIANOSI

2.5.2.3.- ERITEMA PERNI

2.5.3.- MALALTIES DEL COL·LAGEN

2.5.3.1.- ERGOTISME

2.5.3.2.- ESCLERODÈRMIA

2.5.4.- INSUFICIÈNCIA ARTERIAL

2.6.- DOLOR MEMBRES INFERIORS

2.6.1.- NERVIOSOS

2.6.1.1.- MERÀLGIA PARESTÈSICA

2.6.1.2.- NEURÀLGIA OBTURADOR

2.6.1.3.- CRURÀLGIA

2.6.1.4.- CIATÀLGIA

2.6.1.5.- NEUROMA DE MORTON

2.6.1.6.- SÍNDROME CANAL TARSIÀ

2.6.2.- VASCULARS

2.6.2.1.- CLAUDICACIÓ INTERMITENT

2.6.2.2.- GANGRENA PER INSUFICIÈNCIA ARTERIAL

2.6.3.- MUSCULARS

2.6.3.1.- SÍNDROME PIRIFORME (PSEUDOCIÀTICA)

2.6.3.2.- SÍNDROME ESCURÇAMENT ISQUIOTIBIALS

2.6.3.3.- FIBROSI GLÚTIA

2.7.- DOLOR VISCERAL TORÀCIC I ALTRES SÍNDROMES

2.7.1.- NEURÀLGIA INTERCOSTAL

2.7.2.- NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

2.7.3.- ANGINA DE PIT

2.7.4.- INFART DE MIOCARDI

2.7.5.- PERICARDITIS

2.7.6.- ANEURISMA AÒRTIC
2.7.7.- MALALTIES DIAFRAGMÀTIQUES
2.7.8.- DOLOR POSTMASTECTOMIA
2.7.9.- DOLOR POSTORACOTOMIA
2.7.10.- DOLOR TORÀCIC REFERIT REG. ABDOMINAL
2.7.10.1.- ABSCÉS SUBFRÈNIC
2.7.10.2.- HÈRNIA ÒRGANS ABDOMINALS
2.7.10.3.- ALTERACIONS MOTILITAT ESOFÀGICA
2.7.10.4.- ESOFAGITIS
2.7.10.5.- ESOFAGITIS AMB ÚLCERA PÈPTICA

2.8.- DOLOR ABDOMINAL
2.8.1.- NEUROLÒGIC
2.8.1.1.- SÍNDROME DE LA DOTZENA COSTELLA
2.8.1.2.- NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA
2.8.1.3.- ATRAPAMENT NERVI ABDOMINAL
2.8.2.- VISCERAL
2.8.2.1.- FALLIDA CARDÍACA
2.8.2.2.- MALALTIA VESÍCULA BILIAR
2.8.2.3.- SÍNDROME POSTCOLECISTECTOMIA
2.8.2.4.- ÚLCERA GÀSTRICA
2.8.2.5.- ÚLCERA DUODENAL
2.8.2.6.- ISQUÈMIA MESENTÈRICA CRÒNICA
2.8.2.7.- MALALTIA DE CROHN
2.8.2.8.- RESTRENYIMENT CRÒNIC
2.8.2.9.- SÍNDROME CÒLON IRRITABLE
2.8.2.10.- DIVERTICLES CÒLON
2.8.2.11.- PANCREATITIS
2.8.3.- MALALTIES GENERALITZADES
2.8.3.1.- PORFÍRIA AGUDA INTERMITENT
2.8.3.2.- FEBRE FAMILIAR MEDITERRÀNIA
2.8.3.3.- COPROPORFÍRIA HEREDITÀRIA

2.9.- DOLOR VESICAL, ÚTER, OVARI, ANNEXOS
2.9.1.- DISMENORREA
2.9.2.- ENDOMETRIOSI
2.9.3.- SALPINGITIS
2.9.4.- RETROVERSIÓ UTERINA

2.9.5.- DOLOR OVÀRIC
2.9.6.- DOLOR PÈLVIC CRÒNIC SENSE PATOLOGIA ÒBVIA
2.9.7.- DOLOR TRACTE URINARI
2.9.8.- VAGINISME
2.10.- DOLOR RECTE, PERINEU I GENITALS EXTERNS
2.10.1.- NEURÀLGIA ILIOHIPOGÀSTRICA
2.10.2.- NEURÀLGIA ILIOINGUINAL
2.10.3.- NEURÀLGIA GENITOFEMORAL
2.10.4.- DOLOR TESTICULAR
2.10.5.- DOLOR HEMORROÏDAL
2.10.6.- PROCTÀLGIA FUGAÇ
2.10.7.- DOLOR D'ORIGEN PSICOLÒGIC
2.10.8.- FISSURA ANAL
2.10.9.- LESIÓ GENITALS EXTERNS
2.10.10.- MALALTIES DE LA PRÒSTATA

3.- DOLOR AGUT

3.1.- DOLOR POSTOPERATORI
3.1.1.- OBSTÈTRIC
3.1.2.- GINECOLÒGIC
3.1.3.- ABDOMINAL
3.1.3.1.- ALTA
3.1.3.2.- MITJANA I BAIXA
3.1.3.3.- DELS TRASPLANTAMENTS
3.1.4.- TORÀCIC
3.1.4.1.- GENERAL
3.1.4.2.- DELS TRASPLANTAMENTS
3.1.5.- UROLÒGIC
3.1.5.1.- GENERAL
3.1.5.2.- DELS TRASPLANTAMENTS
3.1.6.- VASCULAR
3.1.6.1.- GRANS VASOS
3.1.6.2.- PERIFÈRICA
3.1.7.- ORTOPÈDIC
3.1.7.1.- COLUMNA
3.1.7.2.- TUMORAL
3.1.7.3.- PROTÈSICA MALUC I GENOLL
3.1.8.- NEUROQUIRÚRGIC
3.1.9.- MAXIL·LOFACIAL
3.1.10.- OTORINOLARINGOLÒGIC

3.2.- DOLOR DEL POLITRAUMATITZAT
- 3.2.1.- FCTS COSTALS
- 3.2.2.- FCTS INESTABLES
- 3.2.3.- FCTS COLUMNA I PELVIS

3.3.- DOLOR CARDIOVASCULAR
- 3.3.1.- VASCULOPATIA ARTERIAL PERIFÈRICA
- 3.3.2.- TROMBOSI VENOSA PROFUNDA
- 3.3.3.- CARDIOPATIA ISQUÈMICA

3.4.- DOLOR ABDOMINAL
- 3.4.1.- PANCREATITIS AGUDA

3.5.- DOLOR DE L'HERPES ZÒSTER
- 3.5.1.- CRANIOFACIAL
- 3.5.2.- BRAQUIAL
- 3.5.3.- TORÀCIC INTERCOSTAL
- 3.5.4.- LUMBAR I LUMBOSACRE

3.6.- DOLOR RADICULAR
- 3.6.1.- CERVICAL
- 3.6.2.- TORÀCIC
- 3.6.3.- LUMBOSACRE

3.7.- DOLOR SIMPÀTIC
- 3.7.1.- CAUSÀLGIES

3.8.- GRANS CREMATS

BIBLIOGRAFIA

Classification of Chronic Pain. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. Editors: Merskey H, Bogdug N. Seattle, W.A. E.U.A. 1994.

IDENTIFICACIÓ DE TRACTAMENTS DE LES UNITATS DE TRACTAMENT DEL DOLOR SEGONS PATOLOGIES

1.- DOLOR CRÒNIC GENERALITZAT

1.1.- NEUROPATIES PERIFÈRIQUES

– Farmacoteràpia
– TNS
– Iontoforesi
– Blocatges nerviosos:
  - Plexals
  - Troncals
– Blocatges Simpàtics
  - Gangli estrellat
  - Perivascular Axil·lar
    - Epidural
    - Simpàtic Lumbar
  - Blocatge Regional Endovenós
– Blocatges endovenosos amb Anestèsics Locals
– Psicoteràpia de suport

1.2.- DOLOR MONYÓ AMPUTACIÓ i

1.3.- MEMBRE FANTASMA

– Farmacoteràpia
– TNS
– Blocatges Simpàtics
  - Perivascular Axil·lar
  - Supraclavicular
  - Epidural
– Blocatges E.V. Anestèsics Locals
– Blocatges Ketamina
– Psicoteràpia de suport

1.4.- SÍNDROME DOLOR REGIONAL COMPLEX TIPUS I (DSR) I

1.5.- SÍNDROME DOLOR REGIONAL COMPLEX TIPUS II (CAUSÀLGIA)

– Farmacoteràpia
– Fisioteràpia
– TNS
– Iontoforesi
– Blocatges nerviosos:
  - Plexals
  - Troncals
– Blocatges Simpàtics
  - Gangli estrellat
  - Perivascular Axil·lar
  - Epidural
  - Simpàtic Lumbar
  - Blocatge Regional Endovenós

– Blocatges endovenosos amb Anestèsics Locals
– Tècniques de Radiofreqüència
– Estimulador medul·lar
– Psicoteràpia de suport

1.6.- DOLOR CENTRAL

– Farmacoteràpia
– TNS
– Blocatges endovenosos amb Anestèsics Locals
– Blocatges con Ketamina
– Bombes Internes
– Psicoteràpia de suport

1.7.- FIBROMIÀLGIA I DOLOR MIOFASCIAL. PUNTS TRIGGER

– Farmacoteràpia
– Fisioteràpia
– TNS
– Iontoforesi
– Blocatges Punts Trigger
– Blocatges amb Toxina Botulínica
– Psicoteràpia de suport

1.8.- OSTEOARTRITIS (ARTROSI)

– Farmacoteràpia
– Fisioteràpia
– TNS
– Iontoforesi
– Infiltracions articulars amb Àcid Hialurònic
– Blocatges epidurals

2.- DOLOR CRÒNIC LOCALITZAT

2.1.- NEOPLÀSIES I METÀSTASIS

– Farmacoteràpia
– Blocatges
  – Axil·lar
  – Supraclavicular
  – Epidural
    - Cervical
    - Toràcic
    - Lumbar
  – Caudal
  – Intradural
  – PlexeCelíac
– Perfusions subcutànies de morfina
– Sistemes Implantables
  – Axil·lar continu
  – Supraclavicular continu

– Epidural continu
– Epidural llarga durada
– Reservoris – Epidural
– Intradural
– Bombes internes
– Psicoteràpia de suport

2.2.- DOLOR ESPINAL I RADICULAR CERVICAL I TORÀCIC i

2.3.- DOLOR ESPINAL I RADICULAR LUMBAR SACRO-COCCIGEAL

– Farmacoteràpia
– Fisioteràpia
– TNS
– Iontoforesi
– Blocatges punts trigger
– Infiltració caretes articulars
– Blocatges intercostals
– Blocatges Epidurals i Caudals
– Rizòlisi Lumbar
– Estimulador medul·lar
– Ortesi
– Psicoteràpia de suport

2.4.- DOLOR CAP I COLL

2.4.1.- NEURÀLGIES
– Farmacològic
– Blocatges parells cranials
– Psicoteràpia

2.4.2.- CEFALÀLGIES
– Farmacoteràpia
– Oxigenoteràpia
– Acupuntura
– Psicoteràpia

2.4.4.- DOLOR DISFUNCIONS ART. TEMPORO-MANDIBULAR
– Farmacoteràpia
– Ortesi de descàrrega
– Psicoteràpia

2.4.5.- DOLOR MUSCULOESQUELÈTIC
– Farmacoteràpia
– Fisioteràpia
– TNS
– Iontoforesi

– Blocatges punts trigger
– Blocatges amb Toxina Botulínica

2.4.6.- DOLOR VISCERAL
– Farmacoteràpia
– Blocatge d'esplàcnics

2.4.7.- DOLOR PSICOLÒGIC
– Farmacoteràpia
– Psicoteràpia

2.5.- DOLOR MEMBRES SUPERIORS

2.5.1.- ESPATLLA, BRAÇ I MÀ

2.5.1.1.- AVULSIÓ PLEXE BRAQUIAL
– Farmacoteràpia
– TNS
– Iontoforesi
– Estimulador medul·lar

2.5.1.3.- CAPSULITIS, TENDINITIS, BURSITIS

2.5.1.4.- EPICONDILITIS, EPITROCLEïTIS

2.2.1.5.- DE QUERVAIN, CANALS CARPIÀ I GUYON
– Farmacoteràpia
– TNS
– Blocatges nerviosos i plexals

2.5.2.- MALALTIA VASCULAR
– Farmacoteràpia
– Blocatges Simpàtics - Axil·lar
- Gangli Estrellat

2.6.- DOLOR MEMBRES INFERIORS

2.6.1.- NERVIOSOS

2.6.1.1.- MERÀLGIA PARESTÈSICA

2.6.1.2.- NEURÀLGIA OBTURADOR

2.6.1.3.- CRURÀLGIA

2.6.1.4.- CIATÀLGIA

2.6.1.5.- NEUROMA DE MORTON

2.6.1.6.- SÍNDROME CANAL TARSIÀ
– Farmacològic
– TNS
– Iontoforesi
– Blocatges nerviosos i plexals
– Blocatge epidural
– Psicoteràpia

2.6.2.- VASCULARS

2.6.2.1.- CLAUDICACIÓ INTERMITENT
– Farmacoteràpia
– Blocatge Epidural
– Blocatge simpàtic lumbar
– Estimulador medul·lar

2.7.- DOLOR VISCERAL TORÀCIC I ALTRES SÍNDROMES

2.7.1.- NEURÀLGIA INTERCOSTAL
– Farmacoteràpia
– TNS
– Blocatges epidurals
– Blocatges intercostals

2.7.2.- NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA
– Farmacoteràpia
– TNS
– Blocatges intercostals
– Blocatges epidurals

2.7.3.- ANGINA DE PIT
– Blocatge Gangli Estrellat
– Estimulador medul·lar (en l'angor inestable)

2.7.8.- DOLOR POSTMASTECTOMIA i

2.7.9.- DOLOR POSTORACOTOMIA
– Farmacoteràpia
– Fisioteràpia
– Blocatges paravertebrals
– Blocatges interpleurals
– Psicoteràpia

2.8.- DOLOR ABDOMINAL

2.8.1.- NEUROLÒGIC
2.8.1.2.- NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA
– Farmacoteràpia
– TNS
– Blocatges epidurals

2.8.2.- VISCERAL
2.8.2.11.- PANCREATITIS
– Farmacoteràpia
– Blocatge plexe celíac

3.- <u>DOLOR AGUT</u>

3.1.- DOLOR POSTOPERATORI

3.1.7.- ORTOPÈDIC
3.1.7.1.- COLUMNA
3.1.7.2.- TUMORAL

3.1.7.3.- PRÒTESI MALUC I GENOLL
– Farmacoteràpia
– Blocatges epi/intradurals continus
– Blocatge femoral (3 en 1)
– Analgèsia Controlada pel Pacient (PCA)

3.1.8.- NEUROQUIRÚRGIC
– Farmacoteràpia
– PCA

3.2.- DOLOR DEL POLITRAUMATITZAT

3.2.1.- FCTS COSTALS

3.2.2.- FCTS INESTABLES

3.2.3.- FCTS COLUMNA I PELVIS
– Farmacoteràpia
– PCA
– Blocatges intercostals
– Blocatges paravertebrals
– Blocatges interpleurals
– Blocatges epidurals

3.3.- DOLOR CARDIOVASCULAR

3.3.1.- VASCULOPATIA ARTERIAL PERIFÈRICA
– Farmacoteràpia
– Blocatges Simpàtics

3.4.- DOLOR ABDOMINAL

3.4.1.- PANCREATITIS AGUDA
– Farmacoteràpia
– Blocatge plexe celíac

3.5.- DOLOR DE L'HERPES ZÒSTER

3.5.1.- CRANIOFACIAL
– Farmacoteràpia
– Blocatges Gangli Estrellat

3.5.2.- BRAQUIAL
– Farmacoteràpia
– Blocatge Axil·lar continu
– Blocatge Supraclavicular continu

3.5.3.- TORÀCIC INTERCOSTAL
– Farmacoteràpia
– Blocatges intercostals
– Blocatge Epidural

3.5.4.- LUMBAR I LUMBOSACRE
– Farmacoteràpia
– Blocatge Epidural

3.6.- DOLOR RADICULAR

3.6.1.- CERVICAL

3.6.2.- TORÀCIC

3.6.3.- LUMBOSACRE

– Farmacoteràpia
– Fisioteràpia
– TNS
– Blocatges Epidurals

3.7.- DOLOR SIMPÀTIC

3.7.1.- CAUSÀLGIES

– Farmacoteràpia
– TNS
– Blocatges Simpàtics

3.8.- GRANS CREMATS

– Farmacoteràpia
– Blocatges nerviosos regionals
– PCA

CAPÍTOL X

Assaigs clínics sobre l'alleujament del dolor: 10 reptes

Dr. A. R. Jadad
(Canadà)

Dra. E. Català Puigbó
Servei d'Anestesiologia. Unitat del Dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Dra. M. Ferrádiz Mach
Servei d'Anestesiologia. Unitat del Dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Durant els 25 anys transcorreguts des de la fundació de la IASP, la importància del control del dolor ha crescut enormement. Tanmateix, arreu del món les pressions econòmiques dicten que tot tractament potencialment beneficiós s'ha d'avaluar amb molt de compte en termes d'efectivitat i seguretat abans que se'l pugui considerar un element que val la pena per a la sanitat. Aquesta insistència, basada en la pràctica d'obtenir la millor informació possible, és una de les manifestacions de la tendència global cap a la "Medicina Basada en l'Evidència".

Entre els molts mètodes existents per avaluar els tractaments analgèsics, els Estudis Aleatoris Controlats (EAC) són una eina molt poderosa i senzilla. L'especial validesa dels EAC en el control del dolor rau en la seva capacitat de minimitzar els efectes confusos o els factors desconeguts que poden influir en les respostes dels pacients. A més, els assaigs analgèsics ens ajuden a respondre a temes com ara les esperances del metge i del pacient, la font dels fons i la resposta al placebo. Els EAC inclouen pacients o voluntaris sans que reben un tractament o un altre (el "control") per assignació aleatòria. Prospectivament, els EAC amb cegament doble són tècniques molt poderoses a l'hora de reduir els prejudicis sobre els assaigs clínics, especialment en els

estudis de control del dolor en els quals la subjectivitat i els efectes del placebo podrien distorsionar les troballes.

Durant la segona meitat del segle XX, el nombre d'EAC que van avaluar les tècniques analgèsiques es va doblar cada 10 anys (1). L'agost de 1999, una recerca del Registre d'Estudis Controlats Cochrane, el grup d'assaigs clínics més gran del món, va revelar que els termes dolor o analgèsia s'esmentaven en més de 20.000 cites d'EAC, xifra que suposa més del 9% del total (2).

Concomitantment a l'abundància, i el ràpid creixement, d'EAC sobre l'alleujament del dolor, investigadors, clínics, tresorers, comitès ètics, editors de revistes i també el públic en general, han plantejat nombroses qüestions. Aquest número de *Dolor, Actualitzacions Clíniques*, descriu unes quantes qüestions i estratègies per arribar a tots ells. Algunes d'aquestes estratègies inciten a una discussió general sobre el futur dels EAC publicats a tot el món (3).

REPTE 1: EVITAR LA DUPLICACIÓ INNECESSÀRIA DELS ESFORÇOS

Abans d'emprendre un nou estudi, els investigadors, els pacients i les agències subvencionadores haurien d'estar segurs que encara no s'ha donat resposta a la hipòtesi plantejada per l'estudi. A causa del gran nombre d'estudis existents, s'haurien d'aplicar eficaçment dues estratègies: revisions sistemàtiques de la literatura i un registre internacional dels estudis continuats.

Revisions sistemàtiques: La primera estratègia per evitar duplicar innecessàriament l'esforç és una revisió sistemàtica i rigorosa dels temes objecte d'un EAC proposat (3). En l'alleujament del dolor comptem amb dos recursos importants que ens faciliten aquest esforç: la *Biblioteca Cochrane* (2) i l'Oxford Pain Internet Site (4). La *Biblioteca Cochrane* és el principal producte de la Col·laboració Cochrane, una organització internacional en ràpid creixement que facilita decisions ben argumentades sobre sanitat, preparant, mantenint i millorant els tractaments sanitaris (5). La Col·laboració Cochrane ha estat descrita com "una empresa que competeix amb el Projecte del Genoma Humà pel que fa a les seves implicacions potencials per a la medicina moderna " (6). Acull la participació de qualsevol persona interessada a col·laborar amb altres. Fa poc, la Col·laboració Cochrane va reconèixer la importància de l'alleujament del dolor, i va registrar un grup de revistes sobre el dolor, les cures pal·lia-

tives i el suport "PaPaS" (7). La *Biblioteca Cochrane*, que actualment es publica trimestralment en format CD-ROM, s'està orientant cap a una actualització i una accessibilitat permanents a Internet que transcorren paral·lelament a MEDLINE.

- La *Biblioteca Cochrane* conté tres bases de dades que proporcionen informació sobre els tractaments analgèsics. El Registre d'Assaigs Controlats Cochrane potser sigui la font d'EAC més avançada i completa en sanitat. L'agost de 1999 contenia cites de més de 220.000 EAC identificats al llarg de recerques molt profitoses de bases de dades bibliogràfiques, i mitjançant extenses cerques manuals en revistes que identifiquen estudis que no poden ser identificats eficientment mitjançant cerques electròniques, o que no estan catalogats en les bases de dades bibliogràfiques. La Base de Dades Cochrane de Revistes Sistemàtiques (*Cochrane Database of Systematic Reviews*: CDSR) és una col·lecció en ràpid creixement de revisions sistemàtiques actualitzades periòdicament sobre els efectes de la sanitat. La base de dades, preparada per membres de la Col·laboració Cochrane, inclou protocols de revisions en desenvolupament. L'agost de 1999 contenia 192 revisions completes i 150 protocols que incloïen *dolor, analgèsia, analgèsics* i altres termes relacionats amb aquests. La Base de Dades dels Resums de les Revisions d'Eficàcia (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*: DARE) conté resums estructurats de milers de revisions sistemàtiques de tot el món, recollits i valorats al Centre del Servei de Salut Nacional per a Revisions i Divulgació de la Universitat de York, Anglaterra. DARE també inclou breus arxius de revisions útils per aconseguir informació d'antecedents, resums d'informes d'agències tecnològiques universals sanitàries i resums de revisions de l'ACP Journal Club i Medicina Basada en l'Evidència. L'agost de 1999, aquesta base de dades incloïa 172 revisions potencialment molt rellevants.
- Oxford Pain Internet Site. La segona font per identificar els EAC existents o les revisions sistemàtiques sobre l'alleujament del dolor és l'Oxford Pain Internet Site (4), que dóna fàcil accés a les revisions sistemàtiques d'EAC sobre l'alleujament del dolor publicades en revistes fiables o en llibres de text, com per exemple *Un Recurs per a l'alleujament del Dolor Basat en l'Evidència* (8).
- Registre Internacional d'EAC sobre l'alleujament del dolor. Si els assaigs es registressin després que els comitès ètics els aprovessin, seria més fàcil crear bases de dades o registres amb

informació d'assaigs d'aquesta mena, de manera que fossin accessibles a tota persona i des de qualsevol lloc del món via Internet. D'aquesta manera, les bases de dades reduirien la duplicació dels esforços dels investigadors i disminuirien les publicacions amb predisposició a mostrar sempre resultats positius. Nombrosos esforços per crear bases de dades i registres d'aquesta mena han fracassat, malgrat la gran quantitat de beneficis potencials per als usuaris (9,10). Hem de fomentar debats públics sobre la necessitat d'aquestes bases de dades sobre l'alleujament del dolor, amb revelacions completes de parts oposades als registres obligatoris dels assaigs. Caldria convidar representants de la mitjana de la massa social i del grup de consumidors a aquests debats (3).

REPTE 2: L'ÚS DE TOTS ELS ASSAIGS EXISTENTS PER GUIAR LES NOSTRES DECISIONS CLÍNIQUES

Sovint, més d'un assaig va adreçat a la mateixa qüestió clínica. Com que aquests assaigs abasten diferents grups de gent, en diferents llocs i amb l'aplicació de diferents terapèutiques, és molt improbable que tots estiguin d'acord. A vegades, assaigs amb el mateix tema menen a resultats oposats. D'aquesta manera, pot ser arriscat que els metges i els pacients prenguin decisions basades en un únic assaig. Per aprofitar els millors coneixements disponibles, els qui prenen decisions han de considerar els assaigs rellevants, així com també altres tipus d'informació.

Una revisió sistemàtica i rigorosa és el camí més adient per accedir a la informació de tots els assaigs existents sobre un tema en concret. A l'hora de prendre decisions terapèutiques, els metges i els pacients s'haurien de beneficiar de les fonts consultades, com ara la *Biblioteca Cochrane* o l'Oxford Pain Internet Site.

REPTE 3: MILLORAR LA QUALITAT DELS EAC SOBRE L'ALLEUJAMENT DEL DOLOR

Durant els darrers 10 anys, importants esforços de recerca han fet dels EAC, més que una eina de recerca (3,10), un projecte en sí mateixos. Molts esforços han estat ignorats de manera generalitzada per investigadors, revisors importants i editors de revistes (10). Els apartats següents són exemples dels esforços que cal fer per millorar la utilitat dels EAC.

- *Hem de reduir la probabilitat de la predisposició en els EAC.* Els éssers humans som propensos a la predisposició. Les recer-

ques empíriques mostren consistentment que molts dels EAC exageren els beneficis del tractament estudiat (3,10). Molts EAC són dissenyats, dirigits i informats por investigadors les carreres professionals dels quals estan íntimament relacionades amb les terapèutiques que ells mateixos avaluen; molts pacients volen tractaments que són efectius; i els fons generalment els proporcionen organitzacions que prosperen gràcies als resultats positius (3). Aquest darrer aspecte és particularment cert en el cas del estudis subvencionats per companyies farmacèutiques (11). Caldran esforços més grans per minimitzar un guany secundari potencial sobre els assaigs trobats. Molts esforços haurien d'anar adreçats a intentar evitar les subvencions directes als EAC duts a terme pels mateixos que practiquen els tractaments, minimitzant la participació dels individus amb evidents conflictes d'interessos en el disseny, el desenvolupament i la informació dels diferents assaigs (3).

- *Hi ha d'haver més assaigs que ens portin a qüestions clínicament rellevants*. Molts assaigs fracassen a l'hora de satisfer les necessitats dels metges, d'un mercat polític i dels pacients, i això és degut al fet que estan dissenyats per satisfer les necessitats dels acadèmics i de les organitzacions subvencionadores. Per exemple, relativament pocs EAC inclouen comparacions contrastades de tractaments analgèsics corrents, amb una valoració de l'impacte dels analgèsics en la qualitat de vida o en el sistema en què se'ls utilitza, o expressen els resultats obtinguts de manera que els metges i els pacients els puguin aplicar fàcilment a les seves decisions. No tenim prou diners per perpetuar aquesta situació. Es podria augmentar fàcilment la rellevança clínica dels EAC si s'incloguessin consumidors i personal sanitari com a membres actius del equips investigadors. Aquesta proposta té l'èxit assegurat pel que fa al desenvolupament d'eines que fomentin la presa de decisions compartides en el disseny i la propagació de revisions sistemàtiques (2-14). També ens calen estratègies efectives per augmentar el paper dels organitzadors sanitaris, directors i realitzadors del disseny, l'execució i la propagació dels EAC.
- *Necessitem més esforços de col·laboració*. Sovint, les mostres dels EAC que avaluen els tractaments analgèsics són de dimensions tan petites que acaben donant respostes incompletes a preguntes molt complicades (15). Per augmentar les dimensions de les mostres dels EAC sobre l'alleujament del dolor caldrà una col·laboració eficient entre els diferents grups d'investigadors, que sovint treballen en diferents països. Una col·labora-

ció reeixida no serà fàcil, i encara menys si implica una sortida important de mecanismes actuals per subvencionar investigacions i premiar els investigadors. S'haurien d'aprendre lliçons importants dels "mega-assaigs" realitzats en la recerca cardiovascular i oncològica.

REPTE 4: MILLORAR LA QUALITAT DELS INFORMES DELS EAC.

Els EAC de totes les àrees sanitàries estan incompletament informats, i els assaigs sobre el dolor no són una excepció (16). La majoria de problemes amb els informes es podrien eliminar si totes les revistes del dolor, els fons i els investigadors aprovessin la declaració del CONSORT (17) i s'hi adherissin. Aquesta declaració, que és el resultat d'un extens procés de col·laboració internacional, va ser desenvolupada per ajudar els autors, revisors en cap i editors a millorar els EAC corrents publicats. La declaració inclou una llista de 21 assumptes sobre diferents aspectes d'un EAC i ens proporciona un diagrama de flux que pot ser utilitzat per seguir el progrés dels participants davant d'un assaig. A més, la declaració pot ser utilitzada pels lectors per jutjar com en són, d'exhaustius, els articles que es descriuen en els EAC. Els editors de revistes del dolor poden reunir més de 70 revistes, unir-ne els resums i incloure la declaració de CONSORT com a part de guia dels autors (10). Fins a desembre de 1998, cap revista del dolor havia inclòs la declaració de CONSORT (David Moher, Universitat d'Ottawa, comunicació personal).

L'èxit de qualsevol esforç destinat a millorar l'informe dels EAC sobre alleujament del dolor depèn de la capacitat del conjunt d'investigadors de produir bons informes a partir de bons EAC. Els investigadors poc seriosos poden infravalorar els defectes dels seus estudis, i produir bons informes a partir d'EAC mal fets per satisfer les demandes dels editors i poder publicar els seus treballs (3).

REPTE 5: TROBAR MANERES MILLORS DE PRESENTAR ELS RESULTATS DELS ASSAIGS ALS USUARIS OPOSATS.

Si els EAC han d'influir sobre les decisions en el tractament del dolor, cal divulgar-ne millor les troballes. Molts informes d'EAC, escrits per investigadors per a altres investigadors, són inacceptables per als metges, pacients, periodistes, el mercat

polític i altres públics. Malgrat que les metes poc ambicioses puguin ser apropiades en el cas dels resultats preliminars, s'haurien d'evitar quan un assaig respon a una pregunta clínicament important. Reduir la separació entre les revistes orientades a la clínica seria un bon punt de partida (18). Potser també hi hauria d'haver revistes orientades al consumidor i revistes orientades al mercat polític (3). Malgrat tota l'estratègia, si els assaigs tenen com a objectiu aconseguir un impacte més gran, necessitarem sortir del tradicional article basat en un argot recarregat i de l'article llarg, que és inintel·ligible per a la majoria de lectors, i que proposa una dedicació més intel·lectual a les atractives maneres de presentar la informació als usuaris (19). L'artífex de la decisió moderna prefereix missatges clars, curts, inequívocs, personals, gràfics, prometedors, plens de sentit i rellevants (20). Per aconseguir-ho, necessitem invertir en individus amb perícia en el àmbits comercials, educatius, de disseny gràfic i publicitat (3). Els nous mètodes de publicacions electròniques, en especial les basades en Internet, probablement ofereixin vies més atractives de presentació de la informació científica.

REPTE 6: ASSEGURAR QUE ELS EAC, UNA VEGADA ACABATS, ESTIGUIN RÀPIDAMENT A DISPOSICIÓ DELS USUARIS.

Els assaigs tenen poc valor, fins i tot quan estan perfectament dissenyats, dirigits i informats, si no poden estar a disposició dels usuaris. Els retards en la publicació de les troballes de la recerca pot tenir molts efectes perjudicials, especialment si es publiquen assaigs amb resultats positius anys després dels que presentaven resultats negatius (21). Assegurar que tots els assaigs, tant els positius com els negatius, es publiquin aviat després de la seva conclusió, reduirà els prejudicis de les publicacions i els prejudicis pels retards temporals (10).

Hauríem d'educar els pacients perquè, com a requisit previ a la seva participació en els estudis de recerca, demanessin la publicació dels resultats dels estudis. Els individus que consenten a participar en agències amb fons de recerca, ho fan perquè entenen que la seva feina suposarà una contribució al saber (22). Els comitès ètics poden animar els investigadors i subvencionadors perquè facin accessibles els resultats dels estudis, bé mitjançant revistes biomèdiques, bé per altres mitjans, com ara Internet. A causa del seu gran impacte potencial en les decisions sanitàries, es podria argumentar que els assaigs que tenen dis-

senys defectuosos o que proporcionen informes incomplets o defectuosos no són ètics (10).

Seria ideal que els que han de prendre les decisions poguessin accedir als EAC sempre que sigui necessari. Per aconseguir-ho, caldrà comptar amb la millor informació i tecnologia, i amb persones que decideixin qui pot utilitzar-ho i qui ho ha d'utilitzar. No hi havia hagut mai com ara eines tan poderoses que permetessin que els proveïdors i els consumidors accedissin a la informació. Com hem descrit anteriorment (repte 1), avui dia molts recursos proporcionen un accés ràpid i fàcil als EAC i a altres tipus d'evidències (23). El ràpid desenvolupament d'Internet ens promet oportunitats encara millors. Mantenir-se al corrent del desenvolupament tecnològic no serà una tasca fàcil per als qui prenen decisions. A més, ens manquen coneixements sobre l'ús de diferents informacions tecnològiques fetes per diferents usuaris. Si els usuaris tenen la capacitat de jugar amb diferents possibilitats tecnològiques, haurem d'investigar com enfocar les llacunes de coneixement existents i altres estratègies per apressar gent amb diferents expectatives, motivacions i habilitats a adoptar noves tecnologies.

REPTE 7: ASSEGURAR QUE ELS QUI PRENEN LES DECISIONS ENTENGUIN ELS EAC

Encara que els EAC estiguessin perfectament dissenyats i que poguéssim disposar ràpidament dels resultats, no podrien influir en les decisions sanitàries i en els resultats d'aquestes si els usuaris no els poguessin entendre. Molta gent encara no comprèn el concepte de randomització i les seves influències, ni els orígens dels prejudicis contra els EAC ni el paper dels EAC en les decisions sanitàries que es prenen. La ignorància generalitzada reflecteix, si més no en part, que molts esforços per fomentar la comprensió dels EAC (i la recerca en general) se centren en els investigadors, i en particular en els monitors. S'ha fet poc per fomentar una comprensió de la recerca per part de molts dels usuaris finals. Malgrat que molts professionals de la sanitat, polítics, planificadors sanitaris i directors puguin tenir accés a cursos de recerca metodològica, pot molt ben ser que aquests cursos no tinguin continguts específics i estructurats relacionats amb els EAC. La situació dels pacients, els seus familiars i altres persones relacionades amb ells encara és pitjor (24). Aquests últims grups, en els quals els EAC existeixen per ser acomplerts, no estan equipats per manejar la informació sobre investigacions, permetent els

EAC sols. Els periodistes, que tenen una profunda influència en la divulgació i l'impacte de la informació sobre recerca, probablement estiguin arribant a una situació similar.

En contra d'aquests antecedents, són de màxima prioritat el desenvolupament i la posada en marxa d'estratègies efectives per augmentar la comprensió que els usuaris tenen de la recerca i dels EAC en particular. L'èxit d'aquestes estratègies dependrà no només de com han estat presentats als usuaris els resultats de les investigacions, sinó també de la nostra capacitat de reconèixer, comprendre i superar barreres específiques, a fi d'adequar l'ús dels EAC perquè siguin útils a aquells que prenen decisions. L'èxit també dependrà de com incideixin aquestes estratègies en tots els grups d'usuaris potencials i actuals de recerca, i no volem dir només investigadors, sinó també metges acadèmics.

REPTE 8: INTEGRAR LES TROBALLES DELS ASSAIGS CLÍNICS AMB LA INFORMACIÓ PROCEDENT D'ALTRES MENES DE RECERCA.

Els investigadors, metges i subvencionadors, i els qui prenen decisions tendeixen a col·locar els EAC a dalt de tot de la jerarquia de l'evidència, tot assumint que aquests assaigs sempre són millors que altres dissenys d'estudis. Malgrat que aquesta jerarquia pugui ser vàlida en teoria, en la pràctica potser no sigui apropiada, perquè és incorrecte donar més pes a un EAC defectuós que a un rigorós estudi d'observació (p. e., un estudi de cohorts).

És important recordar que els EAC són, bàsicament, una mena de disseny de recerca. Les decisions clíniques també haurien de tenir presents altres menes d'estudis quantitatius (p. e., estudis de cohorts i de casos-control) i esforços qualitatius de recerca. Tanmateix, encara no tenim una comprensió clara de quin pes tenen altres dissenys d'estudis amb diferents graduacions de rigor metodològic ni de les relacions dels seus resultats amb la informació proporcionada pels EAC.

REPTE 9: BALANÇ DE LES TROBALLES DE LES INVESTIGACIONS CLÍNIQUES AMB ALTRES MANERES DE CONEIXEMENT.

Des de fa milers d'anys, els éssers humans han desenvolupat poderoses, però no científiques, formes de coneixement. Aquestes eines de coneixement primari d'"alt voltatge" encara tenen un

efecte profund en totes les decisions que prenem cada dia de la nostra vida, així com també en la sanitat de la qual som defensores, i que practiquem o que rebem. Això inclou anècdotes, decisions a dit i coneixements tàcits (25,26). Els esforços per augmentar la comprensió dels EAC i d'altres tipus de recerca sobre l'alleujament del dolor s'haurien d'acoblar a esforços per comprendre altres camins de coneixement.

REPTE 10: BALANÇ DE LES TROBALLES DELS ASSAIGS CLÍNICS AMB ALTRES VALORS, PREFERÈNCIES I CIRCUMSTÀNCIES

La informació de la recerca es troba modulada no només per altres menes d'informació, sinó també pels valors en les preferències de tot allò implicat i les circumstàncies específiques en les quals es prenen moltes decisions (19). Els nostres esforços per comprendre el paper dels valors, preferències i circumstàncies s'haurien d'estendre més enllà del nivell individual. També necessitem una millor comprensió de les dinàmiques de col·laboració en la presa de decisions (p. e., entre infermeres i metges, farmacèutics i hospitals, infermeres i pacients...). Per aconseguir aquesta comprensió, es requeriran diferents tècniques de recerca i també potenciar les formes interdisciplinàries.

Conclusions

Els EAC, una de les més simples i encara poderoses eines de recerca, han estat àmpliament utilitzats per avaluar els tractaments analgèsics. Ara, nosaltres presentem els reptes a afrontar per assegurar el màxim benefici pràctic dels EAC. Aquests reptes són tan diversos com els dissenys de nous estudis (27) i la integració de les troballes dels EAC en les decisions clíniques (28). Si unim aquests reptes, es requeriran nivells sense precedents de compromís, comunicació i col·laboració entre els metges de primera línia, els investigadors, les entitats subvencionadores de la recerca, els editors de revistes, els qui prenen les decisions, els periodistes i el públic en general.

BIBLIOGRAFIA

1. Jadad AR, et al. Pain 1996; 66:239-246

2. The Cochrane Librery. Oxford, UK: Update Software, Issue 2, 1999.

3. Jadad AR, Randomised Controlled Trials: a User's Guide. London: BMJ Books. 1998.

4. Oxford Pain Internet site. http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/painres/painpag/index.html.

5. Jadad AR, Haynes RB. Med Decis Making 1998;18:2-9.

6. Naylor CD. Lancet 1995; 345:840-842.

7. Pain, Palliative and Supportive Care Cochrane Collaborative Review Group. http://www.cochrane.org (accessed on August 10, 1999).

8. McQuay HJ, Moore RA. An Evidence-Based Resource for Pain Relief. Oxford: Oxford University Press, 1998.

9. Dickersin K. AIDS Educ Prev 1997; 9(Suppl A): 15-21.

10. Jadad AR, Rennie D. JAMA 1998; 279:319-320.

11. Bero LA, Rennie D. Int J Technol Assess Health Care 1996; 12:209-237.

12. Vanchieri C. J Natl Cancer Inst 1998; 90:184-186.

13. Jadad AR, et al. Support Care Cancer 1996; 3:245.

14. Bero L, Jadad AR. Ann. Intern Med 1997; 127:37-42.

15. Moore RA, et al. Pain 1998; 78:209-216.

16. Jadad AR, et al. Control Clin Trials 1996; 17:1-12.

17. Begg C, et al. JAMA 1996; 276:37-39.

18. Haynes RB. Ann. Intern Med 1990; 113:724-728.

19. Locke D. Am Scholar 1998; 67:103-114.

20. Enkin MW, Jadad AR. Ann Oncol 1998; 9:963-966.

21. Ioannidis JPA. JAMA 1998; 279:281-286.

22. Chalmers I. JAMA 1990; 263:1405-1408.

23. Haynes RB, et al. MAJ 1997; 157 (12):1718-1719.

24. Anonymous. Health literacy: report of the Council of Scientific Affairs. Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council of Scientific Affairs, American Medical Association. JAMA 1999; 28:552-557.

25. Jadad AR, Enkin M. CMAJ 1999, in press.

26. Polanyi M. The Tacit Dimension, Garden City, New York: Doubleday, 1996.

27. Max MB, Portenoy RK, Laska EM. The Desing of Analgesic Clinical Trials. New York: Raven, 1991.

28. Haynes RB, et al. ACP J Club 1996; 125:A-14; Evidence-based Medicine 1996; 1:196-198.

CAPÍTOL XI

Consentiment informat a les Unitats de Dolor

Col·legi Oficial de Metges de Barcelona (COMB)

MODEL DE DCI PER A PROCEDIMENTS ANESTÈSICS

El/La Dr./Dra. ..... informa el pacient Sr./Sra. ..... que per a la intervenció quirúrgica programada de .... una vegada valorada la seva Història Clínica i el resultat de les proves complementàries efectuades (analítica, electrocardiograma, etc.) procedeix aplicar anestèsia ..... (general, troncular, local, etc.).

RISCOS GENERALS:

Com en tot procediment quirúrgic sota anestèsia, existeixen riscos i complicacions que poden produir-se tant durant la inducció anestèsica com durant la intervenció quirúrgica o en el procés de reanimació postoperatòria.

Aquests riscos i complicaciones podrien produir alteracions cardíaques, respiratòries, metabòliques i neurològiques, que poden arribar fins i tot a un estat de coma o a la mort, tot i que s'ha d'afegir que la incidència d'aquestes últimes possibilitats és molt baixa (al voltant del 0.7/10.000).

Existeixen altres complicacions banals com: mal de coll, tos, ronquera, nàusees o vòmits després d'una anestèsia general; mal de cap o d'esquena després d'una anestèsia espinal; o hematomes després de l'aplicació de qualsevol anestèsia local.

RISCOS PERSONALITZATS:

Les circumstàncies personals ..... (edat, malalties, al·lèrgies, anestèsies anteriors o tractaments previs,

drogaaddicció o hàbits adquirits) poden incrementar, o no, la incidència d'aparició dels riscos indicats, com també se m'ha informat de la possibilitat que sorgeixi alguna situació inesperada durant la intervenció que requerís algun procediment diferent o addicional del previst inicialment, en el qual cas autoritzo igualment l'equip mèdic a realitzar el que cregui convenient o necessari.

Se m'ha informat de la necessitat d'adoptar com a mesures preoperatòries, les següents: dejú de ..... hores, prendre la medicació habitual (tret que s'indiqui el contrari), no portar maquillatge-pintura de llavis-laca d'ungles, advertir de qualsevol mena de pròtesi mòbil (llentilles o dentadura no fixa), advertir en el moment de l'ingrés de qualsevol anomalia o problema que hagi pogut presentar des de la visita preanestèsica .....

Essent que la informació m'ha estat donada de forma comprensible, que he pogut formular preguntes i que m'han estat aclarits els dubtes presentats en llegir o escoltar la informació sobre el procediment anestèsic específic, AUTORITZO el Dr./Dra. (o a l'equip d'anestèsia de) ..... a realitzar el procediment anestèsic de contínua referència.

Sé que la signatura i l'atorgament d'aquest consentiment informat no suposa cap mena de renúncia a possibles reclamacions futures, tant d'ordre mèdic com legal. Sé també que puc desdir-me de la signatura d'aquest consentiment en qualsevol moment previ a la intervenció.

Data:

Firmes

Pacient

o Representant legal Metge informant

CAPÍTOL XII

Protocol medicolegal de consentiment informat per opioides

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Prof. Dr. M. Rodríguez Pazos
Catedràtic de Medicina Legal. U.A.B.
Cap de Servei de Medicina Legal.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. C. de Barutell Farinós
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓ

La utilitat dels opioides majors, tant en el tractament del dolor crònic dels pacients oncològics com del dolor agut postoperatori, té una eficàcia demostrada i una gran acceptació per part de tots els especialistes en el tractament del dolor. Amb tot, l'ús d'aquests fàrmacs en el tractament del dolor crònic no maligne (DCNM) presenta encara controvèrsies, tot i que l'evidència clínica suggereix que són beneficiosos en alguns pacients molt seleccionats que presenten dolor de gran intensitat i que són refractaris a molts tractaments.

Però no hem d'oblidar que els opioides produeixen efectes indesitjables que poden arribar a limitar-ne l'ús en el tractament del DCNM. En aquest tipus de pacients, la possibilitat d'aparició

de farmacodependència continua sent la principal preocupació per a metges, pacients i familiars així com per a les autoritats sanitàries, tot i que no constitueixen cap impediment per a l'inici de la teràpia en malalts seleccionats si es guarden estrictament les recomanacions exposades en els diferents treballs.

ÚS DELS OPIOIDES EN EL TRACTAMENT DEL DCNM

El 1994 Portenoy va publicar unes directrius d'àmplia difusió per al maneig del tractament i el manteniment amb opioides del dolor crònic no maligne. Aquestes directrius proposades per Portenoy, segons la nostra experiència han estat d'una gran utilitat, i han estat aplicades com a normes en moltes Clíniques del Dolor.

Durant els darrers anys s'ha produït un canvi gradual en l'actitud dels especialistes en relació amb els opioides en el tractament del Dolor Crònic No Maligne. Aquest canvi ha culminat en les declaracions, el 1997, del Consell de l'American Pain Society (APS) i l'American Academy of Pain Medicine (AAPM), en les quals destaquen cinc punts principals ja recollits prèviament per Portenoy:

– Realitzar una avaluació completa del pacient
– Individualitzar el pla terapèutic
– Derivar a especialistes en cas de necessitat
– Revisar periòdicament l'eficàcia del tractament
– Registrar documentalment tot l'anterior

Actualment molts especialistes del tractament del dolor donen suport al concepte que alguns pacients amb DCNM que no responguin a altres tractaments, es puguin beneficiar del tractament amb opioides sense que s'hagin de preocupar pel que fa a la dependència física i sense el desenvolupament de comportaments anormals significatius amb el fàrmac, compatibles amb addicció, insistint en tots els casos que cal seleccionar amb cura els pacients amb DCNM als quals es proposi un tractament amb opioides. Igualment, cal informar aquests pacients sobre els aspectes legals de l'ús d'opioides. Els metges hauran d'informar els seus pacients de les seves pròpies normes pel que fa a les prescripcions d'aquests fàrmacs.

També s'han d'eliminar les temences populars entorn a l'addicció i cal comentar als pacients els posibles efectes adversos del tractament amb opioides.

PROTOCOL MEDICOLEGAL DE CONSENTIMENT INFORMAT PER A L'ÚS D'OPIOIDES EN DCNM

En base a tota aquesta controvèrsia i davant la necessitat de disposar d'una documentació clara, els autors han elaborat un protocol que, a la vegada que és informatiu per als pacients en relació amb els efectes beneficiosos i els possibles efectes secundaris del tractament amb opioides, tingui al mateix temps una validesa medicolegal, tant en la instauració d'aquests tractaments com en la seva revocació, bé per part del metge bé per part del pacient.

Els autors considerem aquest document imprescindible per a l'ús d'aquests fàrmacs en DCNM ja que, a causa de la curta experiència que hi ha fins ara, no sabem els problemes que poden sorgir a llarg termini i, d'aquesta manera, disposem d'un protocol medicolegal de consentiment informat específic per a aquest tipus de terapèutica.

Aquest Consentiment Informat ja està aprovat i en ús des de mitjans de l'any 2000 en la nostra Unitat del Dolor de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, per a tots els pacients als quals es prescriu tractament amb opioides en DCNM. Una còpia d'aquest protocol s'inclou en la història clínica i una altra es lliura al pacient.

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pain Medicine and American Pain Society Consensus Statement. The use of opioids for the treatment of chronic pain. Clin J Pain 1997; 13:6-8.

Barutell C. Empleo de opioides en dolor crónico no maligno. Publicaciones Permanyer. Barcelona 1999; 77-87.

Burchman SL, Pagel PS. Implementation of a formal treatment agreement for outpatients management of chronic non-malignant pain with opioid analgesics. J. Pain Symptom Manage. 1995; 10: 556-63.

Flórez J, Reig E. Terapéutica farmacológica del dolor. Eunsa. Pamplona . 1993; 81-102.

Jacox A, Cazz DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. N Engl J Med 1994; 330: 615-5.

Lawlor PG, Bruera E. Side-effects of opioids in chronic pain treatment. Current Opinion in Anaesthesiology 1998;11: 539-45.

Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. Pain 1986; 25: 171-86.

Portenoy RK. Opioid Therapy for Chronic Non-malignant Pain: Current Status. En: Fields H, Liebeskind J (eds) Progress in Pain Research and Management (1). Seattle: IASP Press: 247-87.

Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. N Eng J Med 1980; 302: 123.

Ribera M .V., Barutell C., Martinez P. Opioides en el tratamiento del dolor crónico. Dolor 2000; 15: 186-92.

Ribera M.V., Barutell C, Rodriguez Pazos M. Uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no maligno. Protocolo médico legal de consentimiento informado. Dolor 2001; 16 :33-41.

Schug SA, Merry AF, Acland RH. Treatment principles for the use of opioids in pain of non-malignant origin. Drugs 1991; 42: 228-39.

World Health Organization. Expert committee on drug dependence, 16 th. Report. Technical report series 407. World Health Organization. Geneva. 1969.

PROTOCOL MEDICOLEGAL DE CONSENTIMENT INFORMAT PER PROCEDIMENT DE TRACTAMENT DEL DOLOR AMB FÀRMACS OPIOIDES

DADES DEL PACIENT
COGNOMS:
NOM:
EDAT:

DADES DEL FACULTATIU QUE FACILITA LA INFORMACIÓ:
DOCTOR:
NÚMERO DE COLEGIAT:
DATA DE LA INFORMACIÓ:

A.- FORMULARI D'INFORMACIÓ

Conforme a les normatives legals establertes (Llei General de Sanitat 14/1986 de 25 d'abril; Ordre 10/07/91 del Departament de Sanitat d'Acreditació de Centres Hospitalaris), amb finalitats d'obtenir la seva autorització voluntària per sotmetre's a tractaments del dolor, pel seu coneixement i presa de la seva lliure decisió, se l'informa de les següents dades sobre el procediment terapeútic que se li proposa efectuar a la Unitat de Dolor de l'Hospital Vall d'Hebron:

1.- INFORMACIÓ FACILITADA AL:

☐ Pacient
☐ Representant Legal:
D/Da .....
DNI: .....

1.1.- Per la naturalesa de la seva malaltia de .... la pràctica del tractament del dolor per possibilitar la milloria de la seva salut es considera clínicament:

☐ imprescindible ☐ necessària ☐ convenient

1.2.- En circunstàncies de no acceptar la pràctica del procediment proposat, l'evolució natural del seu símptoma de dolor previsiblement condicionarà:

☐ Menor qualitat de vida.

☐ Agreujament del procès.

☐ Cap repercussió.

1.3.- Característiques y efectes clínics del tractamento amb opioides:

Els opioides són els medicaments més potents per l'alleujament del dolor crònic. La majoria dels pacients que segueixen aquest tractament obtenen un alleujament considerable del seu dolor, encara que no sempre complet. L'objectiu d'aquest tractament no només consisteix en eliminar el dolor crònic i intens que pateix, si no que preten augmentar la seva capacitat personal i autonomia per les activitats de la vida diària.

1.4.- La tècnica del procediment i pauta de tractament amb opioides consistirà en:

a) Administració periòdica de medicaments opioides, segons evolució i controls clínics mensuals.

b) Dosi del medicament individualitzada i variable segons evolució del procés clínic.

c) L'administració de medicaments opioides serà per via:

☐ Oral. ☐ Transdèrmica. ☐ Transmucosa.

☐ Epidural. ☐ Intradural. ☐ Subcutània.

1.5.- Riscos d'efectes secundaris i/o complicacions del tractament amb opioides:

☐ Genèrics: Freqüentment poden produir efectes secundaris transitoris del tipus restrenyiment, nàusees i vòmits, marejos, vertigen, pruïja, somnolència, i disminució de la capacitat de concentració, que solen desaparèixer o disminuir al llarg del tractament. Ocasionalment poden provocar tolerància clínica i dependència física a la medicació.

☐ Riscos específics en el seu cas: per la via d'administració .....:

☐ dificultat per orinar (relativament freqüent),

☐ depressió respiratòria (infreqüent),

☐ infeccions locals o generals a partir del lloc d'aplicació del procedimient (molt infreqüent).

B.- REQUISITS CLÍNICS ADVERTITS I ACCEPTATS PEL PACIENT PER EFECTUAR EL TRACTAMENT

☐ Manifesta que coneix i es compromet a seguir la pauta de cura, règim de vida i controls clínics, recomenats pels metgess de la Unitat de Dolor:

- No consumir drogues il·legals, ni alcohol. Mentre es segueixi el tractament amb opioides no prendre cap altra medicació similar, ni fàrmacs que produeixin addicció (somnífers, sedants, estimulants) encara que hagin estat prescrits per un altre metge.
- Consumir exactament la medicació prescrita sense variar les dosis al seu criteri.
- Acudir sempre al seu metge de la Unitat de Dolor en les cites establertes pel control dels símptomes i tractament.
- No sol·licitar medicació opioid a altres metges ni acudir per aconseguir-la als serveis d'urgència.
- Si està sent tractat per un altre especialista metge o acudeix al servei d'Urgències, ha d'entregar al metge que l'aten una nota o informe que detalli el tractament amb opioides que estigui consumint.

☐ Manifesta conèixer que degut al caràcter oficial de les receptes de tals medicaments, així com l'ús dels mateixos, deurà evitar pèrdues i extraviaments dels fàrmacs i de les receptes per l'obtenció dels mateixos.

☐ Manifesta que coneix el risc de conduir vehicles, fer servir maquinàries o realitzar activitats de precisió que puguin produïr accidents, mentre duri el tractament.

☐ Manifesta conèixer que no deu interrompre bruscament el tractament, doncs pot experimentar una síndrome d'abstinència la qual es manifesta per augment de dolor, insomni, nerviosisme, llagrimeig i malestar. La interrupció ha de realitzar-se de manera gradual i sempre sota vigilància mèdica, qui disminuirà poc a poc la dosi diària per evitar l'aparició de molèsties.

☐ Manifesta conèixer que el tractament del dolor amb opioides no té efectes curatius sobre la seva malaltia de base i únicament pot reportar-li milloria en la seva qualitat de vida, per disminució del dolor.

☐ Manifesta conèixer, en la seva condició de dona en edat fèrtil, que l'administració de fàrmacs opioides comporta el risc d'alteracions fetals, per la qual cosa es compromet a utilitzar les mesures contraceptives oportunes per evitar el risc d'embaràs durant el tractament, així com no tenir sospita d'estar actualment embarassada, sent la data de la seva última regla (menstruació) el .....

C.- DILIGÈNCIA D'AUTORITZACIÓ DEL TRACTAMENT

Estant suficientement informat/da de les dades que consten en aquest protocol de consentiment, havent entès perfectament el seu significat i aclarats els dubtes per les explicacions que m'han donat sobre tot el que es detalla a l'apartat "FORMULARI D'INFORMACIÓ", així com ratificant la veracitat de les meves afirmacions al respecte dels requisits advertits i compromisos adquirits com a pacient, especificats al segon apartat "REQUISITS CLÍNICS ADVERTITS I ACCEPTATS PEL PACIENT PER EFECTUAR EL TRACTAMENT", **AUTORITZO I CONSENTO** lliurement a que se m'administri per la Unitat de Dolor, el procediment proposat de tractament amb opioides per la milloria del dolor secundari a la malaltia que pateix, coneixent i assumint el potencial risc de complicacions o efectes secundaris que poden derivar-se, com específicament m 'han estat referits.

De conformitat amb ell, firmo lliurement el present document de consentiment informat després de ser llegit i verificat que estan omplerts tots els espais en blanc de l'imprès del protocol, a Barcelona a les ..... hores del dia ..... de ..... de l'any .....

Firma del pacient o
del seu representant legal
Filiació
DNI

Firma del testimoni
(opcional)
Filiació
DNI

Firma del metge
Filiació
Número de col·legiat

Firma de l' intèrpret
Filiació
DNI
(opcionalment, segons circunstàncies de necessitat)

D.-DILIGÈNCIA DE REVOCACIÓ D'AUTORIZACIÓ DEL TRACTAMENT

En/Na: .....

(Nom i dos cognoms del pacient o representat legal)

amb domicili a .....

i DNI nom .....

REVOCO el consentiment prestat en data ....., i no desitjo prosseguir el tractament, donant-lo en aquesta data per finalitzat.

A Barcelona a les ..... hores del dia ..... de ..... de l'any .....

Firma del pacient o
del seu representant legal
Filiació
DNI

Firma del testimoni
(opcional)
Filiació
DNI

Firma del metge
Filiació
Número de colegiat

Firma de l'intèrpret
Filiació
DNI
(opcionalment, segons circunstàncies de necessitat)

CAPÍTOL XIII

Tractament farmacològic del dolor

Dra. C. Busquets Julià
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓ

L'objectiu d'aquest capítol és el de repassar un dels tractaments més utilitzats i generalitzats en el tractament del dolor: el farmacològic. Aquest és àmpliament usat tant en les Unitats de Dolor com per qualsevol metge, independentment de l'especialitat.

No es tracta d'exposar un llistat de fàrmacs ni d'explicar com es tracta cada una de les patologies doloroses que veiem a les Unitats de Dolor, ja que per a això ja existeixen altres llibres. Només volem reflectir un grup de fàrmacs que utilitzem sols, o en diferents associacions, i destacar el paper tan important que han tingut en els darrers temps una sèrie de fàrmacs que han entrat a formar part de l'arsenal terapèutic de què disposem. Un repàs també a les noves tendències i una actualització dels fàrmacs disponibles per tractar el dolor.

La valoració i el tractament multidisciplinari és la clau per tenir èxit en el tractament del dolor. Per tant, abans d'iniciar un tractament analgèsic, cal valorar amb molta cura tots aquests factors que poden alterar la seva percepció i, per això mateix, el tractament i els resultats.

Pel que fa a l'objectiu d'aconseguir un bon alleujament del dolor, els analgèsics s'han de prescriure en dosis regulars i pau-

tades. És molt important familiaritzar-se amb uns pocs fàrmacs i utilitzar-los segons el patró de l'escala de l'OMS, una escala que ens serveix tant per al dolor oncològic com per al no oncològic, amb petites variacions que comentarem més endavant. Els dolors lleus els tractem amb paracetamol i/o antiinflamatoris no esteroïdals, associats o no, a coadjuvants. Si el dolor persisteix o augmenta, cal associar opiodes més o menys potents, ajustant progressivament les dosis fins al seu control.

És convenient iniciar el tractament amb un analgèsic no opiode i sempre esgotant la via oral, que és la d'elecció, abans de plantejar-se l'ús d'una altra via alternativa. En aquest primer esglaó de l'escala de l'OMS, es poden afegir altres fàrmacs coadjuvants que dependran de les característiques del dolor i de la patologia associada que presenti el pacient. Aquesta medicació coadjuvant pot agrupar diferents fàrmacs: **antidepressius, neurolèptics, anticonvulsivants, ansiolítics**, **corticoesteroides,** i altres que variaran en funció de la patologia.

En el moment que amb els AINE no aconseguim una bona analgèsia, es passa al següent esglaó, i en aquest cas associem un derivat opioide com: **tramadol, codeïna, dextropropoxifè, dehidrocodeïna**, sense oblidar els fàrmacs coadjuvants.

Si no aconseguim una analgèsia satisfactòria amb aquestes associacions, cal replantejar-se el tractament i passar al tercer esglaó de l'OMS, que consisteix en afegir els opioides potents, associats també amb els fàrmacs coadjuvants i AINE. Els opioides potents de què disposem en aquest moment són: **morfina, metadona, buprenorfina, fentanilo** i **meperidina.**

1. Analgèsics no opioides

Els dolors lleus responen molt bé a analgèsics com l'aspirina (600 mg./4 h.), paracetamol (500-1000 mg./4 h.). metamizol (500-575-1000-2000mg./6-8h) i altres AINE (oxicam, ibuprofèn, diclofenac). Els AINE, que s'administren en els dolors lleus o moderats són molt útils en aquells dolors amb un component inflamatori com l'artritis i també en les metàstasis òssies. Tenen una relació dosi-efecte, però tenen sostre, és a dir, a partir d'una determinada dosi, que sol oscil·lar entre 3 i 4 vegades la seva dosi eficaç, l'analgèsia ja no augmenta i en canvi sí que augmenten els efectes secundaris dels fàrmacs emprats.

L'àcid acetilsalicílic (AAS) és menys tolerat per les persones grans i en tractaments de llarga durada. Té la particularitat que

el seu efecte antiagregant plaquetari s'allarga fins a 10 dies després de susprendre el tractament, i per tant, augmenta la incidència d'una possible hemorràgia. Cal recordar que és un dels fàrmacs amb més incidència de reaccions al·lèrgiques i d'epigastràlgies.

Pel que fa a la resta de fàrmacs AINE, el **metamizol** és un dels més eficaços, tant pel que fa a la seva tolerabilitat com pel seu poder analgèsic. A tot això s'afegeix la seva versatilitat en la via d'administració (oral, rectal, intramuscular i intravenosa), en la posologia (500 mg, 575mg, 1g.i 2g.) i en la presentació (càpsules, supositoris i solució-via oral i parenteral). També l'**ibuprofèn** i el **naproxèn** tenen una bona tolerància, un bon poder analgèsic i una durada raonable. Pel que fa al **diclofenac,** i al **piroxicam** i derivats, són uns excel·lents antiinflamatoris amb diverses presentacions molt interessants i que tenen la seva màxima indicació en els processos dolorosos en els quals predomina la inflamació. Pels seus efectes secundaris només estan indicats en tractaments de curta durada.

El **ketorolaco** és un fàrmac analgèsic, antiinflamatori amb unes indicacions molt concretes, sobretot en tractaments de curta durada i en postoperatori.

Aquí volem destacar els nous fàrmacs antiinflamatoris que acaben de sortir al mercat i que són els **inhibidors selectius de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).** Existeixen almenys dues isoformes diferents de ciclooxigenasa: COX-1 i COX-2. La COX-1 la trobem en molts teixits i regula funcions fisiològiques importants com: catalitzar la producció de prostaglandines per l'endoteli i per la mucosa gàstrica, que té com a conseqüència efectes antitrombogènics i citoprotectors. La COX-2, que és la forma induïda, sol ser indetectable en la majoria dels teixits, però es troba localment en els llocs on es produeix una lesió tissular per estímuls inflamatoris i citocines. Les prostaglandines produïdes per la COX-2 s'associen a signes d'inflamació com eritema, edema, dolor i destrucció de cartílag. Per tant, aquests fàrmacs, segons les informacions de què disposem, es tractarien d'agents antiinflamatoris que inhibeixen el dolor i la inflamació sense inhibir les funcions homeostàtiques pròpies de la COX-1 (citoprotecció, agregació plaquetària i la funció renal).

La majoria d'AINES posseeixen accions sobre la COX-1 i 2. Sembla que la inhibició de la COX-1 seria la responsable dels efectes indesitjables característics d'aquests fàrmacs, mentre que l'acció sobre la COX-2 seria la responsable de l'acció terapèutica: analgèsica, antiinflamatòria i antitèrmica.

Això ens acostaria més al fàrmac AINE ideal. Pensem que pot ser una alternativa molt interessant però caldrà valorar-lo en un futur. Els que disposem actualment tenen una durada de 24 h., un fet a valorar, especialment tenint en compte que es tracta d'un col·lectiu molt polimedicat i que la disminució del nombre de fàrmacs sempre és molt ben valorat pels pacients. Sembla que aquests fàrmacs no presenten els efectes secundaris comuns a la majoria dels AINE, o bé no s'han detectat en la mateixa incidència, tema a valorar, especialment en els pacients d'alt risc.

a) Efectes indesitjables dels AINE

Gastrointestinals

Són freqüents els efectes menors: *pirosi, dispèpsies, gastritis, gastràlgies, diarrea, restrenyiment*. Però el més preocupant és la seva capacitat per lesionar la mucosa gastrointestinal (preferentment la gàstrica i la duodenal), provocant **erosions i úlceres** que poden ocasionar complicacions com **hemorràgies i perforacions.** També poden aparèixer, encara que amb menys freqüència, alteracions en la mucosa dels budells prim i gruixut. Aquests riscs augmenten quan l'edat supera els 60 anys, quan existeixen antecedents de problemes gastrointestinals, o quan s'estan utilitzant simultàniament corticoides. El grup de farmacovigilància de Catalunya analitzà la incidència d'hemorràgia gastrointestinal en relació amb els AINE, i obtingué els resultats següents: la màxima incidència és per al **piroxicam,** seguit pel **diclofenac, AAS, naproxèn i indometacina.** És molt baixa per al **paracetamol,** el **metamizol** i la **propifenazona.**

- **Renals**

  a) Toxicitat aguda: En situacions patològiques en què està compromesa la perfusió renal, el ronyó incrementa la producció de prostaglandines, ex. *hipotensió, insuficiència cardíaca congestiva, ascitis, cirrosi.* Aquestes prostaglandines influeixen sobre la capacitat que té el ronyó de regular el balanç d'aigua mitjançant diferents mecanismes. L'alteració d'aquests processos causats per la inhibició de la síntesi de prostaglandines pels AINE, pot tenir com a conseqüència l'aparició d'**edemes, insuficiència**

cardíaca i **hipertensió**, alhora que disminueixen l'activitat diurètica de la furosemida i l'eficàcia clínica d'alguns antihipertensius.

b) Toxicitat crònica: El consum prolongat i constant d'AINE pot arribar a produir una **nefropatia intersticial crònica** que acaba amb una **necrosi papil·lar** i una **insuficiència renal crònica.**

Aquest quadre pot ser provocat per diversos AINE sempre que existeixi un consum crònic i abusiu. L'associació de dos o més AINE pot potenciar la formació de la lesió. Sembla clar que:

- El risc augmenta amb la duració i la intensitat de l'ús d'AINE (per ex. ingestió diària durant un any o més).
- No està limitada als AINE. També afecta als *p*-aminofenols (fenacetina, paracetamol).
- El risc pot ser més gran si existeix prèviament un compromís de la funció renal i la gent gran pot patir amb certa freqüència deshidratació, insuficiència cardíaca o ha de prendre diurètics, fets que empitjoren la funció renal.

Aquesta complicació és reversible si es deixa de consumir AINE.

- **Hipersensibilitat**

Els AINE tenen una tendència a provocar reaccions de caràcter **al·lèrgic i pseudoal·lèrgic.** En el primer cas, es tracta de reaccions en les quals existeix un mecanisme immunològic, però són molt més freqüents les reaccions pseudoal·lèrgiques. La seva manifestació clínica és idèntica a les al·lèrgiques però no intervenen mecanismes immunològics.

Símptomes: **erupcions cutànies, urticària, eritema multiforme, fotodermatitis, necròlisi epidèrmica tòxica** (síndrome de Lyell), entre les reaccions de localització dèrmica, i també pot cursar amb **angioedema, rinitis, asma bronquial, diarrea i xoc anafilàctic.**

- **Reaccions hematològiques**

Són menys freqüents que les anteriors i la majoria de les reaccions hematològiques es deuen a fenòmens en els quals intervenen mecanismes immunitaris. Destaquem:

– agranulocitosi (aminopirina, pirazolidines, metamizol)
– anèmia aplàsica (pirazolidines, indometacina, diclofenac).

b). Característiques diferencials dels AINE.

A. SALICILATS. Tots ells tenen les següents accions: **analgèsica, antitèrmica i antiinflamatòria.**

Pel que fa a la farmacocinètica, a dosis petites són **analgèsics** i a dosis elevades també són **antiinflamatoris.**

L'AAS té una molt bona absorció gàstrica i duodenal.

La semivida d'eliminació del salicilat és de 2-3 h. i el ritme d'administració ha de ser, per tant, cada 4-6 hores.

Reaccions adverses: **gastrointestinals i hipersensiblitat.**

– **Diflunisal:** té molt bona activitat analgèsica però escassa activitat antiinflamatòria i poca o nul·la activitat antitèrmica. S'absorbeix molt bé per via oral i la seva acció s'allarga durant 8-12 h.

Provoca reaccions adverses gastrointestinals.

Existeix sensibilitat creuada entre el Diflunisal i l'AAS.

B. PARAAMINOFENOLS:

– **Paracetamol:** activitat analgèsica suficient per a dolors moderats i antipirètica de similar eficàcia a l'AAS. Molt poca activitat antiinflamatòria.

S'absorbeix molt bé en el budell prim.

Discreta afectació hepàtica reversible amb dosis terapèutiques.

Dosi: 500-600 mg./4 h.

Avantatges del **paracetamol** sobre l'**AAS:**

1. Menys al·lergitzant i pot usar-se en els pacients al·lèrgics a l'aspirina.
2. No produeix intolerància gàstrica.
3. No té cap efecte sobre l'agregació plaquetària.
4. No produeix la síndrome de Reye.

C. DERIVATS PIRAZÒLICS:

– **Metamizol.** És un fàrmac bàsicament **analgèsic** i **antitèrmic.**

L'acció analgèsica és dosidependent, arribant al màxim amb una dosi de 2 g. Aquesta dosi aconsegueix efectes antiàlgics comparables a dosis baixes d'opioides (50-75 mg. de Meperidina, 6-8 mg. de Morfina). En la seva acció analgèsica, sembla que existeix un component sobre el SNC.

Pot provocar **agranulocitosi** i **anèmia aplàsica** (incidència de agranulocitosi: 5-8 casos per milió d'habitants. Aquest risc és més gran en la dona i augmenta amb l'edat). L'acció sobre la mucosa gàstrica és escassa si es compara amb la dels altres AINE.

ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROÏDALS TÒPICS:

Després d'una revisió exhaustiva de tota la informació disponible sobre antiinflamatoris tòpics, en relació amb l'absorció percutània, l'eficàcia clínica, el perfil de seguretat i la relació despesa/eficàcia en els darrers 5 anys (treball del Sistema Nacional de Salud de l'any 97), s'ha arribat a les següents conclusions:

- L'efecte terapèutic d'aquests fàrmacs no és gaire evident i, en el cas d'existir, possiblement depengui d'un petita absorció sistèmica. Per tant, el seu ús simultani juntament amb antiinflamatoris no esteroïdals orals, és clarament incorrecte. En aquells pacients que presenten dolor i inflamació clínicament evidents i que precisin tractament farmacològic, s'hauran d'utilitzar productes antiinflamatoris en la forma en què resulten clarament eficaços (via oral). Com a conseqüència, la utilitat real d'aquests fàrmacs s'ha de considerar escassa.

2. Analgèsics opioides

Si el dolor augmenta i no podem controlar-lo amb els AINE, cal passar al següent esglaó de l'OMS i iniciar combinacions entre els AINE i els diferents opioides. En relació amb aquests, l'augment progressiu de les dosis haurà de continuar fins aconseguir que l'analgèsia sigui l'adequada o, si apareixen efectes secundaris intolerables pel pacient sense aconseguir l'analgèsia buscada, haurem de canviar la via d'administració, el mòrfic o afegir altres fàrmacs coadjuvants que ens permetin reduir la dosi del mòrfic responsable dels efectes secundaris.

En aquells pacients que s'angoixen molt pensant que no serà possible calmar o alleujar el dolor, pot ser convenient iniciar el tractament amb opioides per aconseguir una ràpida millora del dolor i posteriorment reduir les dosis del fàrmac o substituir-lo per un analgèsic menys potent. És important recordar que la combinació dels AINE o paracetamol amb opioides té un efecte sinèrgic, per la qual cosa és possible reduir dosis i, a la vegada, disminuir la incidència d'efectes adversos. No considerem ètic retirar fàrmacs opioides si aquests milloren la qualitat de vida, l'autonomia, no provoquen efectes secundaris i nosaltres podem seguir i controlar el pacient.

a) Morfina.

Es tracta del mòrfic més emprat, el més conegut i el que més bé manegem. L'utilitzem tant per tractar el dolor agut com crònic i, si bé en el dolor agut la via més usada és la parenteral, en el dolor crònic, sense cap mena de dubte, la via oral constitueix la d'elecció.

En els pacients amb dolor crònic, cal ajustar sempre les dosis tenint en compte la intensitat del dolor. En aquells casos que presenten insuficiència renal, per exemple, pot augmentar la sedació per l'acumulació dels metabòlits actius com la morfina-6-glucurònid (M6G) i la normorfina. Aquest fet ens obliga a tenir més cura amb la dosi administrada i ens recorda l'obligatorietat d'individualitzar les dosis.

Entre els efectes adversos que podem observar, destaquem:

- S*omnolència*. Especialment els primers dies. Després, i d'una manera gradual, va minvant. Una sedació excessiva ens ha d'alertar d'una possible depressió respiratòria.
- *Depressió respiratòria*. En principi, les dosis equianalgèsiques d'opioides produeixen el mateix grau de depressió respiratòria, però aquest greu efecte secundari no ha de ser cap impediment a l'hora de prescriure els opioides, ja que el dolor constitueix el millor antídot i, si el fàrmac es pauta a les dosis adequades i s'ajusta a les característiques del pacient, seguint els controls establerts, aquesta complicació no té per què aparèixer i, si es detecta, cal disminuir la dosi o revertir l'efecte amb la naloxona, que és l'antídot farmacològic i específic de la morfina.
- *Nàusees i vòmits*. Són més freqüents durant l'inici del tractament i solen desaparèixer en uns dies. Com a tractament per prevenir-los es pot donar metoclopramida, clorpromazina o haloperidol. Aquests fàrmacs amb accions antiemètiques i tranquil·litzants potencien l'efecte analgèsic de la morfina i, si no es donen en dosis excessives, no produeixen efectes depressors.
- *Retenció urinària*. Efecte indesitjable força freqüent en l'ancià i pot obligar, en algunes ocasions, a un sondatge vesical que pot ser permanent.
- *Restrenyiment*. Aquest sí que és un efecte secundari pràcticament generalitzat en tots els casos i força difícil de tractar. S'ha de començar insistint en el tema dietètic, ingesta abundant d'aigua, aliments amb fibra si ho toleren, i afegir un laxant des de l'inici del tractament d'una manera profilàctica.

b) Metadona.

Fàrmac molt interessant i que en estudis recents s'ha comprovat que és també un antagonista no competitiu dels receptors NMDA (Ebert et al.1995). Aquest fet, probablement, ens farà replantejar el seu ús.

Cal destacar que una de les seves característiques és la llarga vida mitjana, que pot oscil·lar entre 15 i 30 hores, la qual cosa fa que per la tendència a l'acumulació i l'augment dels efectes secundaris no sigui un fàrmac recomanable en malalts grans, crònics i ambulatoris.

c) Codeïna.

Opioide feble que se sol associar al paracetamol, i també a altres AINE, en el tractament del dolor moderat. És eficaç per la via oral i les seves dosis habituals oscil·len entre els 30-60 mg. cada 4-6-8 hores. Els darrers treballs sobre aquest fàrmac ens suggereixen que es podria tractar d'un profàrmac (Mikus et al. 1997) que genera components farmacològicaments actius i que mostra una relativa eficàcia pel receptor µ-agonista.

No creiem gaire indicat, excepte en casos molt concrets, l'administració de la **dihidrocodeïna**, ja que malgrat ser un excel·lent analgèsic i tenir una vida mitjana de 12 hores, la qual cosa és molt interessant en aquest tipus de malalts, el restrenyiment observat limita les seves indicacions.

d) Dextropropoxifè

Pot presentar efectes secundaris centrals com excitació i al·lucinacions, però els hem observat en molt poques ocasions si s'ajusten les dosis. Pel que fa als darrers treballs publicats sobre aquest fàrmac, han demostrat que es tracta d'un antagonista del receptor NMDA no-competitiu (Ebert et al. 1998). No presenta avantatges superiors a la codeïna.

e) Tramadol.

Un dels derivats opiodes més usats i potser un dels millors per ésser emprat en l'inici de l'escala analgèsica de l'OMS, bé associat als AINE o al paracetamol. Hem observat que a dosis equianalgèsiques sembla provocar menys restrenyiment que els altres mòrfics, menys sedació i menys risc de depressió respiratòria. Existeix una gran diversitat de preparacions: solució, comprimits de 50 mg. de 6 hores d'eficàcia i, darrerament, la formulació d'alliberació controlada de 50, 75, 100, 150, 200, 300 i 400 mg. /12

hores, i de 150, 200 i 300 mg. /24 hores. Això ens dóna una gran varietat de pautes i la possibilitat d'ajustar el tractament en tots els casos.

f) Buprenorfina.

Es trata d'un agonista parcial i no s'ha d'associar a cap altre opiode. La seva vida mitjana està entre 6-8 hores i té una bona potència analgèsica. Darrerament ha quedat relegat a un segon terme i s'utilitza menys. Té una presentació sublingual que és molt interessant i la seva acció analgèsica en casos com el dolor isquèmic per arteriopatia obliterant és molt bona. No cal oblidar que la naloxona, si existeix algun problema de sobredosi, només el reverteix parcialment, la qual cosa constitueix una limitació en el seu ús. Ja disposem d'una nova presentació en forma de pegats per utilitzar per via transdèrmica amb preparacions de 0,8, 1,2 i 1,6 mg. /24 hores i una duració de tres dies.

g) Fentanil transdèrmic.

Introduït recentment en l'arsenal terapèutic dels mòrfics té com a característiques a destacar la seva presentació transdèrmica, la seva potència analgèsica i la gran afinitat demostrada pels receptors µ. La via d'administració transdèrmica presenta avantatges tant sobre la via oral com la parenteral. Cal destacar l'avantatge que suposa per al pacient i per al cuidador ja que augmenta l'acceptació i el compliment del tractament i, per tant, millora el resultat analgèsic. No cal estar pendent del rellotge, ja que la durada de 72 hores facilita el tractament. L'alliberació continuada la fa similar a una perfusió endovenosa i els nivells plasmàtics es mantenen constants sense l'aparició de pics. També s'han observat menys efectes secundaris comparativament amb els altres mòrfics i millor qualitat analgèsica.

Disposem de tres preparacions: 25, 50 i 100 microg./h. Si és necessari es poden aplicar diferents combinacions d'aquests pegats fins a trobar la dosi òptima. Potser en els ancians, en alguns casos seria convenient disposar d'un pegat de 12,5 microg./h., però es pot solucionar aplicant la meitat del de 25. Un cop col·locat el pegat, el sistema allibera el fàrmac de forma continuada durant tres dies i les concentracions sanguínies de fentanil es poden ja observar a les poques hores de l'aplicació del sistema, encara que és molt variable en cada pacient, i les concentracions sèriques de fentanil augmenten gradualment, observant que la mitjana per aconseguir la dosi plasmàtica eficaç és d'unes

12 hores i es mantenen relativament constants durant la resta del període de tres dies. Les concentracions sèriques estabilitzades s'aconsegueixen en la segona aplicació. Els assaigs clínics han establert l'eficàcia i la seguretat d'aquest fàrmac per al dolor oncològic i actualment també per al dolor d'origen no oncològic. Malgrat això, encara estem treballant en aquest camp en un estudi multicèntric a les nostres contrades que ens donarà molta informació i seguretat en la utilització del fentanil per aquesta via i en les diferents patologies.

S'estan fent estudis del seu ús en el tractament del dolor postoperatori.

h) Citrat de fentanil transmucosa oral (OTFC).

El Citrat de fentanil via oral transmucosa (OTFC), és una nova formulació opioide en la qual el fentanil està inclòs en una matriu edulcorada que es dissol a la boca. La seva indicació és per al dolor irruptiu, és a dir, un augment intens i limitat del dolor en aquells pacients que reben opioides de manera crònica. En els pacients afectats de dolor oncològic, les crisis de dolor irruptiu representen un problema que requereix una solució ràpida i que hem tractat amb dosis extres de morfina d'acció ràpida. Ara se'ns presenta l'oportunitat de tractar-lo d'una manera molt més ràpida (a causa de les seves característiques i a la nova formulació farmacèutica), escurçant el període de patiment. Té un inici d'acció molt ràpid, una gran potència analgèsica, una duració d'acció dosidependent, els metabòlits són inactius, una bona absorció en la mucosa oral i molt fàcil d'usar pel pacient, essent un sistema no invasiu (via oral).

La presentació farmacèutica és de comprimits per aplicar per la mucosa amb aplicador bucofaringi integrat. Es presenta en 6 dosificacions diferents: 200, 400, 600, 800, 1200 i 1600 micrograms. Cada dosificació es diferencia amb un color diferent per evitar confusions. Durant l'absorció, el 25% s'absorbeix directament a través de la mucosa oral i queda disponible sistèmicament, essent el responsable fonamental de l'acció immediata. El 75% restant s'ingereix amb la saliva i s'absorbeix lentament a través del tracte gastrointestinal. El 25% d'aquest, queda disponible sistèmicament, per la qual cosa queda una biodisponibilitat total del 50%.

Falta estudiar la seva possibilitat d'administració en el dolor agut, l'efectivitat i la dosificació.

3. Fàrmacs coadjuvants

Els que utilitzem són: **antidepressius tricíclics** i els nous **inhibidors** de la **serotonina**, els **anticonvulsivants,** els **neurolèptics,** els **ansiolìtics** i els **corticoesteroides**.

a. Psicofàrmacs

Els psicofàrmacs es troben àmpliament incorporats en la teràpia del dolor, ja sigui sols o bé administrats conjuntament amb els analgèsics clàssics, tant els antiinflamatoris com els opioides. Actualment podem precisar les formes de dolor en què sembla que són més útils cada un d'ells.

Al marge de la seva eficàcia antiàlgica intrínseca, clarament definida en el cas d'alguns antidepressius, també cal pensar que algunes de les seves accions sobre determinats components psicològics que acompanyen l'experiència dolorosa, com la depressió o l'angoixa, poden contribuir a explicar el seu efecte beneficiós.

Podem afirmar que, en més o menys grau, poden presentar algun dels següents avantatges:

a) Ser eficaços en pacients en els quals el seu dolor no respon als analgèsics clàssics, o s'han fet resistents a ells.
b) A les dosis recomanades no solen provocar reaccions adverses perilloses.
c) No produiexen dependència.
d) Poden reduir les dosis d'altres analgèsics.

a-1. Antidepressius.

– antidepressius tricíclics
– inhibidors de la MAO
– sals de liti

Antidepressius tricíclics: Tenen aquesta denominació perquè els compostos inicials estan formats per tres anelles. A aquest primer grup, anomenat també com a antidepressius tricíclics de la *primera generació*, pertanyen: **imipramina, desipramina, clorimipramina, nortriptilina, doxepina, ...**El grup de la *segona generació* està constituït per derivats de la primera o altres d'estructura ben diferent (ex. **iprindol**) amb accions farmacològiques també diferents.

El grup de la *tercera generació*, està format per productes d'estructura molt heterogènia (**fluoxetina, paroxetina, zimelidina**) però amb propietats farmacològiques semblants.

La **venlafaxina** és un antidepressiu de tercera generació, inhibidor de la recaptació de norepinefrina i serotonina.

MECANISME GENERAL D'ACCIÓ: **inhibició de la recaptació de monoamines, principalment noradrenalina i 5-hidroxitriptamina (5-HT) a nivell de la membrana de les terminacions nervioses o de cèl·lules que tenen i alliberen aquests neurotransmissors.**

ACCIÓ ANALGÈSICA DELS TRICÍCLICS:

- Eliminen alguns tipus de dolor en els quals no hi ha component depressiu.
- Suprimeixen el dolor a dosis que no afecten el quadre depressiu.
- Alleugen el dolor amb més rapidesa que la depressió.
- Controlen la depressió sense eliminar certs tipus de dolor.

Per tant, cal acceptar que l'acció analgèsica és pròpia i específica dels antidepressius.

També cal ressaltar que responen millor els dolors crònics que els aguts. D'això també es dedueix que l'antidepressiu sembla que actua millor allà on s'ha generat una desorganització funcional entre els sistemes que vehiculitzen la informació dolorosa i aquells que la controlen.

ALTRES ACCIONS FARMACOLÒGIQUES:

Els antidepressius de primera i segona generació mostren una capacitat variable per bloquejar receptors **colinèrgics muscarínics,** d'això es deriven símptomes de bloqueig parasimpàtic i receptors noradrenèrgics. D'aquí la tendència a la **hipotensió ortostàtica** i la **sedació central.** Els de tercera generació no bloquegen ni els uns ni els altres, però la seva eficàcia analgèsica està encara per demostrar.

REACCIONS ADVERSES:

- **Boca seca.**
- **Restrenyiment.**
- **Somnolència.**
- Retenció urinària. (atenció amb els pacients amb problemes prostàtics)
- Congestió nasal.
- Visió borrosa.
- Glaucoma.
- Ili paralític.
- Síndrome anticolinèrgica central (desorientació, deliris, al·lucinacions) especialment en persones grans o en aquelles que estan prenent altres fàrmacs també amb accions antimuscaríniques (ex. neurolèptics).

- Hipotensió postural (bloqueig receptors).
- Palpitacions i taquicàrdia (bloqueig de la recaptació de noradrenalina i bloqueig de receptors muscarínics).
- Arrítmies. En pacients amb trastorns cardíacs són preferibles els antidepressius que bloquegen preferentment la recaptació de 5-HT.
- Sedació.
- Tremolor fina.
- Crisis convulsives.
- Augment de pes.
- Sudoració.
- Hepatitis al·lèrgiques.
- Erupcions dèrmiques.
- Fotosensibilitat.

SÍNDROME D'ABSTINÈNCIA DELS NOUS ANTIDEPRESSIUS.

Quan se suspèn l'administració d'un inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina pot aparèixer una síndrome d'abstinència que es pot manifestar amb: *vertígen, parestèsies, tremolor, nàusea, ansietat, palpitacions, trastorns del son, irritabilitat, agitació i cefalea.* Els estudis fets fins a l'actualitat suggereixen que la incidència d'aquestes manifestacions seria més alta amb la **paroxetina.**

Inhibidors de la MAO.

Aconsegueixen en pocs dies l'efecte clínic. Un cop suspesa l'administració, l'enzim triga en resintetitzar-se i actuar de forma completa unes dues setmanes. Inicialment produeixen un fort augment dels nivells d'amines biògenes NA i 5-HT.

Són poc utilitzats.

ELECCIÓ DE L'ANTIDEPRESSIU:

El fàrmac de primera elecció és l'**amitriptilina.** Han de passar almenys tres setmanes per valorar el tractament. Si és efectiu, s'ha de mantenir almenys durant 3 mesos, no sent aconsellable la seva administració durant més de 12 mesos. La retirada ha de ser gradual i s'ha d'alertar el pacient sobre la possibilitat de reaparició del dolor si se suspèn el medicament espontàniament i bruscament. Unes recents aportacions sobre les accions d'aquests fàrmacs, ens revela un nou i interessant aspecte en el tractament del dolor, i és l'aparent potencial de reduir el risc de desenvolupar una neuràlgia postherpètica amb l'administració de baixes dosis d'amitriptilina durant la fase aguda de l'herpes zòster (Bowsher,1997).

- La **clorimipramina** és el fàrmac de segona elecció i s'utilitza a dosis similars. Aquest fàrmac és menys sedant i més euforitzant que l'amitriptilina.
- La **imipramina** és similar a la clorimipramina. Les dosis són les mateixes i té més acció estimulant que antidepressiva, la qual cosa fa que pugui causar excitació i insomni en pacients amb una certa predisposició.
- La **doxepina** té una acció semblant a l'amitriptilina, encara que amb menys potència per bloquejar els receptors colinèrgics muscarínics, histaminèrgics H1 i adrenèrgics. Per aquest motiu produeix menys sedació, confusió i hipotensió.
- La **trazolona** és un antidepressiu una mica atípic que comparteix algunes accions dels neurolèptics i ansiolìtics. La seva capacitat d'inhibir la recaptació d'amines és selectiva per la 5-HT, però de menor intensitat que la dels altres antidepressius.
- La **Venfalaxina,** antidepressiu inhibidor de la recaptació de noradrenalina i serotonina, en estudis no controlats, ha demostrat una certa activitat com analgèsic.

Sals de liti.

Només s'utilitzen en el tractament del dolor crònic en *la cefalea amb penjolls crònica* (cefalea en racimos).

Herba de Sant Joan

Una nota sobre l'ús de l'**herba de Sant Joan**. Com tots vosaltres sabeu, hi ha molta gent amant d'infusions i preparats amb herbes medicinals. Una d'elles és l'*Hypericum perforatum*, una herba coneguda popularment com herba de Sant Joan, flor de Sant Pere, herba de cop o pericó, entre altres. L'interès que té és que s'utilitza en estats de decaïment, astènia, pèrdua d'interès, cansament i alteracions del son; també se li han atribuït propietats antiinflamatòries i sedants. L'extret d'hipèric conté flavonoides, xantones, bioflavonoides i naftodiantrones. Es considera que la substància activa és la hipericina. A Espanya hi ha diferents preparats que contenen l'extret de l'herba de Sant Joan, sol o combinat amb altres substàncies. Alguns es poden trobar a les farmàcies com a especialitats farmacèutiques, o bé com a productes de parafarmàcia, i altres es venen, sense cap tipus de regulació, en herbolaris i botigues de dietètica.

Tot i que el seu mecanisme d'acció no és ben conegut, sembla que inhibeix la recaptació de serotonina, noradrenalina, dopami-

na i àcid gammaaminobutíric (GABA). Altres principis actius continguts en la planta inhibirien la monoaminooxidasa (MAO). Aquesta herba, doncs, pot interferir amb diversos medicaments: ciclosporina, contraceptius orals, digoxina, indinavir, teofil·lina i warfarina, amb disminucions plasmàtiques d'aquests fàrmacs. Per tant, l'adició d'hipèric al tractament amb un d'ells en pot reduir l'efecte, i la retirada el pot incrementar. També cal tenir precaucions en cas de tractament simultani amb inhibidors de la recaptació de serotonina, perquè la presa conjunta augmenta el risc de crisi serotoninèrgica.

a-2. Fàrmacs neurolèptics.

Són fàrmacs que s'utilitzen de forma específica en el tractament de les psicosis esquizofrèniques. A ells pertanyen els dos principals grups:

- **Fenotiazines: clorpromazina, promazina, levomepromazina, perfenazina.**
- **Butirofenones: haloperidol, droperidol.**

Actualment, els neurolèptics són considerats escassament eficaços en el tractament del dolor agut i moderadament útils en el tractament d'algun dolor crònic de caràcter neuropàtic, particularment dolors postherpètics.

La **levomepromazina** posseeix una activitat analgèsica pròpia.

L'accció dels neurolèptics consisteix en bloquejar receptors dopaminèrgics D1 i D2, reduïnt l'activitat dels sistemes dopaminèrgics presents en el SNC.

a-3. Fàrmacs ansiolítics.

Aquests fàrmacs també són emprats en el tractament del dolor crònic especialment les **benzodiazepines.** El seu paper es limita a reduir l'*ansietat i l'agitació* i no tenen acció analgèsica directa. Afavoreixen el son i disminueixen la tensió muscular. Això pot contribuir a alleujar els dolors en els quals la contracció muscular constitueix un factor de manteniment del dolor.

La seva acció anticonvulsivant pot contribuir a eliminar focus irritatius responsables de certs quadres dolorosos (ex. neuràlgia del trigemin…)

b. Fàrmacs anticonvulsivants

El dolor de característiques **neuropàtiques,** tan freqüentment rebel als analgèsics de tipus AINE i opioides, respon positivament a l'administració de certs fàrmacs anticonvulsivants: **carbamazepina, fenitoïna, valproat sòdic i clonazepam.**

Aquestes quatre molècules són diferents però totes tenen en comú la capacitat de millorar o bloquejar les crisis epilèptiques. En algunes ocasions, el fàrmac anticonvulsivant té una capacitat per controlar el dolor d'una manera total, com per ex. la carbamazepina en el tractament de la neuràlgia del trigèmin. En altres ocasions, l'eficàcia és només parcial, bloquejant les crisis paroxístiques de dolor lancinant però sense controlar el dolor sord i mantingut de fons. En alguns casos, l'eficàcia és nul·la.

MECANISME D'ACCIÓ: Els quatre fàrmacs esmentats actuen sobre els sistemes de transmissió nerviosa d'una manera diferent. La carbamazepina, la fenitoïna i el valproat sòdic tenen una activitat peculiar: *la capacitat de deprimir i bloquejar a concentracions terapèutiques, les descarregades repetitives i mantingudes d'alta freqüència induïdes en les neurones per impulsos de corrent despolaritzant*. Aquest fenomen és degut a l'obertura dels canals de Na^+. Els fàrmacs ocupen probablement determinats llocs del canal i bloquegen el flux iònic.

Quan un nervi és estimulat, el Na^+ entra en la cèl·lula i només llavors els fàrmacs són capaços d'inserir-se en el canal i bloquejar o inhibir l'entrada de més sodi. No bloquegen l'activitat normal o fisiològica del canal, sinó aquella que es caracteritza per l'ús repetit i mantingut del canal.

El **clonazepam**, com a benzodiazepina que és, es fixa en el receptor benzodiazepínic que forma part d'una macromolècula: la del receptor GABAa. Produeix: *sedació, somnolència, letàrgia, cansament, hipotonia, disartria*, però en algunes ocasions pot produir efectes contraris.

Ara bé, el fet de trobar-nos davant la presència de fàrmacs amb efectes indesitjables que no són fàcilment controlats i d'interaccions farmacològiques amb altres fàrmacs també emprats en el tractament del dolor, ha constituït un estímul per a la recerca de nous anticonvulsivants. En els darrers anys, han aparegut cinc nous fàrmacs d'aquest grup anomenats de nova generació. Són: **gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, tiagabina i topiramat.**

Aquests fàrmacs tenen diferents mecanismes d'acció i d'aquesta manera augmenten l'arsenal terapèutic en el maneig del dolor, concretament el neuropàtic.

La **gabapentina,** aprovada com a antiepilèptic per la FDA el 1993, sembla que actua a través d'un innovador mecanisme de modulació de neurotransmissors, augmentant els nivells d'àcid gammaaminobutíric (GABA) en el Sistema Nerviós Central i disminuint els de glutamat. Malgrat ser el seu anàleg, no presenta interaccions amb el receptor GABA ni es transforma en GABA,

eliminant-se sense canvis per l'orina. S'han realitzat diversos assaigs clínics amb aquest fàrmac: tractament de la neuropatia diabètica, de la neuràlgia posherpètica (Rice 2001), entre altres. En tots ells, la gabapentina ha demostrat una analgèsia superior a placebo, amb una bona tolerabilitat i una millora tant de les hores de son, com en els paràmetres de qualitat de vida. Tots aquests factors han estat decisius per a la seva aprovació en el tractament del dolor neuropàtic en diferents països. A Espanya aquesta indicació s'aprovà el 2001. És el primer antiepilèptic que ha obtingut la indicació en el tractament del dolor neuropàtic. Actualment és el fàrmac antiepilèptic de primera elecció en gran nombre de patologies que cursen amb aquest tipus de dolor.

El mecanisme d'acció de la **tiagabina** (l'anticonvulsivant més recentment incorporat en el tractament del dolor), és mitjançant la inhibició dels sistemes de captació de GABA d'alta afinitat en les neurones presinàptiques i a la glia. El resultat, per tant, és un augment dels nivells sinàptics de GABA perllongant la seva acció. No existeixen fins ara estudis relacionats amb aquest fàrmac en el tractament del dolor.

La **lamotrigina** actua inhibint la descarregada repetitiva sostinguda mitjançant el bloqueig dels canals de sodi regulats per voltatge i també inhibeix l'alliberació dels neurotransmissors excitadors glutamat i aspartat.

La **vigabatrina** actua augmentant el to gabaèrgic mitjançant la inhibició de la GABA-transaminasa, enzim que catabolitza la GABA. Tampoc no s'ha utilitzat fins ara com a fàrmac analgèsic en el tractament del dolor.

Finalment, el **topiramat**, sembla tenir mútiples mecanismes d'acció. Tal com passa amb la carbamazepina i la fenitoïna, disminueix l'alta freqüència de la descarregada neuronal, bloquejant els canals de sodi dependents del voltatge. Alguns estudis han demostrat també una acció moduladora positiva sobre els subtipus de receptors GABAa.

UTILITZACIÓ CLÍNICA:

Dolor neuropàtic: neuràlgia postherpètica, neuràlgia del trigemin, lumbociatàlgia postquirúrgica, polineuropaties diabètiques, membre fantasma, síndrome de dolor regional complex i tots aquells quadres que cursen amb dolor de característiques neuropàtiques.

c. corticoesteroides.

Els corticoesteroides sintètics són agents terapèutics molt eficaços en el tractament d'algunes síndromes doloroses i bons coadjuvants dels analgèsics en el control del dolor associat al càncer, principalment en la compressió nerviosa o de la medul·la espinal o la cefalea per augment de la pressió intracranial deguda a edemes peritumorals. Molts estudis descriuen que els esteroides alleugen el dolor d'aquestes característiques i disminueixen la quantitat d'opioides a administrar. De totes maneres, són necessaris més estudis per avaluar la dosi efectiva, les conseqüències del seu ús durant llargs períodes de temps i les diferències entre els diversos esteroides.

La seva capacitat per disminuir o suprimir la inflamació i la seva simptomatologia, els converteix en els fàrmacs antiinflamatoris més potents.

UTILITZACIÓ CLÍNICA.

Dolor no oncològic:
– *Patologia articular*
– *Reumatisme de parts toves (infiltracions)*
– *Lumbociatàlgies (canal estret, fibrosi, FBSS)*
– *Neuràlgies*

Dolor oncològic.

Efectes secundaris:
– Gastropaties (ulcus, hemorràgia gastrointestinal..)
– Edema sistèmic
– Augment de pes.

Com a contrapartida, en el pacient oncològic, augmenta la gana i dóna sensació de benestar. A valorar i també a tenir en compte en aquests grups de pacients.

4. Altres fàrmacs en el tractament del dolor.

a. Baclofèn. Aquest fàrmac és un relaxant muscular i agent antiespasmòdic. S'utilitza habitualment per via oral en aquells pacients que presenten espasticitat d'origen espinal (associada a lesió, esclerosi múltiple o malalties de la medul·la espinal) o d'origen cerebral. Actua a nivell medul·lar deprimint la transmissió dels reflexos monosinàptics i polisinàptics en la medul·la espinal mitjançant l'estimulació dels receptors GABAb. El baclofèn és un anàleg químic de l'àcid neurotransmissor inhibitori gammaaminobutíric (GABA). Ara bé, en alguns pacients amb espasticitat

crònica d'origen espinal o cerebral que no responen als antiespasmòdics per via oral (inclòs el baclofèn) i/o aquells que experimenten un excés d'efectes secundaris amb dosis orals eficaces, aquest fàrmac s'ha d'administrar per via intratecal amb perfusió contínua. Aquest tractament amb bombes implantables s'explica en un altre capítol d'aquesta monografia.

Aquesta és una de les teràpies emprades a les Unitats de Dolor i un fàrmac més de l'ampli arsenal terapèutic de què disposem..

b. Calcitonina

La calcitonina és una hormona produïda i segregada per cèl·lules "C" parafol·liculars de la tiroide. Actua inhibint l'activitat osteoclàstica, amb la qual cosa s'alenteix el remodelat ossi. A nivell vascular redueix la permeabilitat capil·lar i es comporta com un vasodilatador perifèric augmentant la vascularització òssia.

Quant al seu efecte analgèsic, el mecanisme d'acció és discutit. Sembla que té una certa acció analgèsica central pel bloqueig de receptors específics, ja que s'han localitzat receptors per a la calcitonina al nivell del SNC. Aquesta acció analgèsica també podria ser deguda a la seva acció antiinflamatòria per tal com actua sobre el sistema de les prostaglandines.

La calcitonina més activa és la de salmó. Es pot utilitzar a dosis de 100-200 U/dia, per via subcutània o intranasal, depenent de la patologia per a la qual hagi estat prescrita. Cal associar-hi suplements de calci.

Els efectes secundaris que poden aparèixer són nàusees, rubefacció facial i reaccions al·lèrgiques, per la qual cosa és aconsellable administrar primer una petita dosi test.

Aquest fàrmac està indicat en el tractament de la malaltia de Paget, en l'hiperparatiroïdisme, la hipercalcèmia, les metàstasis òssies i l'osteoporosi.

c. Bifosfonats

Els bifosfonats actuen unint-se a la hidroxiapatia òssia, impedint la resorció òssia per inhibició de l'activitat osteoclàstica. Aquests fàrmacs estan indicats en el tractament d'hipercalcèmies per tumors, malaltia de Paget refractària a altres tractaments i en metàstasis òssies. D'entre ells, el Pamidronat i el Clodronat presenten una acció analgèsica en pacients amb metàstasis osteolítiques com les del càncer de mama o en el mieloma múltiple. S'administren per via endovenosa i les dosis varien segons el tipus de fàrmac utilitzat. Les reaccions més freqüents descrites són l'aparició de la síndrome pseudogripal (febre, miàlgies), uveï-

tis, escleritis i hipocalcèmies. De recent aparició l'àcid zoledrònic té indicació en el tractament de metàstasis de càncer de pulmó, pròstata, mama, malaltia de Paget i hipercalcèmies entre d'altres.

d. Toxina botulínica

La toxina botulínica tipus A (BTX-A) és una neurotoxina derivada de la produïda pel *Clostridium botulinum*, que s'uneix a la membrana presinàptica de la placa terminal motora i després a un receptor amb proteïnes en un procés irreversible però sense toxicitat. La injecció intramuscular de BTX-A produeix un bloqueig neuromuscular colinèrgic molt específic. Aquest fàrmac s'utilitza des de fa més de 15 anys per al tractament de diverses malalties neuromusculars. La primera indicació va ser en oftalmologia per al tractament de blefarospasme.

Posteriorment, aquest fàrmac s'ha utilitzat de manera eficaç en el tractament de l'espasticitat secundària de la neurona motora superior tant en adults com en infants.

El fet de l'observació d'una clara millora del dolor en el tractament d'aquestes patologies, ha provocat que se n'hagi estès la utilització per al tractament d'altres patologies d'origen musculoesquelètic, com la síndrome miofascial crónica, que cursa amb dolor sense causa aparent i molt refractària a tractaments farmacològics, fisioteràpics i, fins i tot, infiltracions amb anestèsics locals.

Les indicacions terapèutiques aprovades per ara són: el tractament de l'espasme hemifacial i les distonies focals associades en la distonia cervical rotacional idiopàtica (torticoli espasmòdica), en la deformitat dinàmica del peu equí i en l'espasticitat focal del canell i de la mà secundària a un ictus en l'adult.

La Toxina Botulínica pot constituir un mètode terapèutic molt útil i potent per alleujar la contracció muscular no intencionada i, conseqüentment, el dolor, cosa per la qual pot tenir efectes terapèutics beneficiosos en pacients ben seleccionats. Els riscos que poden aparèixer són clars i poden evitar-se quasi totalment. El risc principal és l'ús de massa quantitat en un sol múscul, amb la qual cosa pot afeblir-lo, o també utilitzar massa dosi de BTX-A en una sola sessió, cosa que pot provocar debilitat en músculs pròxims o també efectes sistèmics, com ara adinàmia o immunització del pacient. Com a única contraindicació de l'ús d'aquest fàrmac destaca la hipersensibilitat a algun component de la BTX-A. Després de la injecció, el bloqueig comença entre 2-5 dies, arribant al màxim a les dues o tres setmanes i desapareixent aproximadament entre els tres i sis mesos.

L'aplicació de BTX-A en situacions clíniques en què el dolor s'associa a contracció muscular important, constitueix una modalitat terapèutica innovadora, que pot ser d'una gran ajuda com a tractament coadjuvant global en la fisioteràpia en aquest tipus de pacients.

e. Clonidina

La clonidina és un antagonista alfa-2- adrenèrgic que actua per diversos mecanismes, tant a nivell perifèric com a nivell central. Suprimeix l'alliberament de neurotransmissors simpàtics, inhibeix a nivell presinàptic les aferències nociceptives i també provoca una inhibició postsinàptica de les neurones de la medul·la espinal.

Aquest fàrmac s'utilitza tant en el tractament del dolor agut com el crònic, i es pot administrar per diferents vies (sistèmica i central), en forma de bolus, en perfusió contínua o mitjançant tècniques de PCA. Es pot utilitzar com a fàrmac únic o associat a altres analgèsics. En el dolor agut postoperatori s'ha demostrat l'efecte analgèsic de la clonidina mitjançant administració per via sistèmica o espinal.

En el tractament del dolor crònic, un dels avantatges d'aquest fàrmac és que indueix analgèsia per un mecanisme que és independent de l'opioide, per la qual cosa no presenta tolerància creuada amb els opioides. Així doncs, es pot utilitzar en diverses situacions clíniques com ara el tractament del dolor neuropàtic de gran complexitat, com analgèsic en pacients que presenten tolerància als opioides, en la prevenció i el tractament de la síndrome d'abstinència i també associada a opioides per a retardar l'aparició de tolerància.

El principal efecte secundari d'aquest fàrmac és l'aparició d'hipotensió ortostàtica i està contraindicat en pacients amb malaltia del nòdul sinusal..

f. Ketamina

La Ketamina és un agent anestèsic intravenós, antagonista dels receptors de l'N-Metil-D-Aspartat (NMDA). S'utilitza des de fa més de 30 anys en la pràctica clínica, ja que relativament produeix poca depressió respiratòria i cardiovascular, aconseguint un estat anestèsic característic que ha estat descrit com "anestèsia dissociativa". Aquest estat dissociatiu que produeix aquest fàrmac, fou descrit al principi com una dissociació funcional i electrofisiològica entre el sistema límbic i de l'hipocamp.

A dosis subanestèsiques té una gran potència analgèsica. S'utilitza en el tractament del dolor agut postoperatori i en el dolor crònic de característiques neuropàtiques. Es pot utilitzar per via subcutània, endovenosa, intradural, epidural o per via oral. Aquest fàrmac està contraindicat en pacients hipertensos mal controlats, en insuficiència cardíaca, angor, infart de miocardi o en pacients amb aneurisma. La Ketamina pot elevar la pressió intraocular, per la qual cosa no s'ha d'administrar en pacients que presentin aquest quadre. Així mateix, cal utilitzar-la amb precaució en pacients que presenten antecedents de drogues, alcohol o en psicòtics.

g. Capsaïcina

La capsaïcina és un alcaloide natural derivat del bitxo, que quan s'aplica de forma tòpica actua deplecionant el contingut de substància P en les terminacions nervioses perifèriques responsables de la transmissió de l'impuls nerviós. La sensació àlgica es transmet a través d'impulsos dolorosos en què la substància P i altres neurotransmissors tenen un paper determinant. La interrupció en la transmissió de l'impuls dolorós s'aconseguiria amb una disminució del contingut d'aquests neurotransmissors. En aquesta acció actuen diversos mecanismes: bloqueig dels canals del calci, inhibició del receptor específic de membrana, acumulació intracel·lular de ions que produeixen canvis osmòtics i activació de processos enzimàtics proteolítics.

El dolor crònic té com a base una hiperexcitabilitat d'impulsos sobre les fibres C. La capsaïcina redueix aquesta activitat cosa per la qual actuaria impedint la perpetuació de l'estat dolorós.

La capsaïcina s'ha aplicat amb resultats irregulars en el tractament de la neuràlgia del trigèmin, en la neuràlgia postherpètica, en la neuropatia diabètica, en el dolor postmastectomia, en S.D.R.C. tipus I i en artritis, sense que s'apreciïn efectes secundaris significatius.

L'aplicació tòpica de capsaïcina a concentració de 0,025% provoca una vasodilatació cutània en el lloc de l'aplicació que es tradueix en dolor abrasant, sensació que disminueix després de l'aplicació repetida. No s'ha d'utilitzar sobre la pell lesionada, ni sobre àrees inflamades (herpes zòster en fase aguda), ni en conjuntives ni mucoses. Cal observar una neteja curosa de les mans després de cada aplicació. S'ha d'aplicar tres o quatre cops al dia ja que el seu efecte és de curta durada. S'obté un alleujament del

dolor entre les dues i quatre setmanes arribant a la resposta màxima entre les quatre i les sis setmanes.

S'ha comprovat que quan cessa l'aplicació de capsaïcina els nivells de substància P es normalitzen, cosa que justifica que el seu efecte analgèsic sigui reversible.

h. EMLA

La pomada EMLA s'obté amb la mescla de dos anestèsics locals, lidocaïna i prilocaïna, els dos amb un elevat marge de seguretat. La seva acció es produeix al nivell dels receptors de les terminacions nervioses A mielíniques i C amielíniques, penetrant en totes les capes de la pell. Produeixen anestèsia cutània efectiva tant en pell intacta com en pell lesionada.

Aquesta pomada s'aplica sobre la superficie cutània lesionada i es cobreix amb un apòsit oclusiu, el qual és retirat quan ha pasat el temps d'oclusió. Les dosis recomanades són 2,5 g per 10 cm2 de superfície cutània.

Està indicada en el tractament de la neuràlgia postherpètica i altres quadres de dolor neuropàtic, en cicatrius doloroses i també aplicada de forma prèvia a la realització de bloqueigs o canalització de vies venoses o arterials.

Cal utilitzar-la amb precaució o disminuir les dosis quan s'administra en ferides, mucoses, en pacients amb dermatitis atòpica, en nadons menors de tres mesos i durant l'embaràs i l'alletament.

i. Anestèsics locals per via endovenosa.

En algunes situacions determinades, els anestèsics locals per via endovenosa poden produir analgèsia. S'utilitza des de mitjans del segle XX en diferents patologies i amb diferents pautes. Leriche, l'any 1938, fou un dels primers en descriure la tècnica amb procaïna i explicava l'acció analgèsica de l'anestèsic per la vasodilatació arteriolar, l'anestèsia de les terminacions nervioses de l'endoteli i la supressió de l'arc reflex.

Actualment, encara s'utilitza aquesta tècnica, però només en situacions en què el dolor rebel es resisteix a qualsevol altre tractament i pensem que aquest el pot beneficiar. El fàrmac que emprem habitualment és lidocaïna a dosis de 2 mg/kg, en alguns casos de dolor neuropàtic.

Quan es decideix seguir aquesta teràpia, cal tenir el pacient sota estreta vigilància de nivell de consciència i de constants vitals. S'ha controlar: TA, ECG, pulsioximetria, disposar d'equip de reanimació, per si apareixen complicacions, i la perfusió de l'anestèsic local ha de ser lenta.

Conclusions

El pacient amb dolor crònic, per les característiques d'aquest dolor i les repercussions que sol presentar, reacciona d'una manera concreta en cada cas, la qual cosa fa que els tractaments s'hagin d'individualitzar, ajustant les dosis lenta i progressivament, revisant sovint si el control del dolor és l'adequat i buscant l'aparició d'efectes secundaris. Hem d'utilitzar el mínim de medicació possible i, per tant, l'ideal fóra utilitzar fàrmacs eficaços, de fàcil control i preferentment els menys possibles, per la qual cosa els de llarga durada tenen una indicació especial.

Un altre punt a destacar, i en el qual estan d'acord tots els professionals que treballem en aquest camp, és la conveniència de fer en aquests pacients una valoració, un tractament i un seguiment multidisciplinari.

En resum:

1. *Tractament individualitzat*
2. *Abordatge multidisciplinari*

BIBLIOGRAFIA

Antiinflamatorios no esteroideos tópicos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 21-Nº6-1997: 145-152.

Backonja M. Beydoun A,Edward K.R et als. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neurophaty in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial.J.Am.Assoc 1998;280:1831-36.

Bartrés-Faz D, Sánchez-Aldeguer J. Aspectos básicos de la fisiología y la psicobiología del envejecimiento. Dolor 1999; 14: 163-171

Beltrutti D., Coletta P., Di Santo S. et als. The Spinal Administration of Ketamine: Lights and Shadows. Pain Digest 1997; 7: 127-135.

Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Pain Symptom Manage 1997; 13:327-331.

Cheshire WP, Synder CR. Treatment of reflex sympathetic dystrophy whit topical capsaicin. Case report. Pain 1990; 42:307-11

De Barutell C, Asensio I. Valoración del Dolor en ancianos. Dolor 1999; 14: 188-192

De Barutell C, Ribera M.V. Medicación coadyuvante. Dolor 2000; 15: 199-206

Dertwinkel R, Zenz M, Strumpf M, Donner B. Clinical Status of Opioid Tolerance in Long-Term Therapy of Chronic Non Cancer Pain. In Progress in Pain Research and Management, , IASP Press, Seattle, 1999; Vol.14, 129-141

Study of topical capsaicin for treatment of posherpetic neuralgia. Pain 1990; (suppl 5) : S58.

Esteban S. El dolor y su abordaje interdisciplinar desde una residencia asistida. Dolor 1999; 14: 193-210

Farrell MJ, Gibson SJ, Helme RD. Chronic Nonmalignant Pain in Older People. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). Pain in the Elderly. IASP Press, Seattle, 1996: 81-89

Ferrel BC. Overview of Aging and Pain. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). Pain in the Elderly. IASP Press, Seattle, 1996: 1-10

Florez J, Reig E, Utilización clínica de los anestésicos locales en una unidad para tratamiento del dolor. A: Terapéutica farmacológica del dolor. Ediciones Universidad de Navarra S.A., 1999: 295-297

Fulfaro F., Casuccio A., Ticozzi C., Ripamonti C. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. Pain 1998; 78: 157-169.

Galvez R., Rodriguez Lopez M.J., Garcia Escobar M. et als. Topiramate: a novel approach to neuropathic pain syndromes. Proceedings of Worldwide Pain Conference, San Francisco 2000; 397-401.

Gibson SJ, Farrell MJ, Katz B, Helme RD. Multidisciplinary Management of Chronic Nonmalignant Pain in Older Adults. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). Pain in the Elderly. IASP Press, Seattle, 1996: 91-99

Glynn C., O'Sullivan K. A double-blind randomised comparison of the effects of epidural clonidine, lignocaine and the combination of clonidine and lignocaine in patients with chronic pain. Pain 1995; 64: 337-343.

González Durán R. Tratamiento farmacológico del dolor en el anciano. Dolor 1999; 14: 211-220

Gourlay G.K. Different opioids-Same actions?. In Kalso E.McQuay HJ, Wiesenfeld-Hallin Z. (Eds). Opioid Sensitivity of Noncancer Pain. In: Progress in Pain Research and Management, , IASP Press, Seattle, 1999; Vol.14, 97-115

Gracia A. Aportaciones del Fentanilo Oral Transmucosa en el Tratamiento del Dolor Irruptivo. Rev.Esp. del Dolor ISSN: 1134-8046-Vol.8, supl. I, pp.38-41,2001.

Guyer B. Mechanism of Botulinum Toxin in the Relief of Chronic Pain. Current Rewiew of Pain.1999: 427-31.

Helme RD,Gibson SJ. Pain in the Elderly. In:Jenssen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z (Eds). Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Vol.8, IASP Press, Seattle,1997: 919-944

Kalso E. Route of Opioid Administration: Does It Make a Difference?. In Progress in Pain Research and Management, , IASP Press, Seattle, 1999; Vol.14, 117-128.

Keefe FJ, Beaupré PM, Weiner DK, Siegler IC. Pain in Older Adults: A Cognitive-Behavioral Perspective. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). Pain in the Elderly. IASP Press, Seattle, 1996: 11-19

Lang,A.M Preliminary Findings.A pilot Study of Botulinum toxin type A, administered using a novel injection technique, for the treatment of myofascial pain .Am.J.Pain,Manage.2000;10 (3) :108-112.

Moreno Brea MR, Micó Segura JA. Farmacocinética de los analgésicos en el anciano. Dolor 1999; 14: 172-178.

Muriel C, García-Castaño M, Yusta G, Sánchez Montero F. Citrato de fentanilo transmucosa oral (OTFC): revisión. Rev. Soc. Esp. del Dolor 2000: 1134-8046- Vol. 7. nº5, pp. 319-326.

Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. Dolor 1999; 14: 243-250

Penn RD, Savoy SM, Corcos D, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. N Engl J Med. 1989; 320:1517-1521

Popp B, Portenoy RK. Management of Chronic Pain in the Elderly: Pharmacology of Opioids and Other Analgesic Drugs. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). Pain in the Elderly. IASP Press, Seattle, 1996: 21-34

Raj P. Toxina Botulinica en el tratamiento del dolor asociado con hiperactividad musculoesquelética. Current Rewiew of Pain. 1997;1:403-16.

Ribera Canudas MV, Barutell C, Martínez P. Utilización de gabapentina en el dolor neuropático. Dolor 1999; 14: 251-258

Ribera M.V., Barutell C, Martínez P. Abordaje del dolor neuropático. Jano Extra noviembre 2000,Vol LIX Nº 1367.

Ribera M.V., Moñino P., Barutell C. Dolor neuropático; resultados del tratamiento continuado con crema de capsaicina. Dolor .1997; 12 : 240-43.

Rice A.S.C.,Maton.S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain. 2001;94:215-224.

Risc d'interaccions amb l'herba de Sant Joan (hipèric). Fundació Institut Català de Farmacologia. Butlletí Groc. Universitat Autònoma de Barcelona. Vol.13, nº 3. maig-juny 2000:9-110.

Rowbotham M.C,Harden N,Stacey B et als. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. J. Am .Assoc. 1998;280:1837-42.

Roy R, Thomas M, Cook A. Social Context of Elderly Chronic pain Patients. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). Pain in the Elderly. IASP Press, Seattle, 1996: 111-117

Síndrome d'abstinència de nous antidepressius. Institut Català de Farmacologia. Butlletí Groc. Universitat Autònoma de Barcelona. Vol.11, nº. 2. Març-abril 1998:5-6

Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83: 389-400.

Takahashi H., Miyazaki M., Nanbu T. et als. The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. Pain 1998; 75: 391-394.

Taylor CP. An update on the possible mechanisms of action of gabapentin. Dolor 1999: 14: 237-242

Vestergaad K., Andersen G., Gottrup H. et als. Lamotrigine for central poststroke pain. A randomised controlled trial. Neurology 2001; 56: 184-190.

Vicente Fatela L.: Dolor crónico y pacientes geriátricos. A: Muriel Villoria C, Madrid Arias JL, (Eds). Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Madrid: Grupo Arán,1995; 32: 623-632.

Watson CPN, Evans RJ, WattVR. Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. Pain 1988; 33:333-40.

Wheeler S.D,Carrazana E.J. Topiramate treated cluster headache. Neurology.1999;53:234-6.

Zakrzewska J.M., Chaudhry Z, Nurmikko T.J et als. Lamotrigine(Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997; 1997;223-30.

CAPÍTOL XIV

Tècniques mínimament invasives en el tractament del dolor

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. P. Martínez Ripol
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. A. Mesas Idáñez
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓ

El desenvolupament experimentat per les tècniques d'anestèsia locoregional ha permès millorar el diagnòstic, el pronòstic i el tractament de molts quadres dolorosos rebels a altres terapèutiques. Actualment aquestes tècniques formen part de l'arsenal de possibilitats terapèutiques utilitzades en les Unitats del Dolor.

Aquestes tècniques considerades mínimament invasives, es poden utilitzar tant per al tractament del dolor agut com del crònic (oncològic o no oncològic). Algunes d'aquestes tècniques permeten la col·locació de sistemes implantables per poder allargar el temps analgèsic i administrar diversos fàrmacs (anestèsics locals, opioides, corticosteroides, clonidina, baclofèn), segons la patologia i la localització per a la qual s'hagin indicat.

Podem utilitzar aquestes tècniques, en el tractament del dolor agut postoperatori, obstètric, el postraumàtic, els pacients cremats i el tractament del dolor agut de causa mèdica com la pancreatitis o l'angor pectoris.

En el dolor crònic d'origen no oncològic han estat molt útils en el tractament de diverses síndromes doloroses com ara lumbociatàlgies, síndrome de canal estret, SDRC de tipus I i II, dolor isquèmic i neuràlgia postherpètica, entre altres. En el dolor d'origen oncològic, a través de la via epidural o subaracnoïdal, es poden col·locar sistemes implantables i administrar fàrmacs tipus anestèsics locals, opioides, clonidina.

CLASSIFICACIO DE LES TÈCNIQUES MÍNIMAMENT INVASIVES EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR.

Podem classificar-les en:

1) Bloquejos del gangli estrellat
2) Bloquejos axil·lars únics o amb catèter tunelitzat
3) Bloqueig intercostal, interpleural i paravertebral
4) Bloquejos epidurals únics, amb catèter simple o de llarga durada
5) Bloquejos espinals (epidural o subaracnoïdal) amb col·locació de reservoris
6) Bloqueig simpàtic lumbar
7) Bloquejos d'esplàcnics
8) Bloquejos amb fentolamina
9) Bloquejos regionals endovenosos
10) Altres Bloquejos

1) Bloqueig del gangli estrellat

El bloqueig del gangli estrellat estaria indicat en el tractament de l'herpes zòster facial o cervical, de la S.D.R.C. tipus I d'extremitat superior, Síndrome de Raynaud, síndrome de dolor de membre fantasma de l'extremitat superior, la neuritis postirradiació, la malaltia de Menière i el dolor secundari a neoplàsies.

El tronc simpàtic cervical és la continuació cefàlica del tronc simpàtic toràcic. És format per tres ganglis cervicals: superior, mitjà i inferior. La inervació simpàtica del cap, el coll i l'extremitat superior depèn de la cadena simpàtica cervical i toràcica superior. El bloqueig del simpàtic cervicobraquial s'aconsegueix mitjançant el bloqueig del gangli estrellat. Tot i que la punció es realitza habitualment en règim ambulatori, la proximitat de múltiples estructures musculars i nervioses fa que es requereixi un gran rigor tècnic i el monitoratge sistemàtic del pacient. La possible difusió del fàrmac cap a la medul·la cervical contraindi-

ca la utilització de fàrmacs neurolítics, cosa per la qual el bloqueig es realitza exclusivament amb anestèsics locals. El nombre habitual de bloquejos és de 5-6, amb un interval de 6-8 dies entre ells.

L'aparició d'una síndrome de Horner (miosi, enoftàlmies i ptosi de l'ull de la banda bloquejada) indica que s'ha obtingut un bloqueig simpàtic de la cara; però, per confirmar el bloqueig, ha d'aparèixer un augment tèrmic, anhidrosi i vasodilatació de l'extremitat bloquejada.

El bloqueig del gangli estrellat pot presentar les següents complicacions: hematoma per punció vascular, paràlisi del nervi recurrent laringi que pot provocar una ronquera temporal, sensació de nus al coll i alguna vegada sensació de dificultat de respiració, bloqueig del nervi frènic, injecció intravascular amb anestèsic local, anestèsia epidural alta, anestèsia subaracnoïdal alta, perforació de l'esòfag i pneumotòrax.

2) Bloquejos axil·lars

Bloquejos indicats per al tractament del dolor de patologies que afectin l'extremitat superior, mitjançant dosi única o en perfusió contínua per mitjà de la col·locació d'un catèter, el qual, depenent dels requeriments de permanència temporal de l'analgèsia, es pot tunelitzar per via subcutània, exterioritzant-lo a distància de la cavitat axil·lar (Fig. 1).

Les indicacions d'aquest bloqueig les podem dividir en dos tipus: quirúrgiques i terapèutiques. Entre les primeres destaca la possibilitat de prolongar les intervencions mitjançant l'administració de dosis fraccionades d'anestèsic local (A.L.), a través del catèter axil·lar, i també en el tractament analgèsic postoperatori per mitjà de bols o per perfusió contínua amb A.L. Aquesta tècnica està especialment indicada en pacients amb mans catastròfiques ja que, a més, s'aconsegueix un bloqueig simpàtic mantingut.

Dins les indicacions terapèutiques, destaquem el tractament de la Síndrome de Dolor Regional Complex tipus I (SDRC) (Distròfia Simpàtico Reflexa) o tipus II (Causàlgia). El tractament del dolor de l'herpes zòster d'extremitat superior en fases agudes, així com tractaments de rehabilitació, preferentment postartròlisi de colze i sinovectomies de colze i canell, en els quals la mobilització és especialment dolorosa (Taula I). Una altra indicació seria en pacients oncològics amb metàstasis òssies de l'extremitat superior.

En totes aquestes indicacions l'A.L. es pot pautar en forma de bols o en perfusió contínua amb bombes programables, amb PCA o sense. En pautes de tractament de dolor crònic cal aconseguir un bon nivell d'analgèsia sense un bloqueig motor excessiu per tal de permetre les pautes de fisioteràpia activa, cosa que obliga a adequar les dosis d'A.L. de forma individual segons la resposta analgèsica de cada pacient.

Els cateterismes es poden mantenir durant quatre o cinc setmanes sempre que es portin a terme controls continus en la seva permanència. Entre les complicacions d'aquest bloqueig podem considerar les imputables a la tècnica de punció i les secundàries al manteniment del catèter. Dins les primeres destaca la punció accidental arterial o venosa i la posible aparició d'un hematoma. La possibilitat de la punció d'un tronc nerviós és excepcional si s'utilitzen agulles de punta roma. Entre les complicacions imputables al manteniment del catèter destaca la seva mobilització i la sortida accidental, l'obstrucció i la infecció profunda al llarg del seu trajecte fora i dins de la beina axil·lar; per això són importants els controls clínics diaris. Seguint aquests controls, el tractament amb aquesta tècnica es pot realitzar de forma ambulatòria. La tunelització dels catèters, a més de disminuir el risc d'infecció, augmenta la seva fixació amb la qual cosa es dificulta la sortida accidental.

La implantació de reservoris en el teixit cel·lular subcutani en la pròpia extremitat o en la paret anterior del tòrax connectats mitjançant un catèter fins l'espai perivascular axil·lar, permet mantenir el sistema durant períodes molt més prolongats, minimitzant els riscos inherents a la cateterització convencional, com poden ser la mobilització del catèter, la seva obstrucció i la infecció del seu trajecte fins a la pell.

3) Bloqueig intercostal, interpleural i paravertebral

El bloqueig intercostal està indicat en el tractament de les fractures costals múltiples o de l'estèrnum, i també de l'herpes zòster agut. Es pot col·locar un catèter per a l'administració contínua de l'anestèsic local. Com a complicacions d'aquesta tècnica destaquem el pneumotòrax i la taquifilàxia per injeccions repetides d'anestèsic local.

El bloqueig interpleural estaria indicat en el tractament del dolor de l'herpes zòster, la pancreatitis crònica i també en el dolor d'origen oncològic en el tòrax. Es pot col·locar un catèter en l'espai interpleural, per sota de la costella. Com a complicacions d'aquesta tècnica destaquem la possibilitat de provocar un

pneumotòrax i la toxicitat per injeccions repetides atesa la gran absorció d'A.L. en aquesta zona.

El bloqueig paravertebral estaria indicat en el tractament dels traumatismes toràcics (fractures costals), postcirurgia (toracotomies) i altres patologies de la regió toracoabdominal. És una tècnica amb una baixa incidència de complicacions.

4) Bloquejos espinals (Epidurals)

Indicats en el tractament d'una gran varietat de síndromes doloroses. Es pot realitzar un bloqueig únic o col·locar un sistema implantable el qual, depenent del temps de permanència es pot tunelitzar per via subcutània guardant distància amb l'espai epidural (Fig. 2).

Podem considerar dos tipus d'indicacions: quirúrgiques i terapèutiques. Entre les quirúrgiques destaquem la possibilitat de prolongar l'acte quirúrgic, administrant A.L. a través del catèter i també l'analgèsia postoperatòria de llarga durada, bé administrant A.L., bé opioides, a través del catèter. Sempre que s'administrin opioides per via de l'espai epidural cal observar una sèrie de mesures per controlar els seus efectes indesitjables com pot ser l'aparició de pruïja, la retenció urinària o la depressió respiratòria.

Entre les indicacions terapèutiques destaca el tractament analgèsic en politraumatitzats amb fractures costals múltiples, amb o sense volet costal. Altres indicacions terapèutiques les constitueixen el tractament de lumbàlgies i lumbociatàlgies no deficitàries, el tractament de les síndromes doloroses postlaminectomia, de l'herpes zòster agut, de la SDRC tipus I o tipus II, de les vasculopaties perifèriques, així com en tractaments de rehabilitació, preferentment postrigideses articulars i postartròlisi de genoll, en els quals, a l'igual de l'extremitat superior, la mobilització és molt dolorosa (Taula II). A través d'aquests sistemes implantables es poden administrar anestèsics locals, corticosteroides, opioides, clonidina i altres fàrmacs, depenent per a quins quadres clínics han estat indicats.

Hi ha patologies en què es realitzen bloquejos amb dosi única de medicació analgèsica, els quals es poden repetir cada setmana, mentre que en altres patologies s'indica la tècnica de cateterisme epidural. En aquests casos es connecten aquests catèters a una bomba de perfusió contínua programable, amb possibilitat de PCA. Els cateterismes epidurals es poden mantenir entre vuit i quinze dies, però han de ser controlats cada dia.

Entre les complicacions d'aquesta tècnica cal distingir també les referents a la tècnica de punció, com la possible neuritis per punció traumàtica d'una arrel nerviosa, o bé l'hematoma per lesió dels vasos epineurals, i les causades per la permanència del catèter en l'espai epidural, com ara la fibrosi que es pot produir al seu voltant i la infecció superficial en el trajecte del catèter o la infecció profunda de l'espai epidural. La primera d'elles es manifesta com una infecció superficial en forma d'abscés subcutani, mentre que la segona pot donar lloc a un abscés epidural que pot provocar una paraplegia. Per tant, en aquest tipus de sistema implantable és fonamental el control diari dels pacients, i per això els tractaments es realitzen en règim d'ingrés hospitalari.

Una altra indicació dels cateterismes epidurals la constitueix el tractament del dolor oncològic, en pacients amb expectativa de vida de setmanes o mesos. Per aquesta indicació s'utilitzen catèters de llarga durada. Aquests catèters són col·locats per via epidural i habitualment es tunelitzen fins a la paret abdominal, cosa que permet que hi romanguin durant períodes de temps prolongat, fent possible l'administració de fàrmacs en forma de bols o en perfusió contínua connectada a una bomba de perfusió externa. Els fàrmacs que acostumem a utilitzar a través d'aquests sistemes són anestèsics locals, opioides, corticosteroides o clonidina.

Els sistemes tunelitzats, comparats als catèters percutanis, presenten menys risc d'infecció i es poden mantenir durant períodes prolongats de temps.

Com a complicacions d'aquesta tècnica destaquem totes les pròpies dels cateterismes percutanis i, a més, la possibilitat d'obstrucció, desplaçament o fins i tot ruptura del catèter. També hi ha la possibilitat d'aparició de fibrosi al voltant del catèter, responsable del dolor a la injecció que de vegades s'observa amb cateterismes prolongats.

5) Bloquejos espinals (Epidurals i subaracnoïdals. Reservoris. Bombes Internes)

En el tractament del dolor d'origen oncològic es poden realitzar bloquejos en l'àrea espinal per via epidural o subaracnoïdal i col·locar sistemes implantables que s'anomenen reservoris. Els reservoris es defineixen com uns sistemes implantables constituïts per:

a.- un portal metàl·lic o de plàstic, amb una membrana autosegellable que ha de tolerar múltiples puncions. El fons del portal ha de ser dur i no perforable i el seu disseny sense arestes, perquè no fregui amb els moviments, així com ha de ser localitzable per RX.

b.- un catèter de silicona o poliuretà que ha de tenir unes dimensions suficients per permetre la infusió de fàrmacs, sense pressió i amb una agressió mínima a la duramater. Aquests catèters es poden inserir de forma subaracnoïdals o epidural i es tunelitzen, fins assolir el portal, en el subcutani de la paret toràcica o abdominal (Fig. 3). Es connecten a una bomba de perfusió externa.

Les indicacions d'aquests sistemes serien fonamentalment el tractament analgèsic de pacients oncològics amb expectatives de vida superiors a sis mesos, que presentin un dolor molt intens que no cedeix amb analgèsics menors, associacions analgèsiques o opioides de distintes vies (oral, transdèrmica, subcutània), o bé quan l'administració sistèmica d'opioides produeix efectes indesitjables intolerables (Taula III).

En aquests sistemes implantables, els catèters es poden col·locar per via epidural o subaracnoïdal. Els avantatges dels reservoris a nivell epidural sobre el subaracnoïdal, serien menys risc d'infecció i menys incidència de cefalees, nàusees, pruïja i vòmits. Entre els inconvenients dels reservoris epidurals destacaríem que calen dosis més altes de morfina que si utilitzem la via subaracnoïdal i que tampoc no estan indicats en el dolor multifocal originat per damunt de C-5.

A causa d'aquests inconvenients, la via epidural s'utilitza menys sovint per a aquests tipus de sistemes, i s'empra preferentment per als cateterismes percutanis i els de llarga durada.

Els avantatges dels reservoris subaracnoïdals serien que amb dosis més reduïdes de morfina s'aconsegueix una millor qualitat analgèsica que per via epidural i estan indicats en àlgies multifocals que superin el nivell metamèric C-5. Dins els inconvenients dels reservoris subaracnoïdals cal destacar la major incidència de meningitis, cefalees, nàusees, pruïja i vòmits.

Un cop s'indica la col·locació d'un reservori hi ha una sèrie de factors condicionants entre els quals destaquem el fet que hi hagi una acceptació per part del pacient i la família, una bona col·laboració familiar, l'existència d'una infrastructura sanitària suficient per solucionar els problemes que puguin sorgir i una cobertura i un seguiment les 24 hores del dia.

Per a la col·locació d'aquests sistemes implantables és aconsellable l'ingrés hospitalari, amb la finalitat de detectar l'aparició de possibles complicacions. Abans de la col·locació del sistema se sol·licitarà una analítica i una exploració radiològica simple de columna lumbar, per tal de descartar anomalies anatòmiques o

fins i tot metàstasis òssies en aquest nivell, les quals contraindicarien la inserció del sistema. També, l'existència d'úlceres de decúbit i la presència de bosses de colostomia poden dificultar la inserció del reservori, fins al punt que hi podria haver una contraindicació relativa o fins i tot absoluta en casos excepcionals.

Les complicacions més importants d'aquests sistemes implantables es poden agrupar en quirúrgiques, mecàniques i tardanes. Entre les quirúrgiques destaquem la possibilitat d'aparició de seromes, hematomes, infecció (tant superficial com profunda: meningitis) i dehiscència de la ferida. Entre les mecàniques destaquem problemes d'obstrucció, recolzaments o desplaçament del catèter i fugues del sistema. De les complicacions tardanes destaquem fístules de líquid cefaloraquidi, cefalees i rebuig psicològic del pacient.

Els avantatges de la implantació dels reservoris espinals enfront dels cateterismes convencionals les podem resumir en:

- Estan indicats en tractaments de llarga durada.
- Permeten reduir les dosis d'opioides (via subaracnoïdal)
- Faciliten el tractament ambulatori
- No interfereixen amb les activitats del pacient
- Representen un risc tolerable en aquest tipus de pacients

Existeix un altre sistema per la introducció de fàrmacs per via subaracnoïdal mitjançant bombes internes totalment implantades. Les seves indicacions serien pacients oncològics amb expectativa de vida llarga i en pacients de dolor crònic no oncològic de molt difícil control, preferentment malalts espàstics en els quals s'administra baclofen.

6) Bloqueig simpaticolumbar

El bloqueig dels ganglis de la cadena lumbar es fonamenta en assolir la cadena simpàtica paravertebral lumbar a partir de referències externes sota la guia d'un amplificador d'imatges. La cadena simpaticolumbar es troba en un espai retroperitoneal virtual que està limitat per darrere i lateralment pel psoes i medialment per la columna vertebral. Hi ha diverses tècniques d'abordatge per realitzar el bloqueig. Les més utilitzades són l'abordatge lateral i el decúbit pron. Aquesta tècnica permet també la col·locació de catèters per allargar el temps d'analgèsia. Habitualment s'utilitzen anestèsics locals, però també es poden fer servir agents neurolítics en els casos en què el bloqueig ha estat efectiu però de durada curta. L'eficàcia del bloqueig simpàtic es determina per la vasodilatació, l'anhidrosi i l'augment tèr-

mic de l'extremitat corresponent. Aquest bloqueig s'utilitza per al tractament del dolor de les SDRC tipus I i II i per al control del dolor isquèmic de les vasculopaties greus d'extremitats inferiors. Com a possibles complicaciopns del bloqueig podem destacar la injecció intravascular o subaracnoïdal, lumbàlgia, perforació del disc intervertebral, neuràlgies (genitofemoral o arrels somàtiques), trauma renal o punció de l'urèter.

7) Bloqueig del plexe celíac

El bloqueig neurolític del plexe celíac està indicat en el control del dolor crònic secundari a una patologia visceral d'abdomen superior de diversa etiologia com la pancreatitis crònica o processos tumorals de pàncrees, fetge, estómac i còlon. Aquest bloqueig es pot realitzar per via posterior mitjançant les tècniques retrocrural, transcrural o transaòrtica, o per via anterior, mitjançant laparotomia o amb la tècnica d'abordatge percutani guiat amb ultrasons o amb tomografia computada. Primer es realitza un bloqueig diagnòstic amb anestèsic local i, si el resultat és positiu, es realitza el bloqueig neurolític amb alcohol absolut.

Els efectes secundaris més freqüents són dolor local a la injecció i hipotensió. Com a complicacions de la tècnica poden aparèixer pneumotòrax, punció visceral, injecció intravascular, subaracnoïdal, epidural o en disc intervertebral, pericarditis, quilotòrax i embassament pleural.

8) Bloquejos amb fentolamina

La fentolamina és un antagonista alfa-adrenèrgic competitiu d'acció curta i reversible que actuaria preferentment sobre els receptors perifèrics. L'administració endovenosa de fentolamina produeix un alleujament transitori del dolor en els pacients amb dolor depenent del sistema nerviós simpàtic. Aquest bloqueig s'utilitza com a prova diagnòstica en la SDRC-tipus I per diferenciar aquestes síndromes doloroses d'aquells dolors neuropàtics o centrals que cursen amb simptomatologia similar i en els quals és impossible predir la utilitat dels bloquejos simpàtics només a través de la clínica.

Arner i Raja, el 1991, van descriure per separat el test de fentolamina. Consisteix en l'administració d'aquest fàrmac per via endovenosa a dosis d'1 mg/kg en un període de 10 minuts segons protocol. Com a efectes secundaris poden aparèixer hipotensió i taquicàrdia.

9) Bloquejos regionals endovenosos

Hannington Kiff va proposar el bloqueig regional endovenós amb guanetidina per al bloqueig adrenèrgic perifèric en el tractament del SDRC tipus I. S'han proposat altres bloquejants simpàtics com la reserpina, el bretili i el blufomedil.

El mecanisme d'acció d'aquestes substàncies és bifàsic. En un primer lloc es produeix una alliberació de noradrenalina des dels dipòsits postganglionars (causa de la vasoconstricció típica anterior a l'efecte de bloqueig) i posteriorment evita la recaptació de la noradrenalina a les membranes sinàptiques i vesiculars, produint un bloqueig prolongat del to simpàtic. La tècnica d'aplicació d'aquestes substàncies es basa en la metodologia de l'anestèsia locoregional endovenosa. Es pot realitzar tant en l'extremitat superior com en la inferior. En el protocol d'administració per al membre superior s'administren de 10 a 15 mg de guanetidina dissolta en 30 ml de sèrum fisiològic i 20 mg de lidocaïna, per disminuir la sensació de cremada que es produeix a l'extremitat en introduir la guanetidina. Per a l'extremitat inferior s'utilizen 20 mg de guanetidina en 30-40 ml de sèrum. Els bloquejos s'efectuen un cop per setmana fins un total de 5 o 6. Cal el monitoratge de la freqüència cardíaca i tensió arterial, així com el consentiment informat. Com a complicacions s'han descrit reaccions pruriginoses que desapareixen espontàniament, hipotensió ortostàtica, astènia i cefalees. El tractament està contraindicat en pacients amb arteriopatia i flebitis (en relació amb el manegot pneumàtic), epilèptics, en pacients amb al·lèrgia als anestèsics locals i en pacients amb alteracions cardíaques o coronàries severes.

10) Altres bloquejos

A més de totes aquestes tècniques que hem detallat, hi ha una gran varietat de bloquejos que s'utilitzen en les Unitats del Dolor per al tractament de diverses patologies. Farem solament una enumeració: Bloqueig oftàlmic peribulbar, bloqueig supraorbitari i infraorbitari, bloqueig de les branques del trigemin, bloqueig del gangli de Gasser, de l'articulació temporomandibular, del nervi occipital major, del nervi suprascapular, d'articulars posteriors, del nervi ciàtic, del femorocutani lateral, bloqueig "tres en un" (nervis femoral, obturador i femorocutani) i bloquejos del peu.

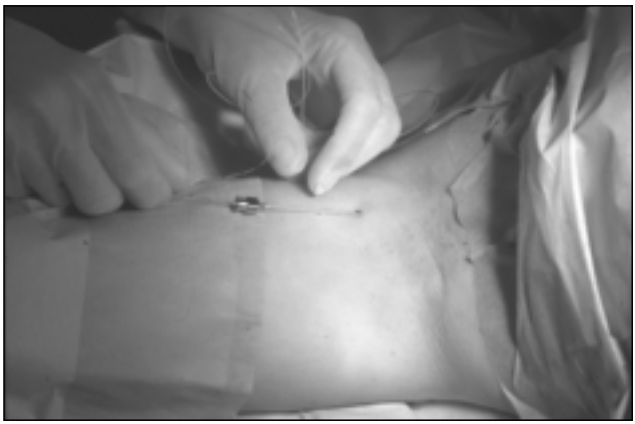


Fig. 1
Tècnica de colocació d'un catèter axil·lar amb agulla de Hustead núm. 18.

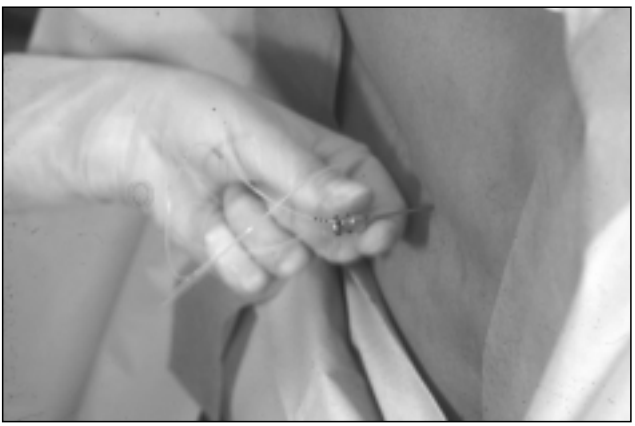


Fig. 2
Tècnica de cateterització de l'espai epidural per al bloqueig continu d'extremitats inferiors.

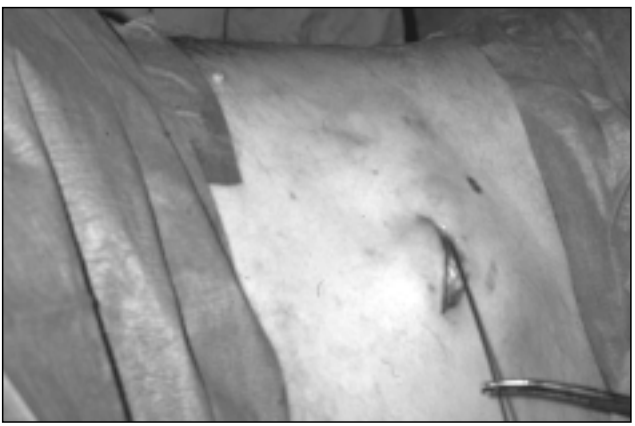


Fig. 3
Bossa a nivell de l'abdomen per a la colocació d'un reservori.

TAULA I

BLOQUEIG AXIL·LAR

INDICACIONS:

- QUIRÚRGIQUES - Intervencions colze-mà
  - Analgèsia postoperatòria
- TERAPÈUTIQUES – SDRC tipus I (D.S.R.) o II (Causàlgia)
  - Herpes zòster
  - Periartritis rebels
  - Rehabilitació

TAULA II

BLOQUEIG ESPINALS (EPIDURALS)

INDICACIONS:

- QUIRÚRGIQUES - Prolongació acte operatori
  - Analgèsia postoperatòria
- TERAPÈUTIQUES - Politraumatitzats
  - Lumbociatàlgies
  - Síndrome Postlaminectomia
  - Vasculopaties perifèriques
  - SDRC tipus I (DSR) o II (Causàlgia)
    - Rehabilitació
    - Dolor oncològic

TAULA III

BLOQUEJOS ESPINALS. RESERVORIS. BOMBES INTERNES

INDICACIONS: RESERVORIS

- Dolor d'origen oncològic
- Expectativa de vida superior a sis mesos
- Inefectivitat o intolerància als opioides orals, transdèrmics i sistèmics
- Dolor craniofacial

INDICACIONS: BOMBES INTERNES

- Dolor d'origen oncològic
- Dolor crònic benigne de difícil control

BIBLIOGRAFIA

Abram, E. S. Treatment of Lumbosacral Radiculopathy with Epidural Steroids. Anesthesiology 1999; 91 (6): 1937-41.

Abram, S.E.; O'Connor, T.C. Complications associated with epidural steroid injections. Regional Anesthesia 1996; 21 (2): 149-162.

Aguilar JL, Domingo V, Samper D et al. Long-term Brachial Plexus Anesthesia using a Subcutaneous Implantable Injection System. Case report. Regional Anesthesia 1995,20 (3):242-245.

Aguilar J. L, Montero A., Samper D. Anestesia locoregional y bloqueos neurolíticos en clínica del dolor. Tratamiento del dolor. Teoría y Práctica. Ed. Permanyer. Barcelona. 2002 ;509-24.

Aldrete JA. Epidural fibrosis after permanent catheter insertion and infusion. L. Pain Symptom Manage 1995;10:624-31.

Aliaga L, Castro Mª.A, Català E. et als. Anestesia Regional Hoy. 2001. Public. Permanyer.S.L.

Arner S. Intravenous Phentolamine test: diagnostic and pronostic use in RSD. Pain. 1991; 46:17.

Bogduk, N. Complex regional pain syndrome. Current Opinion in Anaesthesiology 2001; 14: 541-546.

Bonica's Management of Pain. Tercera edició. Lippincot Williams & Wilkins. Filadèlfia (EUA) 2001.

Boudreault D, Brasseur L, Samii K, et al. Comparison of continuous epidural bupivacaine infusion plus either continuous epidural injection of fentanyl for postoperative analgesia. Anesth.-Analg.1991; 73:132-136.

Brian Ready L. Regional Analgesia with intraspinal Opioids. A: Bonica JJ (ed) The Management of Pain. Filadèlfia: Lea & Febiger 1991:1967-79.

Bromage P.R. Epidural anaesthetics and narcotics. Texbook of Pain. Londres: Churchill-Livingstone 1989:744-53.

Bruehl, S.; Norman H., R.; S. Galer, B.; et als. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. Pain 1999; 81: 147-54.

Buchner, M.; Zeifang, F.; R.C. Brocai, D.; et als. Epidural Corticosteroid Injection in the Conservative Management of Sciatica. Clinical Orthopaedics and Related Research 2000; 375: 149-56.

Campbell JN, Raja SN. Reflex sympathetic dystrophy. Neurology 1995, 45:1235-6.

Classification of Chronic pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed., H. Merskey, N. Bogduk (Eds.) IASP Press, Seattle, WA 1994.

Coombs DW, Pageau MG, Saunders RL. Complications of continuous intraspinal narcotic analgesia. Canad. Anaesth. Soc. J. 1983; 30:340-43.

Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opiates. Anesthesiology 1984; 61:276-310.

Dahm P, Nitescu P, Appelgren L et al. Efficacy and Technical Complications of Long-Term Continuous Intraspinal Infusions of Opioid and/or Bupivacaine in Refractory Nonmalignant Pain: A Comparison Between the Epidural and the Intrathecal Approach with Externalized or Implanted Catheters and Imfusion Pumps. Clin J Pain 1998,14:4-16.

Desbordes, J.; Mille, F.X.; Adnet, P.; et als. Anesthésie du plexus brachial par voie axillaire pour chirurgie urgente: comparaison de trois méthodes d'approche. Ann Fr Anesth Réanim 1998; 17: 674-80.

Du Pen SL, Peterson DG, Bogosian AC et al. A new permanent exteriorized epidural catheter for narcotic self-administration to control cancer pain. Cancer 1987; 59:986-93.

Erdine, S.; Öztakçin, S.; Yücel, A. Intrathecal morphine Delivered by Implanted Manual Pump for Cancer Pain. Pain Digest 1996; 6: 161-65.

Gancedo VA, Sobregrau RC, González-Durán R et al. Analgesia epidural continua como tratamiento de cuadros dolorosos isquémicos de extremidades inferiores. Técnica de tunelización del catéter. Actas del V Congreso Hispano-Luso de Anestesiología y Reanimación. Rev Esp Anestesiol Reanim 1975; 22/3:938-40.

Gauman DM, Lennon RL, Wedel DJ. Continuous axillary block for postoperative pain management. Regional Anesthesia 1988; 13:77-82.

Hannington Kiff J.G.Regional sympathetic block with Guanethidine. Lancet 1974, 1: 109

Harden, N.R.; Bruehl, S; Galer, B.S.; et als. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? Pain 1999; 83: 211-19.

Iskandar, H.; Rakotondriamihary, S.; Dixmérias, F.; et als. Analgésie par bloc axillaire continu après chirurgie des traumatismes graves de la main: auto-administration versus injection continue. Ann Fr Anesth Réanim 1998; 17: 1099-103.

Koes, B.W.; Scholten, R.J.; Mens, J.M. et als. Efficacy of epidural steroid injections for low-back pain and sciatica: a systematic review of randomised clinical trials. Pain 1995; 63 (3): 279-88.

Mangar D, Thomas PS. Epidural steroid injections in the treatment of cervical and lumbar pain syndrome. Reg. Anesth, 1991; 16:24-26

Matsuda M, Kato N, Hosoi M. Continuous brachial plexus block for replantation in the upper extremity. Hand 1982, 14:129-34.

N. Harden, R. Complex regional pain syndrome. British Journal of Anaesthesia 2001; 87 (1): 99-106.

Nitescu, P.; Dahm, P.; Appelgren, L.; et als. Continuous Infusion of Opioid and Bupivacaine by Externalized Intrathecal Catheters in Long-Term Treatment of "Refractory" Nonmalignant Pain. The Clinical Journal of Pain 1998; 14: 17-28.

Penn RD. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience. J.Neurosurg 1992; 77:236-40.

Raj, P. Tutorial 26: Complex Regional Pain Syndromes (Reflex Sympathetic Dystrophy and Causalgia). Pain Digest 1996; 6: 298-316.

Raj, P.P. Continuous Regional Analgesia. Pain Digest 1997; 7: 51-61.

Raja, S. N.; Treede, R-D.; Davis, D.K. et als. Systemic Alpha-adrenergic Blockade with Phentolamine: A Diagnostic Test for Sympathetically Maintained Pain. Anesthesiology 1991; 74: 691-98.

Randalls B. Continuous brachial plexus blokade. A technique that uses and axillary catheter to allow successfull skin grafting. Anaesthesia 1990; 45:143-44.

Rawal, N. Spinal Opioids in Pain Management. Pain Digest 1994; 4: 115-129.

Ribera MV, Golanó P, Suso S. et al. Bases anatómicas del bloqueo axilar continuo del plexo braquial. Rev Esp Anestesiol Reanim. 1998;45:141-47.

Ribera MV. Bloqueo del plexo braquial por vía axilar en el tratamiento del dolor. Dolor 1999; 13:116-22

Ribera M.V. Sistemas implantables en el tratamiento del dolor. Tratamiento del dolor. Teoría y Práctica. Ed. Permanyer. Barcelona 2001, 551-57

Riew, D. K.; Yin, Y.; Gilula, L.; et als. The Effect of Nerve-Root Injections on the Need for Operative Treatment of Lumbar Radicular Pain. The Journal of Bone and Joint Surgery 2000; 82-A (11):1589-93.

Rogers P, Nash T, Schiller D, et al. Epidural steroids for sciatica. The Pain Clinic, 1992; 5:67-72.

Rosenblatt R, Pepitone-Rockwell F, Malcom J. Continuous axillary analgesia for traumatic hand injury. Anesthesiology 1979; 51:565-66.

Selander D. Catheter technique in axillary plexus block. Acta Anaesthesiol Scand. 1977; 21:324-29.

Stanton-Hicks, M.; Ralf, B.; Robert, B; et als. Complex Regional Pain Syndromes: Guidelines for Therapy. The Clinical Journal of Pain 1998; 14: 155-66.

Verdugo R, Ochoa JL. Reflex Sympathetic Distrophy, Neurology, 1995, 45:1236-7.

Vidal, F. Nuestra técnica en el bloqueo del plexo braquial por vía axilar. Rev Esp Anestesiol Reanim 1975; 22: 1000-8.

Wadman SD. Sistemas implantables de liberación de fármacos. A: Raj PP. Tratamiento práctico del dolor 2ª ed. Mosby-Year Book, Inc.St Louis 1994.

Wahren, L. K.; Gordh Jr. T.; Torebjörk E. Effects of regional intravenous guanethidine in patients with neuralgia in the hand; a follow-up study over a decade. Pain 1995; 62: 379-85.

Waldman SD. A simplified approach to the subcutaneous placement of epidural catheters for long-term administration of morphine sulfate. Journal of Pain and Symptom Management 1987; 3:163-66.

Wang JK, Jhons KA. Sympathetic block for reflex sympathetic dystrophy. Pain 1985; 23:13-17

Wang JK, Nauss LE, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 1979; 50:149-151.

Wang, L-K.; Chen, H-P.; Chang, P-J.; et als. Axillary Brachial Plexus Block With Patient Controlled Analgesia for Complex Regional Pain Syndrome Type I: A Case Report. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2001; 26- 1: 68-71.

Watts, R.W.; Silagy, C.A. A meta-analysis on the efficacy of epidural corticosteroids in the treatment of sciatica. Anaesthesia and Intensive Care 1995; 23 (5): 564-69.

Yaksh TL. Opiate receptors for behavioral analgesia resemble those related to the depression of spinal nociceptive neurons. Science 1978; 199:1231-236.

CAPÍTOL XV

Electroanalgèsia: estimulació elèctrica transcutània (TENS), iontoforesi de fàrmacs

Dr. J. Vilaplana Birba

Unitat de Dolor. Servei d'Anestesiologia.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"

Dra. C. Busquets Julià

Unitat de Dolor. Servei d'Anestesiologia.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"

INTRODUCCIÓ

La utilització de l'electricitat com a mètode terapèutic es remunta a diversos centenars d'anys. Actualment el millor coneixement de les bases fisiopatològiques de la transmissió i la percepció del dolor, així com els esforços dels investigadors per trobar alternatives no farmacològiques al tractament tradicional, són els factors que han portat a un interès renovat per les tècniques que utilitzen l'electricitat. L'electricitat ha estat aplicada a moltes parts diferents del cos, en intensitats, freqüències i profunditats molt variables. En la medul·la espinal, en els nuclis de la base del cervell, en el nervi perifèric i també en els punts d'acupuntura tradicional xinesa en un intent de tractar el dolor agut o crònic[1]. D'altra banda, l'ús de la via transdèrmica per administrar fàrmacs, utilitzat des de fa milers d'anys, també ha estat objecte de l'aplicació de l'electricitat per augmentar la seva absorció. Sense èxit inicialment a mitjan segle XVIII i juntament amb l'ús de diferents patologies genitourinàries, neurològiques i ginecològiques a final del segle XIX, l'electròlisi medicamentosa impulsada finalment per Leduc a començament del segle XX va establir les bases de la iontoforesi actual[2].

En aquest article ens centrarem en dues tècniques com són l'estimulació elèctrica transcutània (TENS) i la iontoforesi, amb mecanismes aparentment molt diferents d'acció utilitzats habitualment en la clínica diària, amb resultats moderadament efectius.

1- L'estimulació elèctrica transcutània (TENS):

Consisteix bàsicament en l'administració d'electricitat a través d'uns pegats conductius cutanis i gelificats. Clàssicament han estat classificats dos subtipus de teràpia amb TENS (fig. 1). Baixa intensitat, alta freqüència (50-100 Hz) i 2) acupuntura-like o alta intensitat (15-20 mA) i baixa freqüència (1-5 Hz). Estarien involucrats en el seu mecanisme d'acció efectes a nivell espinal, com els derivats del control de la porta d'entrada o el blocatge que depèn de la freqüència d'estímul, i també a nivell supraspinal amb l'alliberació de neuromediadors endògens. Sembla que amb l'estimulació a altes freqüències s'actuaria a un nivell metamèric i espinal; per contra, les freqüències baixes amb contracció muscular produirien un efecte menys immediat però a la vegada estimulador de les endorfines endògenes. La metafísica xinesa invoca un "Qi" i uns "meridians" que han estat substituïts per l'alliberació d'opioides endògens (endorfines, encefalines i dinorfines) a través d'un sistema de modulació del dolor[3,4]. Aquest dolor involucraria les fibres nervioses tipus II i III (fibres mielinitzades de petit format) les quals, estimulades en els punts d'acupuntura, determinarien la resposta analgèsica[5]. L'electroanalgèsia en aquests acupunts ha demostrat que és més eficaç que l'acupuntura tradicional o que l'estimulació directa del nervi perifèric per a la disminució del dolor[6,7]. Amb aquestes tècniques s'han descrit èxits a curt termini, de fins un 70% en pacients amb molt diferents síndromes doloroses com lumbàlgies, osteoartritis i cefalees migranyoses[8].

Figura 1: Aparell d'estimulació transcutània i electrodes

Cal tenir en compte que un veritable procediment placebo és d'importància vital per valorar un tractament físic, i el TENS no és una excepció. Els estudis que valoren l'efecte analgèsic del TENS suporten l'handicap de no tenir un TENS "placebo" vertader, cosa per la qual alguns autors es decanten per no fer una distinció tan clara entre les altes freqüències i les baixes[9]. Aquests autors han trobat que la disminució del llindar dolorós es troba més relacionat amb la intensitat del corrent aplicat (intensitats màximes 15-20 mA, però no doloroses –forts, però confortables), que amb la freqüència (2-5-80-2000 Hz).

El TENS amb els pegats col·locats en els segments metamèrics, prop de la ferida, ha estat efectiu en diferents tipus de dolor postoperatori, reduint el consum d'opioides[10]. En general la proporció de pacients que obtenen un benefici a curt i a llarg termini amb el TENS, per al dolor de tipus crònic, varia entre un 50%-80% i entre un 6% - 44%, respectivament[11]. Els resultats dels estudis són controvertits. Quan es va utilitzar aquest mètode per tractar patologies musculoesquelètiques, només un petit percentatge de pacients va obtenir beneficis duradors[12]. Altres estudis han referit el seu efecte en el dolor lumbar crònic únicament per raó del placebo[13] i altres mostren eficàcia superior al placebo en la neuropatia diabètica[14]. Davant dels coneixements i resultats actuals, sembla adequat assajar aquesta teràpia en pacients amb dolor de molts diferents tipus, tot i que preferentment mixt. Podem assajar les dues modalitats diferents, però l'aprenentatge del pacient és important i les intensitats altes també. Idealment s'hauria d'efectuar una estimulació metamèrica prop del dolor o en la zona dolorosa, i una altra a distància (acupunt) amb intensitats altes 9-12 mA i freqüència variable o en escombrat per evitar els fenòmens d'acomodació. Aquesta estimulació a distància i amb aquestes característiques, també s'ha demostrat efectiva en el dolor postoperatori, amb una reducció del 60% dels requeriments d'opioides[15].

Molts factors poden influir en els resultats, llocs d'estimulació, freqüència, intensitat, durada de l'estimulació i fins el perfil psicològic del pacient. Aquest és un instrument al qual s'atribueix, en el dolor crònic i a llarg termini, una reducció del 55% de les necessitats d'analgèsics i un descens del 69% en l'ocupació dels serveis de fisioteràpia[16]. Aquests mateixos autors també li adjudiquen altres beneficis relacionats amb la qualitat de vida i l'activitat diària, laboral o social. És doncs un instrument que pot ser útil en la Unitat del Dolor, i assajant incialment el seu ús i cedint-lo

en préstec temporal als pacients que obtenen una millora, es poden aconseguir beneficis evidents en pacients de risc.

2- Iontoforesi de fàrmacs:

Es defineix com la utilització de corrent elèctric per introduir en els teixits, generalment a través de la pell, substàncies en forma de ions terapèutics. En el transcurs del temps ha rebut diferents noms: iontoteràpia, electròlisi medicamentosa, ionització mèdica, etc. Malgrat que la pell està específicament dissenyada per no ser travessada per cap substància, aquesta via va adquirint un interès creixent per a l'administració de fàrmacs. Les mescles galèniques per a l'administració transdèrmica de fentanil, lidocaïna, hormones o nicotina, són utilitzades habitualment per a les molècules lipofíliques. La majoria de farmacopea la formen medicaments hidrofílics, sals que han de ser dissoltes i els seus ions poden travessar uns mil·límetres la pell, amb l'ajuda de l'electricitat i dipositar el fàrmac en la dermis amb els avantatges farmacocinètics i d'acció local que això comporta. Segons la intensitat del corrent i el temps que es mantingui en el circuit elèctric tancat, es poden deduir els ions que han emigrat[17]. La càrrega iònica i el pes molecular de la droga permeten calcular la dosi administrada. Aquesta dosi és sempre proporcional al flux de corrent emprat[18,19].

Els avenços tècnics en l'electrònica, la generació d'impulsos, la intensitat aplicada i els controls de seguretat, juntament amb els materials: tipus d'elèctrodes, la seva adherència, el coneixement dels fàrmacs i transportadors de molècules, l'han elevat a una tècnica clínica i experimental totalment validada per la seva predictibilitat[20,21].

En general aquests dispositius de iontoforesi (fig.2) tenen un o dos canals de tractament i controlen automàticament la dosi o el temps de tractament. La intensitat també s'ha de regular, sent inicialment de 0,2 mA/cm^2 amb un augment gradual, si es vol, fins 0,4 mA/cm^2. Els fenòmens d'impedància augmentada en la pell i les lesions que això pugui comportar, es minimitzen amb menys intensitat de corrent i més temps de tractament. Els nous elèctrodes han minimitzat molt tots aquests fenòmens en augmentar l'adherència i permetre un major volum de fàrmac. Generalment és aconsellable situar els elèctrodes fora del tòrax en els pacients portadors de marcapassos. En els portadors d'estimuladors espinals o bombes d'infusió, abans de la tècnica es poden desconnectar per tal d'evitar el risc remot d'una desprogramació.

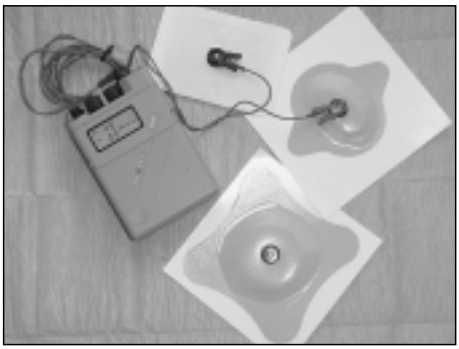


Figura 2: Aparell d'"iontoforesi" i electrodes.

La iontoforesi amb lidocaïna i adrenalina s'ha mostrat útil per a l'excisió de lesions cutànies o el drenatge d'abscessos en nens[22] i redueix el dolor de la cànula endovenosa i la injecció de propofol[23]. Això no obstant, la durada de l'anestèsia és menor quan es compara amb la inflitració[24]. En les Unitats de Dolor, per al tractament dels dolors de tipus crònic tindria un lloc en totes aquelles patologies que sensibilitzen receptors perifèrics. El seu efecte local suposa un avantatge farmacocinètic pel dipòsit del fàrmac o fàrmacs desitjats, en la dermis, evitant fenòmens de primer pas, amb concentracions més estables en la zona afectada i durant tot el tractament. El dolor ha de ser local o superficial i tributari de tractament amb els fàrmacs que escollirem. El pacient haurà de tenir la pell íntegra en aquesta zona, ha de poder desplaçar-se al centre i ha d'autoritzar el tractament amb el consentiment informat. És aconsellable efectuar les sessions de iontoforesi cada dia o com a màxim a dies alterns, i amb períodes de tractament que van de dues a tres setmanes, tot i que no hem de rebutjar altres pautes en segons quins pacients. Generalment s'ha fet servir molts fàrmacs a través de la iontoforesi, des d'antineoplàsics, antivírics o antibiòtics al liti. En el tractament del dolor són molt comuns la lidocaïna, els corticoides –dexametasona, metilprednisolona, alguns antiinflamatoris no esteroides, la guanetidina i diferents opiacis. Hi ha guies de tractament[25] i revisions recents dedicades al tractament de diferents grups de patologies que il·lustren clarament sobre la seva acceptació en les Unitats de Dolor[26,27]. Aquests autors també fan referència als dèficits en el disseny d'alguns dels estudis esmen-

tats i a la necessitat de nous treballs amb grups placebo, o comparatius de control. En general hi ha una evidència limitada de la seva efectivitat en artritis perifèriques, tendinitis, dolors neuropàtics localitzats, artritis temporomandibular, tot i que per exemple en el dolor plantar i les talàlgies, l'administració de corticosteroides mitjançant iontoforesi és superior a la seva infiltració[28]. Els resultats en la neuràlgia postherpètica amb vincristina no mostren ser superiors al placebo amb sèrum salí[29].

En resum, s'aprecien estudis clínics molt contradictoris, en una tècnica d'efectivitat provada per a l'administració de fàrmacs. Cal determinar quin fàrmac en quina patologia, ja que l'experiència en la pràctica clínica diària de la unitat del dolor és encara escassa. Aquesta és una tècnica en què la indicació ha de ser curosament escollida. El material que s'utilitza i el personal entrenat i coneixedor dels principis, en fan una opció no gaire econòmica. Això no obstant, sens dubte és una eina vàlida que ha de figurar en les Unitats de Dolor, ja que molt probablement en alguns casos pugui proporcionar períodes llargs de remissió del dolor, amb els avantatges de tota mena que suposa.

BIBLIOGRAFIA

1 White PF, Li S, Chiu JW. Electroanalgesia: Its Role in acute and chronic pain management. Anesth Analg. 2001;92:505-513

2 González –Escalada JR. La iontoforesis como técnica para la administración de fármacos. Historia y consideraciones especiales. A: González -Escalada JR. Iontoforesis Técnica de administración de fármacos. SED-Cardiva Ed. Madrid 2001:13-49

3 Chapman CR, Chen AC, Bonica JJ. Effects of intrasegmental allectrical acupunture on dental pain: evaluation by threhold estimation and sensory decision theory. Pain 1977:3;213-27

4 Kishioka S, Miyamoto Y Fukunaga Y et al. Effects of a mixture of peptidase inhibitors (amastatin, captopril and phosphoramidon) on met-enkephalin-, betaendorphin-, dynorphin-(1-13)- and electroacupunture-induced antinociception in rats. Jpn J Pharmacol 1994;66:337-45

5 Stux G.Pomeranz B . Basics of Acupuncture. Stux-Pommeranz Eds. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998

6 Saletu B, Seletu M, Brown M, et al Hypnosis and acupunture analgesia: a neurophysiological reality? Neuropsychobiology 1975;1:218-42

7 Wang J, Mao L, Han JS. Antinociceptive effects induced by electroanalgesia and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. Int J Neurosci 1992; 65:117-29

8 Ulett GA, Han SP, Han JS. Electroacupunture: mechanisms and clinical application. Biol Psychiatry 1998;44:129-38

9 Chakoour MC, Gibson SJ, Neufeld M, Khalil Z, Helme RD. Developement of an active placebo for studies of TENS treatment Progress in Pain Research and Management.Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z. Editors. IASP press Seattle 1999:987-992

10 Rooney SM, Jain S, Goldiner PL. Effect of transcutaneous nerve stimulation on the postoperative pain after thoracotomy. Anesth Analg 1983;62:1010-12

11 Lampl C, Kreczi T, Klinger D. Transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of chronic pain: predictive factors and evaluation of the method. Clin J Pain 1998; 14:134-42

12 Robinson AJ. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the control of pain in musculoeskeletal disorders. J Orthop Sports Phys Ther 1996;24:208-26

13 Deyo RA, Walsh NE, Martin DC et al. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. N Engl J Med 1990;323:1423-5

14 Kumar D, Marshall H. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. Diabetes Care 1997;20:1702-5

15 Effect of the intensity of transcutaneous acuponit electrical stimulation on the postoperative analgesic requirement. Anesth Analg 1997;85:406-13

16 Chabal C, Fishbain DA, Weaver M, Hine LW. Long term transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) use: impact on medication utilization and physical therapy costs. Clin J Pain 1998; 14:66-73

17 Tyle P. Iontophoretic devices for drug delivery. Pharm Res 1986;3:318-26

18 Gupta SK, Bernstein KJ, Noorduin H, Van Peer A, Sathyan G, Haak R. Fentanyl delivery from an electrotransport system: delivery is a function of total current, not duration of current. J Clin Pharmacol 1998 ;38:951-8

19 Singh J, Roberts MS. Trandermal delivery of drug by iontophoresis: A Review. Drug Design Deliv 1989; 4:1-12

20 Nair V, Omathanu P, Ramarao P, Panchagnula R. Transdermal ionthophoresis Part I: Basic principles and considerations. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1999;21:139-51

21 Ward L, Wright E, McMahon SB. A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain. Pain 1996;64:129-38

22 DeCou JM, Abrams RS, Hammond Jh, Lowder LR, Gauderer MW. Iontophoresis : A nededle-free, electrical system of local anesthesia delivery for pediatric surgical office procedures. J Pediatr Surg 1999;34:946-9

23 Sadler PJ, Thompson HM, Maslowski P, Liddle A, Rowbotham DJ. Iontophoretically applied lidocaine reduces pain on propofol injection. Br J Anesth 1999;82:432-4

24 Zelter L, Regalado M, Nichter LS, Barton D, Jennings S, Pitt L. Iontophoresis versus subcutaneous injection; a comparision of two mthods of local anesthesia delivery in children. Pain 1991;44:73-78

25 González –Escalada JR. La iontoforesis en la práctica clínica diaria. Protocolos de tratamiento. A: González -Escalada JR. Iontoforesis. Técnica de administración de fármacos. SED-Cardiva Ed. Madrid 2001:222-256

26 Carceller JM, Alcibar JL. Indicaciones clínicas de la iontoforesis. A: González-Escalada JR. Iontoforesis. Técnica de administración de fármacos. SED-Cardiva Ed. Madrid 2001:128-157

27 De la Calle JL. Iontoforesis en el tratamiento del dolor neuropático. A: González-Escalada JR. Iontoforesis. Técnica de administración de fármacos. SED-Cardiva Ed. Madrid 2001:190-202

28 Crawford F, Atkins D, Edwards J. Interventions for treating plantar heel pain. Cochrane Database Syst Rev 2000;(3):CD000416

29 Dowd NP, Day F, Timon D, Cunningham AJ, Brown L Ionthophoretic vincristine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, randomized, controlled trial. J Pain Symptom Manage 1999: 17:175-180

CAPÍTOL XVI

Tècniques intervencionistes en el tractament del dolor crònic: estimulació elèctrica medul·lar (SCS), teràpia amb fàrmacs per via intratecal

Dr. J. Vilaplana Birba

Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"

Dra. C. Busquets Julià

Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"

INTRODUCCIÓ:

Els pacients amb dolor crònic que no responen a les teràpies convencionals ni al "continuum" terapèutic comunament acceptat i aplicat a les modernes Unitats de Tractament del Dolor són els tributaris d'aquestes tècniques, que s'han denominat de neuromodulació, o quart esglaó terapèutic de l'OMS. Diferents factors afavoreixen l'ús creixent d'aquests sistemes, les bases fisiològiques i primers assaigs dels quals tenen avui ja entre 20 i 30 anys d'antiguitat[1,2]. L'experiència acumulada i el coneixement cada dia més ampli de la fisiopatologia de la transmissió i percepció del dolor, juntament amb la millora dels materials, equips i sistemes implantats, animen els professionals involucrats a fer-los servir. Aquests procediments ofereixen alguns beneficis potencials: reversibilitat, tècnica d'implantació relati-

vament senzilla i control dels paràmetres (estimulació, ritmes d'infusió) segons l'evolució clínica del pacient. A la pràctica clínica s'observen sovint dolors de tipus mixt (neuropàtic i nociceptiu) molt difícils de tractar, com ara els que afecten pacients intervinguts repetidament a l'esquena (*failed back surgery syndrome*, FBSS) i els pacients amb dolor d'origen vascular. D'altra banda, la utilització d'opiacis per via intraespinal a través de sistemes d'infusió implantats ha esdevingut un estàndard a l'hora de tractar el dolor crònic, tant si és d'origen oncològic com si no. Aquests sistemes són efectius tot i que no estan exempts de complicacions[3]. La utilització d'un altre tipus de fàrmacs (clonidina, anestèsics locals, baclofèn) a més d'opioides per aquesta via ha fet possibles millores en el tractament de pacients que no hi responien, o bé en pacients afectats per fenòmens d'espasticitat i distonia severs. Sigui quina sigui la tècnica que s'utilitzi, la selecció del pacient i un seguiment exquisit són vitals per als bons resultats[4,5]. En aquest capítol revisarem sumàriament els aspectes més importants en la utilització de l'estimulació elèctrica espinal o SCS (*spinal cord stimulation*) i de la utilització de fàrmacs, a través de bombes implantables, per via intratecal.

1.- Estimulació elèctrica medul·lar (SCS): Aplicada inicialment per Shealey et al[1] el 1967 com a manera de tractar el dolor, el seu desenvolupament ha estat progressiu. La laminectomia inicial per implantar-lo va donar pas a les tècniques percutànies i a la implantació definitiva dels estimuladors en la dècada dels setanta. La seva forma de funcionament es basà primàriament en els criteris de Melzack i Wall i la seva teoria de la porta d'entrada[6]. Posteriorment s'ha intentat involucrar una gran quantitat de neurotransmissors (somatostatina, neurotensina, CKK, VIP, etc.), tot i que només s'implicà la substància P en el seu mecanisme íntim d'acció[7]. Més recentment estudis en animals han palesat que l'afectació dels sistemes GABA-èrgics, i més concretament els receptors GABA B[8,9], serien els responsables de la supressió de l'alodinia que es produeix després de l'estimulació medul·lar.

Històricament la indicació més freqüent d'SCS ha estat l'FBSS. Actualment a Europa s'estima que s'aplica a més de 5000 pacients, amb una demanda de recursos creixent, en molts casos per a tota la vida.

En el nostre servei hem col·locat l'elèctrode epidural percutàniament, amb anestèsia local, control radioscòpic i estrictes mesures d'asèpsia, i en altres ocasions hem usat l'hemilaminectomia amb anestèsia general, en col·laboració amb el Servei de

Neurocirurgia. En el primer cas és imprescindible assegurar que les parestèsies abasten tota la zona dolorosa. En el segon, deixem l'elèctrode entre D8 i D11. És imprescindible en ambdós casos comprovar l'eficàcia de l'estimulació durant un període de prova que oscil·la entre 1 i 3 setmanes. Durant aquest temps s'interroga el pacient sobre les parestèsies, l'alleujament del dolor i sobre la qualitat de vida (humor, son nocturn, relació social, activitat física, etc.). La millora substancial de tots aquests paràmetres fa del pacient un candidat a l'implant definitiu del neuroestimulador. La distribució de C2, el coll, la zona lumbar i el perineu són àrees de difícil cobertura mitjançant la neuroestimulació[10]. Un cop implantat el sistema, ha de procurar-se l'estimulació òptima amb el nivell més baix de voltatge per assegurar una més llarga duració del generador.

La millora del "hardware" facilità avanços molt importants, amb el pas dels sistemes unipolars als multipolars (quatre pols) (fig. 1), demostrant-se una menor taxa de complicacions i més llarga duració de l'implant[11]. Nosaltres els hem fet servir tots dos, i actualment col·loquem el model ITREL III" de Medtronic" juntament amb els que posseeixen elèctrodes octopolars o sistemes d'estimulació dual (Synergy") amb dos elèctrodes quatripolars, que semblen oferir millors possibilitats per a una correcta estimulació de la zona lumbar. A la figura 2 es mostra el material complet de programació i el generador.

Després de més de 20 anys d'experiència, l'alleujament del dolor amb aquests sistemes varia del 40 al 80% segons els autors[11,12,13], tanmateix generalment, i segons la selecció dels pacients, la seva eficàcia s'estima al voltant d'un 60%. D'altra banda, l'únic estudi prospectiu i randomitzat realitzat fins ara li atorga una eficàcia superior a la reintervenció[14]. Els nostres resultats són semblants als d'altres autors, amb un percentatge de bons resultats del 50%, clarament superior al placebo, malgrat que es tracta d'un estudi retrospectiu (estudi classe A) sense grup control.

Les complicacions més freqüents són el desplaçament de l'elèctrode o electromecàniques amb pèrdua de l'eficàcia, i la infecció i els decúbits al llarg del sistema, cosa que obliga a reintervencions per aprofundir-lo o reimplantar-lo. Hi ha pocs estudis que detallin clarament les complicacions, i no fan cap distinció entre els sistemes implantats (antics/nous). Aquestes complicacions, malgrat ser essencialment menors, s'observen en una mesura del 42% dels pacients[12].

Existeixen diferents estudis sobre la relació cost-benefici d'aquest tractament comparat amb els més convencionals (reintervenció-fixació pedicular o tractament farmacològic conservador). Si bé la gran majoria estan patrocinats per les cases comercials involucrades, el més recent i extens d'ells[15] determina un temps mitjà global de recuperació del cost d'entre 2,1 i 5,5 anys en els pacients en què la teràpia és clínicament eficaç. La utilització en pacients amb isquèmia miocardíaca i angina persistent és objecte de controvèrsia. Segons els resultats d'un estudi retrospectiu i multicèntric, el pronòstic final d'aquests pacients no empitjora amb la utilització de la neuroestimulació i millora l'estat funcional de 3,5 a 2,1 classificat segons la NYHA[16]. Evidentment calen més estudis, no només de cost-eficàcia sinó també d'eficàcia, que haurien de ser randomitzats, amb un temps de seguiment igual per als pacients comparats i efectuat per un observador independent. La descripció acurada dels pacients i una valoració múltiple de tots els aspectes implicats (dolor lumbar, d'extremitats, activitat física, medicació actual, estat laboral, qualitat de vida, etc.) han de ser factors inclosos en el seguiment.

2.- Teràpia amb fàrmacs per via intratecal: La infusió intraespinal crònica de morfina fou introduïda inicialment el 1981[17], poc després de la demostració de l'existència de receptors opioides a la medul·la espinal. Ràpidament es desenvoluparen sistemes implantables per a l'administració contínua durant llargs períodes. Inicialment reservada als pacients amb dolor d'origen oncològic[18], gradualment es veié que pacients amb dolor d'origen no oncològic podien obtenir un gran benefici amb aquest tipus de teràpia. L'administració d'opioides per via intraespinal produeix una intensa analgèsia sense interferir en les funcions motores o sensorials del pacient, cosa que la fa indicada per a aquells pacients en què l'administració oral d'opioides no és eficaç o implica greus efectes secundaris, així com en aquells pacients en què l'SCS ha fallat. Els pacients que mostraren una reducció del 50% de la intensitat del dolor amb opioides per via sistèmica serien inicialment els millors candidats[3]. D'altra banda, el dolor de característiques neuropàtiques, molt sovint amb una pobra resposta al tractament farmacològic fins i tot amb opioides per via oral, presenta una bona resposta als opioides per via intratecal[19]. La possibilitat d'afegir a la morfina altres fàrmacs amb una provada capacitat terapèutica contra el dolor o l'espasticitat, com els anestèsics locals, la clonidina o el baclofèn, ha obert

durant l'última dècada noves perspectives per al tractament del dolor crònic no maligne. El baclofèn intratecal ha resultat útil per reduir l'espasticitat i millorar la qualitat de vida en pacients amb paràlisi cerebral, reduint també les cures necessàries i la càrrega de treball que molts d'aquests pacients requereixen[20]. Tot i que s'utilitza amb bons resultats, no queda clara la seva utilitat en pacients amb esclerosi múltiple, lesió medul·lar traumàtica o lesió cerebral isquèmica o traumàtica.

Actualment hom reconeix que els factors psicològics juguen un rol molt especial en la patogènesi del dolor lumbar crònic. Així doncs, és absolutament indispensable una acurada avaluació psicològica abans de procedir a aquest tipus de teràpia. Els criteris de selecció d'aquests pacients poden superposar-se als descrits per a l'SCS. També aquí una acurada selecció i avaluació multidisciplinària dels pacients ens proporcionarà millors resultats. Ja que l'eficàcia analgèsica dels opioides intratecals no es pot predir, cal un període de prova previ a la implantació definitiva. Existeixen en la literatura diferents formes d'efectuar aquesta prova terapèutica: per via epidural, intratecal en bols o en infusió contínua. Nosaltres efectuem la titulació mitjançant infusió contínua i increment progressiu de les dosis durant un període d'1-2 setmanes. Altres autors allarguen aquest període a 3-4 setmanes enviant el pacient a casa, amb la finalitat d'evitar al màxim l'efecte placebo. S'han descrit objeccions a la prova per via epidural degut als possibles fenòmens de fibrosi o adherències, tot i que d'altra banda hi ha estudis que confirmen la via epidural com una opció valida i alternativa per al control d'aquests pacients[21]. Un cop implantat el sistema, si l'analgèsia és insuficient, hi ha un ràpid increment de la dosi necessària o els efectes secundaris són molt importants, pot valorar-se la possibilitat d'associar-hi altres fàrmacs, com els anestèsics locals o la clonidina. Tanmateix, la seguretat i l'eficàcia a llarg termini d'aquestes drogues requereix més estudis[22].

L'eficàcia d'aquests sistemes pot considerar-se molt alta, oscil·lant segons els estudis entre el 70 i el 90% aproximadament de pacients tractats amb resultats bons o excel·lents[23,24].

Les complicacions relacionades amb aquesta teràpia poden ser degudes a la pròpia tècnica o a les drogues emprades. Amb la tècnica es descriu l'hematoma en la zona de l'implant, així com la infecció generalment superficial o de la ferida quirúrgica. Es descriu també la necrosi del greix subcutani amb inflamació de la zona de la bomba. La fuga d'LCR, a la zona lumbar o amb l'a-

parició d'un seroma/higroma a la butxaca de la bomba, són també freqüents. Una faixa postoperatòria i un repòs relatiu poden obviar aquests inconvenients. Les infeccions intratecals són molt rares. Existeixen també complicacions relacionades amb el funcionament del sistema mateix per trencament, recolzament, desconnexió o obstrucció del catèter, o mal funcionament de la bomba. S'han dissenyat tipus molt diferents de bombes. Nosaltres utilitzem indistintament la Isomed“ de flux fix (Fig. 3) o el model SynchroMed“, controlat per microprocessador mitjançant telemetria i de flux regulable.

Les complicacions relacionades amb les drogues administrades, generalment morfina, inclouen en ordre de freqüència constipació, alteracions de la micció, basques, mareigs o sensació d'inestabilitat i vòmits. Tot això desapareix progressivament amb medicació apropiada i després d'un període de 6-12 mesos. El descens de la potència sexual i de la libido, així com l'amenorrea, afecta un 2-8% dels pacients[23]. L'edema i la sudació excessiva també es troben entre els possibles efectes secundaris de la morfina intratecal. D'altra banda, no s'ha de menysprear l'efecte que a llarg termini produeix aquesta teràpia en l'equilibri hormonal dels pacients. Ha de valorar-se molt curosament el risc d'un hipogonadisme hipogonadotròpic, dèficit de l'hormona del creixement, hipocorticisme d'origen central i hipoaldosteronisme hiporenínic, tot i que és probable que aquestes anomalies desapareguin un cop finalitzat el tractament. L'increment de les dosis d'opiodes intratecals indica el desenvolupament de tolerància, però això no limita la capacitat del pacient per obtenir una adequada analgèsia [25]. Altres estudis indiquen que els augments es produeixen generalment durant el primer any, estabilitzant-se posteriorment[23]. Hom ha descrit granulomes intratecals a la punta del catèter, amb un quadre de compressió medul·lar, en pacients tractats amb altes dosis de morfina (>25 mg/d) i portadors de catèters subaracnoïdals toràcics[26].

Els escassos anàlisis de cost-benefici efectuats[27,28], si bé han estat majoritàriament patrocinats per la casa comercial corresponent, coincideixen en indicar un període de 22 mesos aproximadament com termini per recuperar el cost econòmic. Aquests mateixos autors coincideixen en indicar la necessitat d'efectuar nous estudis.

Actualment, hi ha un acord generalitzat sobre la capacitat que els opioides per via intraespinal posseeixen per tractar aquells pacients afectats per dolor crònic d'alta intensitat que no han

respost a les teràpies més conservadores. Una més gran experiència clínica clarificarà els riscos que a curt i a llarg termini trobem en aquests pacients.

Conclusions

La utilització de aquestes tècniques mínimament invasives en aquests pacients amb dolors summament complexos i de llarga evolució pot suposar millores evidents en la qualitat de la seva vida global. Els pacients amb cirurgia fallida d'esquena (FBSS) són el grup en què més àmpliament s'han utilitzat aquests sistemes, per les característiques del dolor que pateixen i la tipologia del pacient afectat per aquesta síndrome, considerada en alguns medis com una autèntica epidèmia[29]. L'elevat cost inicial és compensat a llarg termini si la selecció dels pacients ha estat l'adequada, i si el seguiment de les complicacions s'efectua a través d'equips entrenats i amb l'adequada experiència. L'ús d'aquests sistemes no pot, d'altra banda, demorar-se excessivament si volem obtenir totes les potencialitats i beneficis que se'n deriven. Els avanços constants que en la investigació sobre el dolor es produeixen ens alerten de les alteracions de tota mena que s'esdevenen amb la cronificació de les síndromes doloroses. Per això, l'ús assenyat d'aquestes tècniques ha d'anar acompanyat de més estudis que demostrin clarament en quin grup o grups de pacients poden ser més útils.

Figura 1: Detall terminació Electrode quatripolar per SCS

Figura 2: Components del sistema de SCS, Cònsola de programació per telematria, Comandament del pacient i generador

Figura 3: Bomba de fluix contínu, *Isomed*

BIBLIOGRAFIA

1. Shealey CN, Mortimer JT, Reswick JB, Electrical inhibition of pain by stimulation of dorsal column: premiminary clinical report. Anesth Analg 1967;46:489-491
2. Yaksh TL, Rudy TA. Studies on direct spinal action of narcotics in the produccion of analgesia in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1977;202:411-428
3. Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: A retrospetive, Multicenter Study. J Pain Symptom Manage 1996;11:71-80
4. De la Porte C, Van de Kelft E. Spinal cord stimulation in failed back surgery syndorme. Pain 1993;52:55-61
5. Krames ES. Intrathecal infusional therapies for intractable pain: Patient management guidelines. J Pain Symptom Manage 1993;8:36-46
6. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A new Theory. Science 1965;150:971-979
7. Stanton Hicks M, Salamon J. Stimulation of the central and peripheral nervous system for the control of pain. J Clin Neurophysiol 1997;14:46-62
8. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderoth B. Release of GABA in the dorsl horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. Neurosurgery 1996;39:367-375
9. Cui JG, Linderoth B, Meyerson BA. Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. Pain 1996;66:287-295
10. Barolat G, Massaro F, Jiping HE, Zeme S, Ketcik B. Mapping of sensory responses to epidural stimulation of de intrspinal structures in man. J Neurosurg 1993;78:233-239
11. Kumar K, Toth C, Nath RK, Laing P. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain-Some predictors of success. A 15 year experience. Surg Neurol 1998;50:110-121
12. Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: A systematic literature synthesis. Neurosurgery 1995;37:1088-1096
13. North RB, Ewend MG, Lawton MT, Kidd DH, Piantadosi S. Failed Back Surgery Syndrome: 5 year follow-up after spinal cord stimulator implantation. Neurosurgery 1991;28:692-699
14. North RB, Kidd DH, Lee MS, Piantadosi S. A prospective, Randomized study of spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: Initial results. Stereotact Funct Neurosurg 1994;62:267-272
15. Bell GK, Kidd DH, North RB. Cost-effectiveness Analysis of spinal cord stimulation in treatment of failed back surgery syndrome . Journal of Pain and Symptom Management 1997;13:286-295
16. Ten vaarwerk IA, Jessurun GA Dejongste MJ, et al. Clinical Outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The working Group on Neurocardiology. Heart 1999;82:82-88
17. Yaksh TL. Spinal opiate anesthesia: Characteristics and principles of action. Pain 1981;11:293-346

18. Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M et Al. Relief of continuous chronic pain by intraspinal narcotics infusion via an implanted reservoir. JAMA 1983;250:2336-2339
19. Reig E. Sistemas de infusión continua intratecal en el tratamiento del dolor crónico y rebelde. Rev Soc Esp Dolor 1994;2:87-88
20. Stempien L, Tsai T. Intrathecal baclofen pump use for spasticity: a clinical survey. Am J Phys Med Rehabil 2000;79:536-541
21. Aldrete JA. Extended epidural catheter infusions with analgesics for patients with noncancer pain at their homes. Reg Anesth 1997;22:35-42
22. Gybels J, Erdine S, Maeyaert J et Al. Neumodulation of Pain. A consensus statement prepared in Brussels 16-18 January 1998 by the following Task Force of the Eurpean Federation of IASPChapters (EFIC). European Journal of Pain 1998;2:203-209
23. Winkelmüller M, Winkelmüller W. Long term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalihgnant etiology. J Neurosurg 1996 ;85:458-467
24. Paice JA, Winkelmüller W, Burchiel K, Racz GB, Prager JP. Clinical Realities and economic considerations: Efficacy of intrathecal pain therapy. J Pain Symptom Manage 1997;14S:14-26
25. Sallerin Caute B, Lazorthes Y, Deguine O et Al. Does Intrathecal morphine in the treatmen of cancer pain induce the development of tolerance?. Neurosurgery 1998;42:44-50
26. Cabbell KL, Taren JA, Sagher O. Spinal Cord compression by catheter granulomas in high-dose intrathecal morphine therapy: case report. Neurosurgery 1998;42:1176-1180
27. Lissovoy G, Brown RE, Halpern M, Hassenbusch SJ, Ross E. Cost-Effectiveness of long-term intrathecal morphine therapy for pain associated with failed back surgery syndrome. Clin Therap 1997;19:96-112
28. Hassenbusch SJ, Paice JA, Patt RB, Bedder MD, Bell GK. Clinical realities and economic considerations: Economics of intrathecal therapy. J Pain Simptom Manage 1997;14S:36-48
29. Busquets C, Vilaplana J. Tratamiento del dolor de espalda por cirugía fallida. Neuromodulación. Rev Soc Esp Dol 2001;8:107-113

CAPÍTOL XVII

Lesions per radiofreqüència en el tractament del dolor crònic. Dolor raquidi

Dr. R. Ruiz López
Clínica del Dolor de Barcelona

INTRODUCCIÓ

El dolor crònic és un problema rellevant en la pràctica mèdica habitual, amb un impacte socioeconòmic importantíssim, a més del sofriment individual i les seves conseqüències psicosocials. La majoria de pacients amb dolor crònic pateixen dolor originat a la columna vertebral i estructures adjacents, sent aquest tipus de dolor una de les causes més freqüents de discapacitat [1,2,3].

Al voltant del 70-80% de la població adulta experimenta dolor agut lumbar o cervical en algun moment de la seva vida i, tot i que en la majoria de casos es resol espontàniament, hi ha un percentatge de pacients entre el 8% i el 12% en què el dolor es cronifica. En aquest cas, els factors socials i psicològics tenen una paper destacat en la complexitat de la síndrome dolorosa [2,4].

Quan hi ha una correlació clara entre una lesió específica i els símptomes del pacient, la causa del dolor se centrarà en el tractament del dolor espinal. En aquells casos en què no es pugui establir aquesta relació, la teràpia ha de ser simptomàtica i amb procediments conservadors no invasius com ara la medicació, la teràpia física i manual i l'estimulació elèctrica transcutània. Si hi ha fracàs en aquests procediments cal valorar les tècniques intervencionistes d'alleujament del dolor, entre les quals la lesió per radiofreqüència (RF) ocupa una posició destacada en l'algoritme terapèutic del dolor crònic d'origen espinal.

MECANISMES DEL DOLOR D'ORIGEN ESPINAL

La complexitat del dolor espinal, el seu origen divers en les diferents estructures que conformen l'eix raquidi, i les característiques anatòmiques pròpies de cada nivell, fan que els seu estudi i tractamnent requereixin un abordatge integral de cada condició patològica, tenint en compte els factors associats que poden cronificar el dolor.

Les classificacions del dolor d'origen espinal assumeixen, doncs, tant l'estructura implicada com les característiques del dolor en relació amb la seva patofisiologia.

A- Classificació en relació amb l'origen del dolor.
  1- Dolor espinal mecànic
    - Articulacions zigoapofisàries.
    - Dolor discogènic.
  2- Dolor radicular.
    - Prolapse discal.
    - Estenosi raquídia.
    - Fibrosi postquirúrgica.
  3- Dolor secundari.
    - Dolor muscular.
    - Dolor simpàtic.
  4- Implicació de factors psicosocials.

B- Classificació en relació amb el tipus de dolor.
    - Dolor per excés de nocicepció.
    - Dolor neuropàtic.
    - Dolor mantingut pel simpàtic.
    - Dolor central.

DOLOR CRÒNIC D'ORIGEN DISCAL, ZIGOAPOFISARI I SACROILÍAC.

La dificultat terapèutica del dolor crònic raquidi obliga a l'estudi de l'anatomia i la patoanatomia dels components de la columna vertebral que estan comunament involucrats en la gènesi i la perpetuació del dolor crònic espinal.

---

* Actualment no s'accepta el terme "dolor psicogen". Aquesta terminologia suggereix una diferència estricta entre els termes "somàtic" i "psicogen". En termes generals s'assumeix que el dolor crònic ha d'ésser descrit com un fenomen multidimensional (5).

La columna vertebral té nombrosos generadors potencials de dolor. Algunes àrees que s'han identificat per disecció neuroanatòmica són l'anulus fibrosus del disc, el lligament longitudinal posterior, algunes porcions de l'envoltori dural, les articulacions zigoapofisàries i les seves càpsules, les arrels nervioses espinals i els ganglis de l'arrel dorsal, l'articulació sacroilíaca i la seva càpsula i la musculatura associada. S'han desenvolupat algunes tècniques RF específiques per al tractament del dolor que té origen en l'anulus fibrosus, articulacions zigoapofisàries, arrels nervioses i articulació sacroilíaca. Fins ara no s'han descrit tècniques de RF específiques per al tractament del dolor d'origen dural, lligamentós o en punts trigger o pelicà.

ESTRUCTURA DEL DISC INTERVERTEBRAL

El disc intervertebral (DI) consta de dos components bàsics: un nucli polpós central i un anell --anulus fibrosus-- que l'envolta. No hi ha un límit clar entre el nucli i l'anell en el disc.

Un tercer component del DI són les làmines de cartílag que cobreixen les superfícies superior i inferior de cada disc, anomenades làmines vertebrals, i que es consideren un component del disc intervertebral.

1. EL NUCLI POLPÓS (NP)

En l'adult sa l'NP és una massa semilíquida de material mucoide. Embriològicament l'NP és un romanent de la notocorda. Biomecànicament, la naturalesa fluïda de l'NP li permet deformar-se davant la pressió, tot i que com a fluid el seu volum no es pot reduir. Si és sotmès a pressió des de qualsevol direcció, l'NP intentarà deformar-se i transmetrà la pressió aplicada en totes les direccions.

2. ANULUS FIBROSUS (AF)

L'AF consisteix en fibres de col·lagen disposades en un patró altament ordenat. Les fibres de col·lagen estan disposades en capes d'entre 10 i 20 feixos, anomenats "lamellae" disposats en anells concèntrics que envolten l'NP, sent més gruixuts cap al centre del disc i en les porcions anterior i lateral de l'anulus.

3. LÀMINES VERTEBRALS (LV)

Cada làmina vertebral és una capa de cartílag d'entre 0,6 – 1 mm de gruix que cobreix l'àrea del cos vertebral circumscrita per l'apòfisi anular. Les dues LV de cada disc cobreixen l'NP per complet tot i que perifèricament no acostumen a cobrir del tot

l'AF. Histològicament, l'LV és formada de cartílag hialí i fibrocartílag. El cartílag hialí està en contacte amb el cos vertebral i és més evident en el disc del nadó. El fibrocartílag està en contacte amb l'NP i predomina en el disc adult, sent l'LV adulta virtualment fibrocartílag. El fibrocartílag és format per la inserció de fibres de col·lagen de l'AF en el cos vertebral [6].

En l'apòfisi anular del cos vertebral, on l'LV és deficient, les fibres de col·lagen de les lamellae més superficials de l'anulus s'insereixen directament en l'os del cos vertebral [7].

DOLOR DISCOGÈNIC

El disc intervertebral pot ser una font de dolor. Inman i Saunders [8] el 1947 van mostrar com els discs reben innervació, sent per tant potencialment dolorosos. Tanmateix, fins la darrera dècada [9] aquest concepte fou deixat de banda, cosa que comportà confusió i errors diagnòstics sobre el dolor discogènic. Actualment no és objectable sobre la base anatòmica que el disc pugui ser una font de dolor [9,10,11,12,13,14].

Les dades sobre la patologia del disc són incompletes i circumstancials tot i que la reproducció experimental de dolor no es correlaciona amb la degeneració del disc sinó amb el seu grau de fissures [15,16].

D'acord amb la intensitat en què les fissures penetren en l'anulus, han estat definits tres graus [17]. El terme "disrupció discal interna" significa que l'arquitectura interna del disc està trencada, mentre que la superfície externa roman normal, sense protusió o herniació. Patològicament es caracteritza per degradació de la matriu de l'NP i la presència de fissures radials que arriben al terç extern de l'AF [9,18]. Aquesta condició no es pot diagnosticar clínicament tot i que és demostrable per estimulació discal i TAC postdiscografia.

Hi ha una forta correlació entre reproducció del dolor i la presència de fissures de grau 3 [15], correlació que podem definir com a paradigmàtica en el camp del dolor lumbar.

La disrupció discal interna pot ser dolorosa per la nocicepció enzimàtica i els productes metabòlics implicats en el procés degeneratiu del disc, així com per l'activació mecànica dels nociceptors de l'AF.

Alguns estudis clínics han demostrat que entre els pacients amb dolor lumbar crònic, la prevalença de disrupció discal interna és com a mínim del 39%. Això vol dir que la disrupció discal interna és la causa més freqüent de dolor lumbar crònic objectivament demostrable [19].

Finalment, cal esmentar que les condicions doloroses que han generat més dedicació clínica en el dolor espinal, el dolor muscular i els punts gallet, s'associen amb la menor evidència científica, ja que hi ha un gran buit de dades científiques sobre els mecanismes de dolor en aquestes condicions i no s'han establert mitjans reproduïbles de diagnòstic. Ben al contrari, els diagnòstics menys freqüents --dolor d'articulació sacroilíaca, dolor d'articulacions zigoapofisàries i disrupció discal interna-- són les que reuneixen més quantitat d'informació científica [20]. Les dades de prevalença indiquen que aquestes condicions són molt comunes sumant col·lectivament més del 60% dels pacients amb dolor crònic lumbar.

ARTICULACIONS ZIGOAPOFISÀRIES

Les articulacions zigoapofisàries (AZ) estan innervades per la branca medial de la branca dorsal [12, 21]. El 1933 Ghormley va encunyar el terme "síndrome facetària" i durant les darreres dues dècades l'entitat ha adquirit molta importància clínica. Els criteris estàndard per realitzar el diagnòstic de síndrome de la faceta inclouen l'anestèsia d'una o més AZ, tot i que l'elevada taxa de resultats falsos positius ha invalidat el test.

En dos estudis [22, 23], la prevalença del dolor d'AZ va assolir entre el 15% en una mostra de treballadors lesionats dels EEUU, i el 40% en una població de pacients ancians d'Austràlia reclutats en una consulta de reumatologia, amb uns límits de confiança del 10-20% i 27-53% respectivament.

Així doncs, el dolor d'AZ es produeix entre pacients amb dolor lumbar crònic i és molt comú, constituint un trastorn independent ja que rarament té lloc associat amb el dolor discogènic o el dolor d'articulació sacroilíaca [24].

Estudis postmortem[25] i enquestes radiològiques[26] han demostrat que les AZ lumbars estan afectades molt sovint d'osteoartrosi. Malgrat que s'ha afirmat que l'artritis zigoapofisària és generalment secundària a degeneració discal o espondilosi, pot ser una entitat totalment independent en prop del 20% dels casos [25]. S'han referit dades controvertides sobre el valor del TAC amb finalitats diagnòstiques de la malaltia, suggerint que per establir el diagnòstic d'artropatia zigoapofisària dolorosa cal que es faci sobre la base de la radiologia simple.

ARTICULACIÓ SACROILÍACA

L'articulació sacroilíaca (AS) està innervada per branques de les branques dorsals L4 – L5, S1 i S2 que es dirigeixen als lliga-

ments sacroilíac posterior i sacroilíac interossi [27]. Actualment, l'articulació sacroilíaca rep branques del nervi obturador, el tronc lumbosacre i el nervi gluti superior [28], tot i que hi ha controvèrsia sobre si la innervació procedeix de les zones dorsal i ventral o és exclusivament posterior.

L'articulació pot ser una font de dolor lumbar amb patró de referència variable cap al membre inferior [29]. Estudis rigorosos han demostrat que el dolor d'AS pot diagnosticar-se emprant injeccions intraarticulars d'anestèsic local. En pacients amb dolor lumbar crònic, la prevalença de dolor AS és al voltant del 15% [24,30]. Es desconeix la patologia del dolor tot i que algunes vegades es pot apreciar patologia de la càpsula ventral [24]. Tot i que el dolor d'AS és comú en pacients amb dolor lumbar crònic, només es pot diagnosticar mitjançant l'ús del blocatge de l'articulació amb anestèsics locals [20].

LESIONS PER RADIOFREQÜÈNCIA (RF) EN TERÀPIA DEL DOLOR CRÒNIC D'ORIGEN ESPINAL

Després dels intents inicials de Harvey Cushing al voltant del 1929, en què va fer servir la radiofreqüència en l'electrocirurgia, la investigació va conèixer un impuls cap al 1950 i en les tres dècades següents es va perfeccionar la tècnica amb l'objectiu de millorar el control de la zona lesionada. Així mateix, el desenvolupament d'elèctrodes amb funcions múltiples ha estat determinant per poder monitoritzar el procediment i millorar la seguretat.

Tot i que durant les passades dècades s'han fet servir nombroses tècniques neurodestructives amb aplicacions selectives en el sistema nerviós central o perifèric, les tècniques de radiofreqüència són les més eficaces i d'ús més estès. Els seus avantatges sobre altres tècniques neurodestructives els podem enumerar així:

- La lesió es pot controlar.
- La temperatura de l'elèctrode es pot controlar.
- La situació de l'elèctrode es verifica mitjançant test d'estimulació i registre de la impedància.
- La majoria de les tècniques solament requereixen sedació o anestèsia local.
- Curt període de reanimació després del procediment.
- Baixa incidència de morbilitat i mortalitat.
- Es pot repetir la lesió en el cas de regeneració neural.

APLICACIONS CLÍNIQUES DE LA RF

Les tècniques de lesió percutània mitjançant un corrent per al tractament del dolor crònic es fan servir en la clínica des que, el 1931, Kirschner va introduir per primera vegada la coagulació del gangli de Gasser en pacients amb neuràlgia del trigemin. El 1960, Mundinger i cols. van anticipar que l'ús del control tèrmic de l'elèctrode era d'una importància cabdal, i Sweet i Wepsic van descriure, el 1974, una tècnica més avançada per a l'electrotermocoagulació del gangli de Gasser mitjançant la qual, preservant la propiocepció i la funció motora, era possible alleujar el dolor del nervi trigemin.

Shealey, el 1975, va introduir la primera aplicació clínica de la lesió per RF en el tractament del dolor espinal [31]. Aquest autor, juntament amb Uematsu [32], van establir la tècnica com una alternativa a la rizotomia oberta i van postular-ne l'ús selectiu en la lesió de les fibres conductores de la sensació dolorosa preservant la funció de les fibres gruixudes sensorials i motores. Posteriorment, Sluïjter i Metha [33] van millorar la tècnica original en dissenyar un elèctrode de petit diàmetre per monitoritzar la temperatura el qual, juntament amb el perfeccionament dels intensificadors d'imatge i el disseny de diferents tipus d'elèctrodes, han ampliat les seves aplicacions en el tractament del dolor crònic així com ha donat lloc al desenvolupament de procediments sofisticats.

CARACTERÍSTIQUES DE L' EQUIP DE RF.

Els equips moderns han de reunir les següents funcions [5]:

1) Monitoratge continu de la impedància.
2) Estimulador neural.
3) Monitoratge del corrent, voltatge i wattatge durant el procediment RF.
4) Monitoratge de la temperatura.

PRINCIPIS DE L'ELECTROCOAGULACIÓ PER RF

El principi bàsic consisteix en què, si s'aplica una font generadora d'electricitat a un elèctrode aïllat l'extrem distal del qual no està aïllat, i se situa en el teixit nerviós, la impedància elèctrica del teixit circumdant permet un flux des de la font generadora fins al mateix teixit [4]. El voltatge del generador s'estableix entre l'elèctrode (actiu) i la placa-terra (dispersiu) col·locada en

el braç o la cama del pacient. Els teixits corporals completen el circuit i el corrent RF flueix a través del teixit originant un camp elèctric. Aquest camp elèctric crea una força elèctrica en els ions dels electròlits tissulars que entren en moviment ràpid. La dispersió friccional del corrent iònic entre el fluid origina escalfament tissular. El calor per RF es genera en el teixit i això fa que escalfi la punta de l'elèctrode i no al contrari [5]. En aquest moment, la temperatura de la punta de l'elèctrode és igual a la zona més hipertèrmica del teixit. Com que el corrent flueix des de la punta de l'elèctrode al teixit, la zona més calenta de la lesió es troba allà on es produeix la major densitat de corrent, és a dir en el teixit més adjacent a la punta de l'elèctrode [4].

D'aquesta manera podem controlar les dimensions de la lesió per coagulació tèrmica ja que les dimensions de la lesió depenen de la temperatura de la zona lesionada i la punta de les cànules modernes estan equipades amb elèctrodes que mesuren la temperatura amb precisió. Alberts i cols [34] el 1972 van trobar que, per evitar respostes indesitjables, s'han de fer servir freqüències superiors a 250 quilocicles i entorn a 500 quilocicles per segon, ja que s'obtenen lesions més uniformes i més ben circumscrites. Tot i que el corrent directe o el corrent altern de baixa freqüència són fàcils de generar, no faciliten un bon control de les dimensions de la lesió i els efectes de l'estimulació són dolorosos en el lloc de la lesió, cosa per la qual no es fan servir. Atès que les altes freqüències entre 300 i 500 khz es feien servir també en els radiotransmissors, el corrent fou anomenat radiofreqüència (RF). El primer generador per RF comercialitzat va sortir al mercat a final dels anys 50 de la mà de S. Aranow i B.J. Cosman.

L'equilibri tèrmic s'aconsegueix aproximadament als 60 seg., variant en les zones tissulars molt vascularitzades. En aquest cas es necessita més temps per obtenir equilibri tèrmic, ja que els vasos sanguinis tendeixen a desestabilitzar aquest equilibri. El mètode més adequat per a controlar el format de la lesió és mantenir una temperatura constant de la punta de l'elèctrode durant un període d'1 a 2 minuts. De vegades s'empren lesions menys duradores amb temperatures més grans, tal com passa en el cas de la cordotomia percutània per RF.

El format de la lesió també depèn del diàmetre de l'elèctrode i de la longitud de la punta de l'elèctrode no aïllada (punta activa). El 1984 Cosman i cols [4] van determinar per primera vegada que amb la punta activa a 75º C, les dimensions de la lesió s'in-

crementen solament al voltant del 20% després d'un temps de lesió de 30 seg. A partir dels 60 seg el format de la lesió no s'incrementa.

Segons els treballs experimentals de Bogduk i cols[35], les lesions RF no s'estenen distalment de l'elèctrode, sinó radialment entorn a la punta activa en forma d'un esferoide oblong amb un radi màxim efectiu de 2mm, fent servir un elèctrode de 21 G amb punta activa de 3 mm (Taula 1). Altres autors[36,37] conclouen que fent servir diferents temps de lesió amb temperatura idèntica, no hi ha increment significatiu de la lesió després de 20 seg.

Encara hi ha controvèrsia sobre els efectes del corrent-RF sobre les fibres nervioses. Alguns estudis han suggerit la possibilitat que el calor pot modificar la funció del nervi, de manera que les fibres no funcionals veuen interrompuda la transmissió nociceptiva, mentre que altres funcions neurals romanen intactes[38]. Altres estudis[39,40,41.42] indiquen, tanmateix, que el corrent RF aplicat a un nervi perifèric interromp les fibres nervioses petites així com les de major format. Encara són necessaris estudis experimentals que reprodueixin les condicions en què les lesions per RF són aplicades actualment en la pràctica clínica.

CAMPS ELECTROMAGNÈTICS

Recentment s'han expressat dubtes sobre si únicament la calor és el factor decisiu que origina la lesió RF, ja que durant la lesió no és solament la calor l'únic esdeveniment. El teixit circumdant també queda exposat a un camp electromagnètic (CEM). Aquests camps posseeixen efectes fisiològics notables, particularment sobre la membrana cel·lular. Això ha comportat la investigació dels anomenats "procediments RF isotèrmics" (41,42). Teòricament un CEM es pot aplicar de tres maneres sense generar calor:

- El circuit es trenca per desconnexió de la placa-terra. Això crea un CEM sense que es produeixi calor ja que no hi ha flux de corrent.
- Realitzant una lesió RF amb temperatura de 42º C.
- Aplicant RF pulsàtil amb un cicle actiu durant el qual s'aplica un CEM amb generació de calor i amb una fase silent, per tal de permetre que el calor s'elimini. Els estudis sobre models informatitzats indiquen que el cicle actiu no hauria d'excedir de 20mseg/seg per mantenir la punta activa a una

temperatura de 42ºC. La comparació dels resultats mostra que la RF pulsàtil és el mètode més efectiu, sent necessari disposar d'un generador de lesió especial (Radionics 3C plus). El procediment presenta les següents característiques:

- Diferentment de la lesió per calor que augmenta amb el temps d'aplicació, l'extensió del CEM és constant.
- La lesió per calor és neurodestructiva, la lesió CEM no ho és, fins i tot no s'ha observat dèficit sensorial transitori.
- La vascularització entorn de l'elèctrode disminueix l'extensió de l'efecte per calor. En el procediment amb CEM la vascularització incrementa l'eficàcia ja que es pot utilitzar una sortida major del generador sense incrementar la temperatura per damunt de 42º C.

Aquest mètode ofereix alguns avantatges:

- No és destructiu i, per tant, es pot fer servir en condicions de dolor neuropàtic o en estructures diana o no es pot emprar la RF convencional, com en el gangli de l'arrel dorsal C8.
- El malestar postlesió és menor que amb la RF convencional.
- CEM RF no presenta com a complicació dèficit sensorial permanent, tot i que sigui infreqüent amb la RF convencional.

El CEM-RF ofereix també alguns desavantatges:

- CEM-RF no és útil com a tècnica per produir dèficit sensorial, com és el cas de la neuràlgia del trigemin.
- CEM-RF no és útil com a tècnica que busqui efectes a distància de l'elèctrode, ja que la calor difon mentre que el CEM-RF no ho fa; per exemple: el disc intervertebral.
- El mètode encara necessita validació a través d'estudis amb doble cec.

ALGORITME TERAPÈUTIC DEL DOLOR CRÒNIC ESPINAL

El tractament del dolor crònic d'origen espinal ha estat des de fa molt basat en l'especulació i la manca d'informació científica, generalment sobre bases teòriques i exemptes de coneixement derivat de l'experimentació.

Estudis recents han milllorat el coneixement anatòmic donant lloc a l'avenç en la comprensió de les condicions patològiques i el seu tractament integral. Aquests estudis, realitzats en doble cec

controlats, mostren que les tres fonts més importants de dolor lumbar crònic són el disc (40%), les facetes (15%) i les articulacions sacroilíaques (15%), /14,16,19,22,23,30).

Actualment es pot establir el següent algoritme terapèutic per al tractament del dolor crònic d'origen espinal:

- Procediments conservadors.
- Procediments causals.
- Lesió per corrent – RF.
- Estimulació elèctrica epidural.
- Sistemes d'infusió espinal.

Quan s'ha decidit aplicar la lesió per RF cal informar el pacient que el dolor espinal és complex i que de vegades es necessitaran diversos procediments per obtenir un bon resultat. Hauran de ser considerats diferents procediments en un ordre determinat, començant pel més simple, generalment la denervació facetària, i finalitzant amb el que potencialment és més complicat, com pot ser la lesió del disc.

En darrer terme, cal individualitzar cada condició dolorosa crònica establint un protocol que respongui a les troballes clíniques de cada pacient.

CARACTERÍSTIQUES DE DIVERSOS TIPUS DE LESIÓ – RF

1. DENERVACIÓ FACETÀRIA

La denervació facetària consisteix en una lesió per RF de la branca medial de la branca primària posterior que innerva l'articulació zigoapofisària. Mal anomenada "rizòlisi", ja que no es lesiona l'arrel, tanmateix el terme sobreviu.

L'objectiu del procediment és la total interrupció de la branca medial ja que en innervar una àrea molt petita no hi ha perill d'originar seqüeles per desaferenciació.

Es produeix la lesió a 80º C. durant 60 seg quan s'empra un sistema de monitoratge de temperatura o bé amb un voltatge de 20 V durant 60 seg quan no es fa servir, arribant en aquest darrer cas a temperatures superiors a 75º C.

El procediment s'ha de realitzar a diversos nivells, ja que existeix un creuament intersegmentari en la innervació, sent un procediment generalment molt segur i exempt de complicacions en mans expertes.

2. SIMPATOLISIS

Les simpatolisis per RF es poden fer servir en dues circumstàncies patològiques: en el tractament del dolor mantingut pel sistema simpàtic i en el dolor per desaferenciació de la zona anterior de l'anell fibrós discal interrompent les fibres que caminen amb el sistema simpàtic cap al cos neuronal en el gangli de l'arrel dorsal (GRD).

Les complicacions acostumen a referir-se a la pròpia simpatolisi en forma de sobrereacció amb el membre inferior edematós i hipertèrmic, tot i que acostuma a remetre espontàniament. En la simpatolisi del gangli cervical superior es produeix una Síndrome de Horner en aproximadament el 2% dels casos que remet espontàniament tot i que pot prolongar-se durant diversos mesos.

En la simpatolisi per RF del gangli estrellat no acostumen a produir-se complicacions quan és realitzada amb experiència.

3. LESIÓ RF ADJACENT AL GANGLI DE L'ARREL DORSAL (GRD)

Aquest tipus de lesió s'acostuma a realitzar en casos refractaris de dolor monosegmentari. La lesió no s'ha de realitzar a l'interior del gangli ja que origina destrucció total de les fibres i, per tant, seqüeles de desaferenciació.

Si el llindar d'estimulació sensorial és massa baix (inferior a 0.4 V.) l'elèctrode s'ha de reposicionar en una distància més segura. La lesió, tot i que no origina canvis microscòpics en el gangli hi indueix canvis regeneratius, demostrables per tècniques histoquímiques (5).

4. LESIÓ – RF DEL DISC INTERVERTEBRAL

Aquest procediment es fa servir en el dolor discogènic. S'han de tenir en compte les propietats particulars del disc intervertebral:

- El disc és avascular.
- El centre del disc té una impedància elèctrica molt baixa indicant una conductivitat molt elevada a la calor.
- Les làmines vertebrals de les vèrtebres adjacents actuen com a aïllants.

Tot això contribueix a establir una lesió àmplia, amb la calor que s'expandeix fins l'anulus fibrosus, escalfant prou aquesta estructura per reduir l'activitat de les fibres fines i les terminacions nervioses. L'efecte s'augmenta probablement per la generació de calor dins el mateix anulus originat per l'elevat corrent

necessari per escalfar la punta activa de l'elèctrode a causa de la seva baixa impedància i la seva elevada conductivitat.

No s'ha pogut reproduir experimentalment dany discal per aquest procediment. Els estudis RMN del disc no mostren cap variació així com tampoc no es modifica l'altura del disc després de diversos anys del procediment. Així mateix no és assumible cap lesió en les estructures extradiscals ja que l'anulus fibrosus està envoltat de teixit vascular que eliminaria la calor emesa per l'anulus.

COMPLICACIONS DE LES LESIONS RF

1. PER INSERCIÓ DE L' ELÈCTRODE.

Qualsevol punció corporal pot causar complicacions. En el cas de la inserció de l'elèctrode RF les complicacions són més grans per dues raons: l'agulla es pot situar en la proximitat d'una estructura neural major produint seqüeles permanents de dolor neuropàtic, i l'agulla es pot inserir en un espai tissular compromès, com en una zona de fibrosi o en un foramen intervertebral estenosat per malaltia degenerativa, i es pot formar un hematoma que, tanmateix, en condicions normals no implicaria conseqüències.

2. PER PRODUCCIÓ INTENCIONAL DE CALOR.

La complicació més freqüent no és de tipus motor sinó de dèficit sensorial, que tot i que és més freqüent en els procediments sobre el Gangli de Gasser, es pot produir a qualsevol nivell.

No es disposa de dades publicades al respecte, tot i que s'estima que aquesta complicació assoleix 1 de cada 5.000 procediments (33).

3. PER FALLIDA INSTRUMENTAL.

Malgrat el control curós de la qualitat dels instruments es poden produir fallides que normalment s'originen en:

- el generador de lesió RF
- per connexió defectuosa en el test RF.
- per ajustament deficient de l'elèctrode, cosa que pot originar rescalfament.
- per ruptura o deficiència de l'aïllament de la cànula d'inserció.

SELECCIÓ DE PACIENTS

En establir la indicació de lesió RF s'han de tenir en compte alguns conceptes:

1. Dolor no equival a nocicepció. La lesió RF només estaria indicada en el cas que hi hagués evidència o una forta sospita que la nocicepció encara juga un paper important en el mecanisme de la síndrome dolorosa (3).

2. Dolor no equival a discapacitat. La lesió RF pot ser eficaç en el tractament del dolor nociceptiu però mai revertint la incapacitat que va originar inicialment el dolor. No és infreqüent observar pacients en els quals s'obté alleujament del dolor sense cap efecte, en canvi, sobre la discapacitat (2).

Així, s'han de formular alguns interrogants de forma individual abans de procedir a una lesió – RF.

S'ha utilitzat adequadament el tractament conservador?

Cal aplicar com opció el tractament causal?

Hi ha indicació per: durada, intensitat i tipus de dolor – nociceptiu / neuropàtic vs central?

Quin és el pronòstic en casos similars?

Hi ha contraindicació psicosocial?

L'extensió del dolor, és de límits raonables?

És el pacient col·laborador i està motivat?

Solament després de l'estudi de les respostes podrem establir la indicació dins un marge raonable de seguretat, tenint en compte que com més opcions terapèutiques posseeixi el clínic en el seu armamentari, més possibilitats es tindran en l'alleujament del dolor crònic de difícil resolució com és el cas de les condicions doloroses d'origen espinal.

TAULA 1

	Elèctrode	Punta Activa	Tº punta	Format transversal de la lesió
Bosman (1984)	21 G	3 mm	65º	2-4 mm clara ou
Bogduk (1987)	18 G	5 mm	80º	2.2+-0.4 mm clara ou
	22 G	4 mm	80º	1.1+-0.2 mm clara ou
	22 G	4 mm	90º	1.6+-0.2 mm clara ou
Moringlane (1989)	21 G	2 mm	60º	3.7 mm còrtex conill
		2 mm	70º	5.5 mm còrtex conill
		2 mm	80º	7.2 mm còrtex conill
Viñas (1992)	20 G	4 mm	80º	4.9 mm còrtex conill

Format de la lesió experimental emprant diversos diàmetres de l'elèctrode, temperatura de la punta activa i medis tissulars. Pres de Van Kleef, M (5).

BIBLIOGRAFIA

(1) Ruiz-López R. The epidemiology of chronic pain. Pain Digest. 5: 67 – 68 (1995).

(2) Ruiz-López R. Dolor crónico, discapacidad e invalidez. Dolor. 7: 108 – 109 (1992).

(3) Ruiz-López R. Dolor crónico de orígen no oncológico. Rev. Clin. Esp. 195: 214 – 222 (1995).

(4) Cosman ER, Nashold BS, Bedenbaugh P. Stereotactic radiofrequency lesion making. A: Proceedings of the American Society of Steriotactic and Functional Neurosurgery. Druham, NC. Applied Neurophysiology. 46: 160 – 166 (1983).

(5) Van Kleef M. Radio-frequency lesions of the dorsal root ganglion in the treatment of spinal pain. Universitaire Pers Maastrich (1996).

(6) Peacock H. Observations on the pre-natal development of the intervertebral disc in man. J Anat 85: 260 – 274 (1951).

(7) Inove h, Takeda T. Three dimensional observation of collagen framework of lumbar intervertebral discs. Acta Orthop Scandinav 46: 949 – 956 (1975).

(8) Inman VT, Saunders JBC. Anatomicophysiological aspects of injuries to the intervertebral disc. J Bone Joint Surg 29: 461- 475, 534 (1947).

(9) Bogduk N. The lumbar disc and low back pain. Neurosurg Clin North Am 2: 791 – 806 (1991).

(10) Bogduk N, Tynan W, Wilson AS. The nerve supply to the human lumbar intervertebral discs. J Anat 132: 39 – 56 (1981).

(11) Groen G, Baljet B, Drukker J. The nerves and nerve plexuses of the human vertebral column. An J Anat 188: 282 – 296 (1990).

(12) Jackson HC, Winkelman RK, Bickel WH. Nerve endings in the human lumbar spinal column and related structures. J Bone Joint Surg 48 A: 1272 – 1281 (1966).

(13) Rabischong P, Louis R, Vignaud J, Massare C. The intervertebral disc. Anat Clin 1: 55 – 64 (1978).

(14) Yoshizawa H, O'Brien JP, Thomas – Smith W, Trumper M. The neuropathology of intervertebral discs removed for low-back pain. J Path 132: 95 – 104 (1980).

(15) Moneta GB, Videman T, Kaivanto K, Aprill C, Spivey M, Vanharanta H, Sanchs BL, Guyer RD, Hochschuler SH, Raschbawm RF, Mooney V. Reported pain during lumbar discography as a function of anular ruptures and disc degeneration. A re-analysis of 833 discograms. Spine 17: 1968 – 1974 (1994).

(16) Vanharanta H, Sachs BL, Spivey MA, Guyer RD, Hochschuler SH, Rashbowm RF, Johnson RG, Ohmeiss D, Mooney V. The relationship of pain provocation to lumbar disc deterioration as seen by CT/ discography. Spine 12: 295 – 298 (1987).

(17) Sachs BL, Vanharanta H, Spivey MA, Guyer RD, Videman T, Rashbowm RF, Johnson RG, Hochschuler SH, Mooney V. Dallas discogram description: a new classification of CT/ discography in low-back disorders. Spine 12: 287 – 294 (1987).

(18) Bogduk N, Aprill C, Derby R. Discography. A: White AH (ed) Spìne care, vol 1: diagnosis and conservative treatment. Mosby, St Louis, p 219 – 238 (1995).

(19) Schwarzer AC, Derby R, Aprill CN, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patientes with chronic low back pain. Spine 20: 1878 – 1883 (1995).

(20) Bogduk N. In: Clinical Anatomy of the lumbar Spine and Sacrum. 187 – 213. Churchill Livingstone. New York. Third edition (1997).

(22) Bogduk N. The innervation of the lumbar spine. Spine 8: 286 – 293 (1983).

(21) Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kie G, Bogduk N. Clinical features of patients with pain stemming from the lumbar Zygapophysial joints. Is the lumbar facet syndrome a clinical entity? Spine 19: 1132 – 1137 (1994).

(23) Schwarzer AC, Wang S, Bogduk N, Mc Naught PJ, Laurent R. Prevalence and clinical features of Zygapophyseal joint pain: a study in an Australian population with chronic low back pain. Ann Rheum Dis 54: 100 – 106 (1995).

(24) Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain. Spine 20: 31 – 37 (1995).

(25) Lewin T. Orteoarthritis in lumbar synovial joints. Acta Orthop Scandinav Supp. 73: 1 – 112 (1964).

(26) Magora A, Schwartz A. Relation between the low back pain syndrome and x-ray findings. 1 Degenerative osteoarthritis. Scandinav J Rehab Med 8: 115 – 125 (1976).

(27) Paris SV. Anatomy as related to function and pain Orthop Clin North Am 14: 475 – 489 (1983).

(28) Grob KR, Neuhuber WL, Kissiling RO. Innervation of the human sacroiliac joint. Z Rheumatol 54: 117 – 122 (1995).

(29) Fortin JD, Dwyer AP, West S, Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection / arthrography technique: part I: asymptomatic volunteers Spine 19: 1475 – 1482 (1994).

(30) Maigne JY, Aivaliklis A, Pfefer F. Results of sacroiliac joint double block and value of sacroiliac pain provocation tests in 54 patients with low back pain. Spine 21: 1889 – 1892 (1996).

(31) Shealey CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. J. Neurosurg 43: 448 – 451 (1975).

(32) Uematsu S, Udvarhelyi GB, Benson DW, Siebens AA. Percutaneous radiofrequency rhizotomy. Surg Neurol 2: 319 – 325 (1974).

(33) Sluijter ME, Mehta M. Treatment of chronic back and neck pain by percutaneous thermal lesions. A: Lipton S (ed): Persistent pain, modern methods of treatment. London, Academic Press. vol 3, chap 8. pp 141 – 179 (1981).

(34) Alberts WW, Wright EW, Feinstein B, Gleason CA. Sensory responses elicited by subcortical high frequency electrical stimulation in man. J. Neurosurgery. 36: 80 – 82 (1972).

(35) Bogduk N, Macintosh J, Marsland A. Technical limitations to the efficacy of radiofrequency neurotomy for spinal pain. Neurosurgery 20: 529 – 535 (1987).

(36) Moringlane JR, Koch R, Schäfer H, Ostertag CHB. Experimental radiofrequency (RF) coagulation with computer-based on line monitoring of temperature and power. Acta Neurochir 96: 126 – 131 (1989).

(37) Viñas FC, Zamorano L, Dujovny M, Zhao JZ, Hodgkinson D, Ho KL, Ausman JI. In vivo and in vitro study of the lesions produced with a computerized radiofrequency system. Stereotact Funct Neurosurg 58: 121 – 133 (1992).

(38) Letcher FS, Goldring S. The effect of radiofrequency current and heat on peripheral nerve action potential in the cat. J Neurosurg 29: 42 – 47 (1968).

(39) Smith HP, Mc Whorter Jm, Challa VR. Radiofrequency neurolysis in a clinical model. J. Nerosurg 55: 246 – 253 (1981).

(40) Hamann W, Hall S. Acute effect and recovery of primary afferent nerve fibres after graded RF – lessions in anesthetized rats. Br. J. Anest 68: 443 (1992).

(41) Sluijter ME, Cosman ER, Ritman WB, Van Kleef M. The effects of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion – a preliminary report. The Pain Clinic. 11: 109 – 117 (1998).

(42) Sluijter ME, Van Kleef M. Characteristics and mode of action of Radiofrequency lesions. Current Review of Pain. 2: 143 – 150 (1998).

CAPÍTOL XVIII

Unitat de Dolor Agut

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. A. Mesas Idáñez
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓ

El tractament òptim del pacient quirúrgic inclou el control eficaç del dolor postoperatori amb la finalitat d'evitar els seus efectes fisiopatològics i psicoemocionals adversos, disminuir el sofriment innecessari que comporta l'agressió quirúrgica, disminuir la morbilitat postoperatòria i el cost socioeconòmic que genere.

Actualment el dolor postoperatori és tractat encara de manera insuficient per diverses raons: per una deficiència en la formació dels professionals sanitaris en el tema del control del dolor, per una insuficient sensibilitat dels professionals implicats en el gest quirúrgic, per l'absència habitual de protocolització dels procediments d'analgèsia postoperatòria i postraumàtica i, fins i tot, per la cultura de molts dels pacients del nostre àmbit que assumeixen que el dolor és un símptoma normal després d'una intervenció quirúrgica.

Així doncs, a causa d'aquest control insuficient del dolor postoperatori, una de les prioritats sanitàries i socials dels darrers anys ha estat el tractament correcte del símptoma dolor i els graus de confort i alleujament d'aquest dolor es consideren un bon indicador de l'eficiència i la qualitat intrínseca de l'atenció sanitària d'un hospital i d'un país.

En els darrers anys en els Centres Hospitalaris s'han creat les Unitats de Dolor Agut (UDA), unitats amb un interès especial en el control del dolor agut, postoperatori i postraumàtic. De fet, les UDA sorgeixen com a resposta a una necessitat concreta i manifesta: l'alleujament del dolor postoperatori. En quasi totes les UDA del món, la direcció i una gran part de la càrrega assistencial està a càrrec d'anestesiòlegs, per la idiosincràsia de la seva formació i de la seva activitat en l`ambit del control del dolor en el quiròfan. A cada hospital, el funcionament d'aquestes unitats depèn de les possibilitats de cada un dels Serveis implicats.

DESENVOLUPAMENT D'UNA UNITAT DE DOLOR AGUT (UDA)

El desenvolupament d'una Unitat de Dolor Agut (UDA) en l'àmbit d'un Hospital ha de seguir una estratègia individualitzada, establerta a partir d'una reflexió sobre la situació del control del dolor postoperatori i de les característiques intrínseques de gestió, assistència i investigació de cada Servei d'Anestesiologia.

La clau de l'èxit d'una UDA rau en una estricta planificació, en la protocolització dels procediments, i una curosa preparació del personal mèdic i d'infermeria.

Per posar en funcionament una UDA cal observar els següents requisits:

- La cobertura ha de ser de 24 hores/dia.
- Fins que el pacient no sigui donat d'alta de la Unitat, aquesta Unitat ha d'assumir la plena responsabilitat sobre la seva analgèsia.
- Cal organitzar l'activitat de manera que en qualsevol moment es pugui respondre a consultes, visites dels pacients i solucionar problemes tant de medicació com tècnics.
  - Caldrà iniciar-se amb un mínim de personal:
  - Un metge responsable de la Unitat
  - Dues infermeres
  - Suport administratiu compartit o propi.

EDUCACIÓ I FORMACIÓ DEL PERSONAL.

A) **Anestesiòlegs:** Es realitzaran reunions amb els membres del Servei d'Anestesiologia, amb la finalitat de plantejar el funcionament de la nova Unitat i involucrar-los-hi, així com per pactar les guies de tractament de l'UDA i estudiar la progressiva implantació dels distints protocols de tractament i de les tècniques analgèsiques.

B) **Cirurgians**: S'hauran de pactar amb cada Servei de Cirurgia les tècniques de control del dolor agut i els protocols d'ús d'aquestes tècniques, els criteris de selecció dels pacients, així com la metodologia de control i seguiment i el sistema d'avaluació de resultats.

C) **Metges de les Unitats de Cures Especials o Intensives:** Per al desenvolupament correcte del pla estratègic de la Unitat, cal estendre la implantació de les guies i els protocols de tractament del dolor a les UCIs, ja que s'hi troben ingressats els pacients postquirúrgics i posttraumàtics d'alt risc.

D) **Infermeria**: S'han d'establir programes de formació per al personal que està en relació amb els pacients tractats per l'UDA, és a dir:

– Unitats especials
– Plantes d'hospitalització
– Quiròfans

Es realitzaran cursos formatius sobre aprenentatge, tant de les tècniques analgèsiques com dels diferents fàrmacs que s'utilitzen, així com dels seus possibles efectes secundaris.

E) **Farmàcia hospitalària**: La Farmàcia de l'Hospital ha d'estar familiaritzada amb els tractaments emprats en l'UDA, ja que els farmacèutics poden informar-nos de la compatibilitat entre els diferents fàrmacs quan realitzem mescles i avisar-nos de la possibilitat d'interaccions entre elles. És important que la farmàcia col·labori en la preparació d'opioides per via intradural, epidural o endovenosa, així com en el contingut de les càrregues de les bombes.

La farmàcia hospitalària juga un paper fonamental en l'elaboració dels protocols d'una UDA.

Les terapèutiques utilitzades en les Unitats de Tractament del Dolor per al control del DOLOR AGUT inclouen:

– Analgèsics orals.
– Opiacis orals, sublinguals, intramusculars i transdèrmics.
– Perfusió endovenosa d'opiacis.
– Opiacis i/o anestèsics locals epidurals o intradurals, administrats intermitentment o en perfusió contínua.
– Blocatges nerviosos perifèrics amb anestèsics locals administrats en bols o en perfusió contínua.
– Analgèsia controlada pel pacient (PCA).
– Associació d'alguns dels tractaments esmentats anteriorment.

Abans d'iniciar l'activitat d'una UDA, s'establirà un programa de formació tècnica sobre Analgèsia Controlada pel Pacient (PCA), endovenosa (PCA,EV), epidural (PCA, Ep), analgèsia fraccionada amb opiacis i/o anestèsics locals, funcionament i control de les bombes de PCA (per exemple, per a la connexió i desconnexió de les bombes, coneixement de les causes de les possibles alarmes).

IMPLANTACIÓ D'UNA UNITAT DE DOLOR AGUT PILOT (UDA)

Després de completar el període de formació bàsica es podrà iniciar la implantació de l'UDA en una planta pilot de Cirurgia, ben definida i controlada, a ser possible amb pacients d'un sol Servei i amb la màxima col·laboració d'infermeria, coresponsabilitzant-la en la implantació i el desenvolupament dels protocols d'analgèsia.

Un inici massiu, en diverses plantes quirúrgiques, d'aquestes activitats pot donar lloc a un mal seguiment dels pacients, amb l'aparició conseqüent d'errors i complicacions, cosa que en aquesta etapa inicial provocaria un rebuig, per descrèdit, de les tècniques utilitzades i, per conseqüent, de l'UDA.

En la implantació d'una UDA té un gran pes específic la VALORACIÓ I L'ENTREVISTA PREOPERATÒRIA. Es farà durant la visita preoperatòria convencional i constarà dels següents apartats:

- Entrevista i exploració.
- Valoració del tipus d'analgèsia postoperatòria.
- Informació al pacient i signatura del full de consentiment informat sobre la seva inclusió en qualsevol dels protocols analgèsics establerts.
- Si es considera necessari, cal consultar amb els anestesiòlegs i cirurgians responsables de l'operació si es preveu que caldrà prescriure una tècnica analgèsica especial, com per exemple la PCA.

L'inici de l'activitat PCA amb bomba s'ha de realitzar amb fàrmacs tipus morfina, fentanil i anestèsics locals, en vies d'administració epidural o endovenosa, amb dosificacions estàndard per aconseguir major acceptació i evitar confusions. Un cop consolidada la tècnica es pot ampliar l'activitat a nous fàrmacs, dosis personalitzades i altres vies d'administració. Quan s'utilitzi la PCA amb bomba "s'ha de perdre la por, però no el respecte, a la depressió respiratòria".

En cap cas les activitats de l'UDA han de repercutir en la ubicació del pacient, evitant per tots els mitjans que el fet de portar bomba de PCA impliqui estar ingressat a la Unitat de Reanimació Postoperatòria. La major part de pacients amb PCA han d'estar ingressats en una planta convencional.

L'èxit de la tècnica de PCA depèn en gran mesura d'una correcta explicació durant la visita preoperatòria sobre el funcionament d'aquesta tècnica analgèsica. Aquesta visita també servirà per realitzar una curosa selecció dels pacients (excloent-ne aquells que no comprenguin la tècnica, ancians amb pèrdua de memòria, drogaaddictes, pacients hipovolèmics i altres).

En el període postoperatori, el personal encarregat de l'UDA ha de realitzar les següents funcions:

- Seguir el tractament analgèsic prescrit.
- Avaluar l'èxit o el fracàs de la tècnica analgèsica escollida.
- Si falla la tècnica analgèsica prescrita, iniciar una altra modalitat terapèutica.
- Realitzar un seguiment diari dels pacients, fent els ajustaments necessaris, en el cas que l'analgèsia no fos suficient i tractant els efectes secundaris que es presentin.
- Quan els pacients tolerin la via oral seran donats d'alta de l'UDA.

Es realitzarà un seguiment diari dels pacients registrant:

- Fàrmacs, concentració i via d'administració
- Característiques de programació de la bomba PCA
- Canvis realitzats
- Escala Analògica Visual (EVA)
- Grau de sedació
- Analgèsia de rescat
- Tractament dels efectes indesitjables que poguessin presentar-se.
- Situacions concretes en què la infermera hagués sol·licitat l'assistència del metge de l'UDA.

Amb la idea d'evitar duplicitats perilloses, és imprescindible detallar **per escrit** en tots els pacients tractats, quin tipus de perfusió se'ls administra, instruccions sobre si se'ls pot administrar fàrmacs de rescat o altres que puguin ser depressors del SNC. També amb la finalitat de minimitzar el risc accidental de l'administració epidural de fàrmacs pautats per via endovenosa, cada catèter epidural ha d'estar degudament etiquetat.

Els membres de l'UDA han de realitzar almenys una visita diària als pacients controlats per la Unitat, durant el període habitual del tractament, que oscil·la de 48 a 72 hores.

És necessari que hi hagi un buscapersones de localització intrahospitalària del personal de l'UDA. Durant l'horari de tarda, nit i festius, aquest busca ha d'anar a càrrec de l'equip d'Anestesiologia de Guàrdia de l'Hospital.

FASES D'IMPLANTACIÓ DE LA UNITAT DE DOLOR AGUT (UDA)

S'establiran diverses fases d'inici d'implantació de l'UDA:

FASE 1

Enquesta sobre les pràctiques d'analgèsia postoperatòria.
Recollida dels documents disponibles.
Enquesta, sobre els pacients, de la incidència de dolor postoperatori, en un període d'un mes d'activitat normal.

FASE 2

Creació d'un equip multidisciplinari que, sota la supervisió del Metge responsable de l'UDA, redacti els protocols específics per a la Unitat, tant sobre el mode d'administració dels analgèsics com sobre la prevenció i el tractament dels efectes secundaris.

FASE 3

Posada en marxa d'un pla de formació, elaborat en el sinus del Servei, en què s'implanta la Unitat pilot. Aquest pla de formació anirà adreçat al conjunt del personal mèdic i d'infermeria, i haurà d'abordar:

– Els mètodes d'avaluació del dolor postoperatori.
– La farmacologia dels analgèsics.
– Les tècniques més utilitzades.
– Les indicacions més habituals.
– Els efectes secundaris dels tractaments més habituals i el seu control.

En aquest pla de formació cal implicar d'una forma activa tots els Anestesiòlegs, Cirurgians i Infermeres de la Unitat pilot.

FASE 4

Posada en marxa dels mètodes d'avaluació del dolor postoperatori:

Mètodes d'autoavaluació
Unidimensionals
Escales Visuals Analògiques (EVA) (Adults i nens)
Escales Verbals Simples (EVS)
Escales numèriques (E N) (Ancians)
Multidimensionals
Qüestionari de Mc Gill
b. Mètodes d'heteroavaluació
Avaluació fisiològica
Avaluació comportament
Consum d'analgèsics

En aquesta activitat és fonamental la participació de la infermeria de la Unitat Pilot, sota la supervisió de la infermera de l'UDA.

FASE 5

Redacció del protocol d'informació preoperatòria sobre dolor postoperatori, mesures de control, avantatges, inconvenients i efectes indesitjables, mètodes d'avaluació i full de consentiment. Aquest protocol, desenvolupat pels membres de la UDA i el Servei d'Anestesiologia, ha de ser consensuat per la resta dels Serveis de la Unitat pilot.

FASE 6

Posada en marxa dels sistemes d'avaluació per al control de l'eficàcia i la qualitat de les terapèutiques aplicades.
En aquesta fase participen fonamentalment els membres de l'UDA, tant metges com infermeria i personal administratiu, recollint i analitzant els resultats dels qüestionaris aplicats. La informació generada per aquests resultats s'haurà de transmetre a tot el personal de la Unitat pilot. Aquesta informació ha de permetre posar en marxa les mesures correctores necessàries.
Un cop acabades aquestes fases, en el període postoperatori, el Metge de l'UDA ha de realitzar les següents funcions:

- Avaluar els resultats del tractament analgèsic prescrit.
- Valorar l'èxit o el fracàs de la tècnica analgèsica escollida.
- Si falla la tècnica analgèsica prescrita, iniciar una altra modalitat terapèutica.

– Realitzar un seguiment dels protocols, fent els ajustaments necessaris, en el cas que l'analgèsia no fos suficient i els efectes secundaris no es controlessin adequadament.

Un cop completada la implantació d'aquest projecte en la planta pilot, s'aniran ampliant les activitats de la Unitat a plantes quirúrgiques successives, seguint una metodologia similar a la utilitzada en la implantació en la planta pilot i, al mateix temps, s'anirà incorporant personal mèdic, d'infermeria i administratiu.

En conclusió, doncs, mitjançant la implantació d'una UDA es pot aconseguir tant una millora significativa en el control del dolor agut postoperatori, evitant un sofriment innecessari al pacient amb la qual cosa millora, per tant, la seva qualitat assistencial, com també una disminució del temps de recuperació, de l'estada hospitalària i, en definitiva, del cost econòmic i social.

BIBLIOGRAFIA

Baños J.E., Bosch F. Problemas específicos de la terapia antiálgica en el medio hospitalario. Med. Clin. (Barc) 1996; 106: 222-6.

Blanco J., Blanco E., Rodríguez G. Et als. One year's experience with acute pain service in a Spanish University Clinic hospital. Eur. J. Anaesthesiol 1994; 11: 417-21.

Cañellas M, Bosch F, Bassols A et als. Prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados. Med Cli (Bar) 1993; 102 :51-4.

Chabás E., Anglada M.T., Bogdanovich A. et als. Puesta en marcha de una unidad de dolor agudo postoperatorio de bajo coste. Rev. Esp. Anest. Reanim. 1998; 45: 401-2.

Chauvin M. Création d'un comité d'évaluation et de traitement de la douleur. Ann. Fr. Anesth. Réanim.Editorial 1996; 15: 257-258.

Conférence de Consensus. Société Française d'Anesthésie et Réanimation, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Cah Anesthesiol 1998; 46 (4): 281-287.

Cousins M.J. Pain: The Past, Present, and Future of Anesthesiology? Anesthesiology 1999; 91: 538-51.

Dahl V., Reder J.C. Non-opioid postoperative analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 1191-1203.

Fletcher D., Nègre I., Barbin C. et als. Organisation de l'analgésie postopératoire: visite infirmière et suivi informatisé. Cah Anesthesiol 1998; 46 (3): 161-170.

Fugère G.F., Drolet P., Veillette Y. Bilan d'activité d'un service d'analgésie postopératoire dans un hôpital canadien. Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1996; 15: 313-9.

Gomar C., Chabás E., Pérez J. Dolor agudo Postoperatorio. Dolor 2000; 15: 280-288.

Guignard B., Bossard A.E., Coste C. et als. Intraoperative Remifentanil Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement. Anesthesiology 2000; 93: 409-17.

International Association for the Study of pain. Management of acute pain: A practical guide. Seattle: IASP Publications, 1992.

Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Complying with the new pain management standards. Illinois: JCAHO, 2000.

Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. Br J Anaesth 2001; 87: 62-72.

Lehman K.A. Patient-Controlled analgesia with opioids. En: Stein C. (ed.). Opioids in pain control: Basic and Clinical Aspects. Cambridge: Cambridge University Press 1999; 270-99.

Lindahl S.G.E. Future anesthesiologists will be as much outside as inside operating theaters. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 906-909.

Miaskowski C., Crews J., Ready L.B. et als. Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management. Pain 1999; 80: 23-29.

Muñoz-Ramón J.M., Memran N. Tratamiento del dolor en el contexto de la sanidad francesa. La experiencia del Centre Hospitalier Universitaire de Niza. Rev. Soc. Esp. Dolor 2001; 8: 51-62.

Normas de la Sociedad Española del Dolor para el tratamiento del dolor agudo. Rev. Soc. Esp. Dolor 1998; 5: 379-86.

Owen H., McMillan V., Rogowski D. Postoperative pain therapy: a survey of patients' expectations and their experiences. Pain 1990; 41: 303-307.

Rawal N. 10 Years of Acute pain services – achievements and challenges. Regional Anesth. Pain. Med. 1999; 24: 68-73.

Rawal N. Analgesia technique and postoperative morbidity. Eur. J. Anaesthesiol 1995; 20: S85.

Rawal N., Berggren L. Organization of acute pain services: a low-cost model. Pain 1994; 57: 117-123.

Ready L.B., Oden R., Chadswick H.S. et als. Development of an Anesthesiology-based Postoperative Pain Management Service. Anesthesiology 1988; 68: 100-106.

Ready L.B. Acute Pain: Lessons Learned from 25.000 Patients. Regional Anesthesia and Pain Medicine 1999; 24 (6): 499-505.

Rodgers A., Walker N., Schug S. et als. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ 2000; 321: 1-12.

Scherspereel P. Faut-il developper en France des unités de traitement de la douleur postopératoire? Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1996; 15: 255-256.

Schug S.A., Torrie J.J. Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. Pain 1993; 5: 387-91.

Soler Company E., Faus Soler M.T., Montaner Abasolo M.C. et als. Identificación de los factores que influyen en el dolor postoperatorio. Re. Esp. Anestesiol. Reanim. 2001; 48: 163-170.

The American Society of Anesthesiologists, INC. The Anesthesiologists Outside the Operating Room: A New and Exciting Opportunity. Anesthesiology 1998; 68: 1-2.

Vallano A., Aguilera C., Arnau J.M. et als. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. Br. J. Clin. Pharmacol. 1999; 47: 667-673.

Warfield C.A., Kahn C.H. Acute pain managements. Anesthesiology 1995; 83: 1090-4.

Wheatley R.G., Schug S.A., Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. Br J Anaesth 2001; 87: 47-61.

CAPÍTOL XX

El futur de la farmacologia analgèsica: més enllà dels opioides i dels AINE

Dr. J.-E. Baños Díez
Dr. F. Bosch Llonch
Departament de Ciències Experimentals i de la Salut
Universitat Pompeu Fabra

LA TERAPÈUTICA AMB ANALGÈSICS EN EL SEGLE XX

No és arriscat afirmar que la farmacologia analgèsica del passat segle ha estat en la seva majoria d'inspiració decimonònica. La majoria de tractaments del dolor realitzats amb medicaments pertanyen a dos grans grups, els opioides i els AINE. El desenvolupament d'uns i altres es realitza en el segle XIX, quan Sertürner aïlla la morfina l'any 1807 i Bayer comercialitza l'Aspirina, l'any 1899 després del seu redescobriment per Fèlix Hoffman. Hem de recordar que l'àcid acetilsalicílic (AAS) ja fou sintetitzat per primera vegada l'any 1853 pel francès Charles Frederich Gerhardt a Estrasburg (Chast, 1995). Recordem, però, que uns i altres provenien de remeis emprats des de feia molt de temps, com l'opi o els extractes de salze. Conceptualment, res de nou doncs, sinó més aviat modificacions sofisticades obtingudes gràcies als avenços de la química farmacèutica desenvolupada en el segle XIX. De fet, l'analgèsic de moda en el nostre medi, el paracetamol, ja fou sintetitzat l'any 1878 però una apreciació incorrecta sobre la seva toxicitat per Joseph von Mering el deixà al calaix fins que fou finalment comercialitzat l'any 1950 amb el conegut gran èxit (Mann i Plummer, 1991; Weatherall, 1990).

El segle anterior veié un significant esforç per millorar les característiques farmacològiques de la morfina i de l'àcid acetilsalicílic, encara que l'èxit d'aquestes iniciatives fou limitat. En el cas del primer, s'intentà millorar el seu notable sostre analgèsic i reduir els efectes indesitjables greus associats al seu ús, com la depressió respiratòria i la capacitat per induir farmacodependència. La veritat és que la morfina continua sent l'analgèsic d'elecció quan cal tractar un dolor d'intensitat elevada i cent anys de recerca només han pogut millorar la seva administració mitjançant millores farmacèutiques tant en els preparats galènics com en la forma d'administració. En el cas de l'AAS, l'èxit ha estat una mica millor, ja que a l'actualitat ha estat substituït de forma progressiva en la majoria de les seves indicacions tradicionals pel paracetamol i l'ibuprofèn. L'escassa activitat antiinflamatòria del primer i els efectes gastrointestinals del segon a dosis altes fan, però, que no hi hagi encara un analgèsic menor perfecte. Les grans esperances posades en els inhibidors selectius de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) han estat temperades pel descobriment del fet que mantenen la previsible toxicitat renal i podrien causar algunes reaccions adverses cardiovasculars greus encara per confirmar de forma definitiva. La bona notícia, però, és la notable reducció de la gastroenterotoxicitat d'aquests nous fàrmacs, com el celecoxib i el rofecoxib.

Al costat dels opioides i dels AINE, fàrmacs que podríem anomenar analgèsics primaris, es troba tot un reguitzell d'altres medicaments coneguts amb el nom de coadjuvants o auxiliars, però que seria millor anomenar analgèsics secundaris. Es caracteritzen per tenir eficàcia analgèsica en dolors específics i, contràriament al que succeeix amb els primaris, no són eficaços en la majoria de situacions clíniques que cursen amb dolor. En altres paraules, no són analgèsics *d'ampli espectre* com els opioides i els AINE. En les situacions en què són útils, però, són els únics eficaços i per això no és gaire encertat anomenar-los simplement coadjuvants. La Taula 1 recull alguns d'aquests analgèsics secundaris emprats més freqüentment amb indicació d'algunes situacions on constitueixen el tractament de primera elecció.

Els fàrmacs disponibles han permès que el dolor agut pugui ser tractat en la immensa majoria dels pacients de forma adequada, encara que sovint no ho és perquè són utilitzats incorrectament per part dels professionals sanitaris i, de vegades, dels propis pacients. En qualsevol cas, analgèsics primaris i secundaris no han pogut evitar que un bon grup de quadres dolorosos

continuïn constituint un problema terapèutic per la incapacitat per alleujar-los degudament, com per exemple la majoria dels dolors neuropàtics. Molts d'ells estan esperant avenços farmacològics que permetin disminuir l'intolerable dolor que pateixen alguns pacients. Però també és veritat que els nous temps demanen que el descobriment es realitzi seguint les possibilitats que ofereixi el coneixement de la fisiopatologia del dolor i és menys probable que tornem a trobar nous i potents analgèsics seguint el mètode empíric de prova-error (com probablement es van descobrir els efectes analgèsics de l'opi) o per teories peregrines sobre les malalties (cas de la utilitat terapèutica del salze).

FISIOLOGIA I FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR: QUÈ HEM APRÈS EN ELS DARRERS ANYS

L'epistemologia del dolor és un fet relativament recent i neix essencialment amb la publicació de la teoria de la porta d'entrada (Melzack i Wall, 1965). El concepte del sistema nerviós central com un element de control plàstic de la sensació dolorosa suposa l'esfondrament total de la teoria que mantenia des del segle XVIII que la transmissió del dolor per les vies aferents primàries es realitzava gairebé automàtica fins l'arribada als centres supraespinals. El reconeixement primer i la demostració després de la modulació del dolor suposà el primer gran avenç en el coneixement de com el dolor és *viscut* internament pel nostre organisme. El segon gran avenç fou el descobriment que el sistema nerviós s'adaptava a les situacions doloroses amb canvis fisiològics i anatòmics, a l'igual que fa en altres estímuls sensorials mantinguts, és a dir, el dolor causava també modificacions plàstiques. El tercer gran descobriment és el reconeixement que el dolor no és una mera translació d'un estímul sensorial, sinó la modulació d'aquest per un conjunt de factors emocionals i situacionals que aboquen finalment a la percepció subjectiva del que el pacient descriu com a *dolor*. En aquest sentit, un estudi recent ha demostrat que fins i tot els factors sensorials i emocionals poden localitzar-se en àrees específiques del nostre cervell (Zubieta et al, 2001). En resum, la concepció actual del dolor és prou diferent de la que teníem fa només deu anys. Donada la limitació per entrar a considerar detalladament aquests canvis, els autors recomanen la lectura de les revisions de Zimmermann (2001), Julius i Basbaum (2001) i Costigan i Woolf (2000) a aquells interessats en conèixer els aspectes més notables d'aquesta revolució del coneixement.

La conseqüència de tot aquest coneixement no ha estat convertit en terapèutica eficaç fins ara. Els avenços en la fisiologia i la neurofarmacologia de la transmissió nociceptiva no s'han traduït encara amb el desenvolupament de noves famílies de medicaments que hagin substituït les anteriors, ni en l'aplicació de mètodes no farmacològics de radical eficàcia. Però no cal ser pessimistes ja que mai com ara les possibilitats d'avançar han estat tan importants. Si durant l'època dels vuitanta la indústria farmacèutica només prestava atenció a nous AINE que poguessin substituir els ja emprats, a l'actualitat la situació és notablement diferent i fins i tot es parla d'analgèsics no convencionals per referir-se als nous grups de medicaments que interfereixen la transmissió nociceptiva per mecanismes ignorats fins fa ben poc.

ELS OBJECTIUS TERAPÈUTICS DE LA NOVA FARMACOLOGIA DEL DOLOR

Fruit del coneixement esmentat en la secció anterior, a l'actualitat nombrosos investigadors s'esforcen en analitzar les possibilitats terapèutiques que ofereixen alguns dels nous mecanismes descoberts en els darrers anys (Taula 2). En les línies següents provarem d'explicar breument quins són els fonaments teòrics de les seves línies de recerca i a mostrar la situació actual del desenvolupament de nous fàrmacs analgèsics.

Receptors de les neurotrofines *(trkA)*

En els darrers anys hom ha reconegut la participació d'una de les neutrofines, el factor de creixement nerviós (NGF, *nerve growth factor*), en la regulació de les propietats de les neurones sensorials, així com de la seva implicació en els fenòmens de dolor inflamatori (Woolf et al, 1996). L'NGF és sintetitzat i alliberat en el lloc de la lesió pels queratinòcits i els fibroblasts i exerceix la majoria de les seves accions sobre l'anomenat receptor tirosina cinasa (*tyrosine kinase receptor*, trkA), present a les neurones sensorials. En la fase inicial del desenvolupament, l'NGF ajuda a la supervivència i la diferenciació d'aquestes neurones. Més endavant, participa de forma important en l'expressió de nombroses proteïnes que participen en les respostes nociceptives com la substància P (SP), canals activats per capsaïcina i per protons. A més, la injecció d'NGF en els òrgans diana incrementa els nivells d'SP i CGRP en el nervi ciàtic i també el nombre de neurones del gangli de l'arrel dorsal (*dorsal root ganglion*, DRG) que expressen l'ARNm de la preprotaquicinina i CGRP

(Leslie et al, 1995). La producció d'NGF augmenta en la inflamació experimental i en malalties inflamatòries cròniques, com l'artritis reumatoide, cosa que estableix una relació entre la producció d'NGF i la hiperalgèsia inflamatòria (Rang et al, 1999). A més, l'NGF també ha estat implicat en les respostes de connectivitat neuronal en la medul·la espinal. L'NGF també és un factor important en la hiperalgèsia induïda per citocines, com el factor de necrosi tumoral i la interleucina 1ß.

Les evidències esmentades en el paràgraf anterior assenyalen que la modificació farmacològica de les accions de l'NGF pot ser útil per al tractament del dolor inflamatori crònic. Nogensmenys, és poc probable que els anticossos o les proteïnes de fusió puguin ser emprades rutinàriament com analgèsics. Els fàrmacs que puguin actuar sobre els receptors trkA haurien de ser incapaços de travessar la barrera hematoencefàlica, per evitar que es poguessin inhibir les accions centrals beneficioses de l'NGF sobre neurones del sistema nerviós central (SNC). Addicionalment, els efectes perifèrics de la inhibició dels receptors de l'NGF poden ser causa de problemes, atès que les neurones postganglionars simpàtiques depenen de l'NGF per la seva supervivència en l'edat adulta. Aquest fet pot limitar l'ús dels antagonistes del receptor trkA com a fàrmacs analgèsics, però la complexitat de les vies de transcripció de l'NGF pot fer possible trobar en el futur fàrmacs que inhibeixin de forma selectiva les vies intracel·lulars implicades a les respostes hiperalgèsiques mitjançades per NGF (Rang et al, 1999).

Receptors purinèrgics

Les primeres evidències que vinculen l'adenosín 5'-trifosfat (ATP) amb el dolor vénen de la demostració de la seva capacitat algogènica en la *blister* humana (Keele i Armstrong, 1964). Aquesta evidència rebé nova atenció quan s'observà que els eritròcits podien activar les aferents sensorials (Bleehen et al, 1976). Finalment, el seu paper en la nocicepció fou confirmat quan es descobrí que l'administració intravenosa d'adenosina podia causar dolor similar a l'anginós (Sylvén et al, 1986). Diversos anàlegs de l'adenosina causen efectes analgèsics que ja foren observats a principis dels anys setanta (Vapaatalo et al, 1975) i uns anys després es demostrà que l'administració intraespinal d'anàlegs de l'adenosina tenia un efecte analgèsic intrínsec (Sawynok et al, 1986) i que, a més, podia modular parcialment l'analgèsia per morfina (Sweeney et al, 1987).

Tant l'adenosina com l'ATP són alliberats localment com una resposta protectora davant situacions d'hipòxia, isquèmia o inflamació (Sawynok i Poon, 1999). Ambdós poden actuar sobre els seus propis receptors de les terminacions nervioses sensorials o indirectament sobre altres cèl·lules veïnes que, a la vegada, alliberen neuromediadors que actuen sobre la terminació nerviosa per modular el senyal nociceptiu generat en situacions isquèmiques o inflamatòries. La Taula 3 descriu la participació dels receptors adenosínics perifèrics en les respostes nociceptives. En les neurones espinals, sembla que els receptors implicats serien els A_1 que, en ser activats per l'administració intraespinal d'anàlegs d'adenosina, donarien lloc a efectes analgèsics en diversos models experimentals (Sawynok i Poon, 1999).

En el cas de l'ATP, els receptors principalment implicats són els P2X. Alguns autors han destacat la importància de la coalliberació de l'ATP amb noradrenalina en terminacions nervioses simpàtiques, que augmenten en densitat després de la lesió nerviosa, com succeeix en el dolor neuropàtic, i que per tant pot participar en la iniciació del dolor en aquestes situacions (Burnstock i Wood, 1996). L'administració intraespinal d'ATP o dels seus anàlegs pot produir efectes algèsics per l'activació dels receptors P2 i analgèsics per activació dels A_1, una vegada es converteix en adenosina (Sawynok i Poon, 1999). De fet, l'administració de suramina, un antagonista de diversos subtipus de receptors P2, es comporta com analgèsic en diversos models experimentals (Ho et al, 1992; Sawynok i Reid, 1997). Burnstock (2001) ha suggerit que els antagonistes dels receptors $P2X_3$ poden ser útils en el dolor visceral, donada la participació del sistema purinèrgic en la seva fisiopatologia, especialment en el cas d'urèter, bufeta i budell.

En humans hom creu que l'adenosina té un paper important en les respostes isquèmiques, tal com mostra la capacitat per causar dolor cardíac isquèmic després de l'administració endovenosa i dolor isquèmic perifèric després de la injecció d'adenosina a l'artèria braquial (Sylvén et al, 1988). Sembla que els receptors implicats en la resposta algèsica en humans seria el de tipus A_1, cosa que contradiu les dades observades en animals, on seria el A_{2A} el principalment implicat (Sawynok i Poon, 1999). Els efectes centrals dels derivats adenosínics mostren que les infusions d'adenosina en pacients amb dolor neuropàtic tenen efectes analgèsics amb freqüència (Sollevi et al, 1995; Belfrage et al, 1995), així com la R-fenilisopropiladenosina, un anàleg de l'adenosina (Karlsten i Gordh, 1995), que produeix un alleujament de fins a sis mesos després de la seva administració intratecal.

Aquestes dades suggereixen que podrien interrompre la sensibilització que acompanya al dolor neuropàtic i mostren l'interès d'aquests derivats (Sawynok i Poon, 1999).

En resum, l'adenosina i l'ATP exerceixen efectes complexos en la transmissió nociceptiva que depenen en part del lloc d'acció perifèric o central i del subtipus de receptor activat. La utilització d'agonistes dels receptors adenosínics A_1 sembla difícil pels efectes sedants i cardiovasculars que apareixen després de la seva administració. Nogensmenys, els efectes positius de les infusions a dosis baixes de l'adenosina en el dolor neuropàtic són prometedors. Les possibilitats d'emprar inhibidors de l'adenosin cinasa (que inhibiria la formació d'adenosina) és una possibilitat terapèutica en les situacions en què hi ha un augment de la seva producció, com en el dolor inflamatori. Finalment, la utilització d'antagonistes P_{2X} pot ser útil tant pels seus efectes perifèrics com centrals.

Receptors de vanil·loides

L'interès pels vanil·loides prové de l'observació que la capsaïcina, una substància natural obtinguda a partir del bitxo, tenia la capacitat d'activar i, a altes dosis, blocar i finalment lesionar diversos tipus de fibres aferents primàries C i Aδ. L'aplicació de capsaïcina sobre la pell o les mucoses produeix un dolor cremant i hiperalgèsia, però l'aplicació repetida dóna lloc a pèrdua de sensibilitat a la capsaïcina i dosis més elevades causen un blocatge de les fibres C que condueix a un dèficit sensorial de llarga durada (Dray, 1999). Aquesta propietat ha estat emprada terapèuticament en el dolor neuropàtic com una opció quan els altres fàrmacs són ineficaços. Així, la capsaïcina ha mostrat la seva eficàcia després de l'administració repetida en el dolor postmastectomia, el dolor del monyó, la distròfia simpàtica reflexa, el dolor neuropàtic oral, la fibromiàlgia i, sobretot, en la neuropatia diabètica i la neuràlgia postherpètica (Dray, 1999). En conseqüència, existeix un elevat interès per trobar nous medicaments anàlegs a la capsaïcina.

La relació estructura-activitat de diversos anàlegs dels vanil·loides suggereix que existeixen receptors específics per a aquests compostos. A més, la utilització d'un antagonista, la capsazepina, suggereix que existeixen diferències entre els receptors de vanil·loides i probablement una certa heterogènia en la seva distribució hística (Wardle et al, 1997). Fa pocs anys hom va trobar, a més, un gen que codifica un receptor vanil·loide en cèl·lules sensorials petites (Caterina et al, 1997). Aquest receptor, però, no

fou determinat en totes les àrees del SNC que s'activen per la capsaïcina, cosa que reforçava la possible existència d'altres subtipus de receptors per vanil·loides. Per aquesta raó el receptor clonat ha estat anomenat VR-1 (*vanilloid receptor* 1), suggerint que és un membre d'una família més àmplia. A més, el receptor vanil·loide és probablement un transductor de calor (Caterina et al, 1997), cosa que explicaria la qualitat cremant del dolor induït per capsaïcina. Per analogia amb altres sistemes, hauria d'existir un neurotransmissor endogen que activés els receptors VR-1 i hom creu que podrien ser els protons, encara que no es descarta que aquests poguessin a la vegada estimular l'alliberació del vanil·loide endogen (Franco-Cereceda et al, 1994). Hom creu que el VR-1 seria activat a la vegada per capsaïcina, protons i estímuls tèrmics (Kress i Zeilhofer, 1999) i que és especialment important per a la hiperalgèsia tèrmica inflamatòria (Davis et al, 2000). Els estudis realitzats amb ratolins sense el receptor VR-1 mostren respostes molt disminuïdes a estímuls tèrmics o químics (Caterina et al, 2000). A més, hom ha observat que el blocatge d'aquests receptors alleuja la hiperalgèsia i l'al·lodínia tèrmica en la neuropatia diabètica experimental (Kamei et al, 2001).

El desenvolupament de fàrmacs que actuïn sobre el VR-1 i que puguin ser emprats en terapèutica ha de superar diversos problemes com, per exemple, els efectes inicials de cremor intensa que s'observen al principi de l'administració de capsaïcina. Alguns vanil·loides, com l'olvanil (NE-19550) i el nuvanil (NE-21610), tenen efectes analgèsics i antiinflamatoris, es poden administrar per via oral, però poden causar hipotèrmia intensa (Dray, 1999). El nuvanil és menys excitador que la capsaïcina i inhibeix la hiperalgèsia i l'al·lodínia per cremades (Davis et al, 1995). La iodo-resiniferatoxina, un antagonista molt més potent que la capsazepina, ha mostrat recentment ser un analgèsic eficaç en models experimentals (Wahl et al, 2001). A més, els pèptids rics en arginina també han mostrat la seva capacitat per blocar els receptors VR-1 i comportar-se com analgèsics en el dolor experimental induït per l'aplicació ocular de capsaïcina (Planells-Cases et al, 2000).

Recentment, hom ha descobert un possible segon receptor vanil·loide, anomenat VRL-1 (*Vanilloid-like receptor*) amb estructura similar al VR-1, sensible als estímuls tèrmics elevats, però que no és activat per la capsaïcina o modulat per protons (Caterina et al, 1999). Aquest receptor podria ser també una nova diana farmacològica per modular alguns dolors que cursen amb manifestacions d'hiperalgèsia tèrmica.

Receptors de bradicinina

Una de les dianes terapèutiques perifèriques més atractives és la bradicinina (BK), un petit pèptid que té uns potents efectes algògens sobre les terminacions nervioses perifèriques. La BK es produeix a partir del cininogen i de la cal·lidina en presència de lesió tissular, inflamació o traumatisme, i per acció de la cal·licreïna. Hi ha dos receptors de cinines anomenats B_1 i B_2 (Hall, 1992) i és sobre el segon d'ells on actua la BK i la cal·lidina, i es creu responsable de la majoria dels efectes farmacològics aguts d'aquestes cinines (Rang et al, 1999). Els receptors B_2 es troben en les neurones nociceptives i la seva activació causa excitació i sensibilització, però els B_1 també semblen participar en les respostes d'hiperalgèsia inflamatòria.

Per les raons esmentades, des de fa temps es busquen antagonistes de cinines que puguin ser emprats com analgèsics i antiinflamatoris. Històricament, el primer d'ells fou el HOE 140 que mostrà uns notables efectes analgèsics en models experimentals (Perkins et al, 1993), però la necessitat d'administració parenteral va impedir el seu desenvolupament farmacèutic posterior. Més recentment, hom ha desenvolupat antagonistes B_2 d'estructura no peptídica i, per tant, administrables per via oral. El més potent i selectiu d'ells és el FR173657 (Asano et al, 1997) que es troba a l'espera de ser emprat clínicament.

Canals iònics

L'activació dels nociceptors per estímuls lesius comporta l'aparició de potencials elèctrics nerviosos que la transmeten cap al SNC. Així, en la detecció dels estímuls tèrmics participa el receptor vanil·loide VR-1 ja descrit, que és modulat per protons i pot ser activat per capsaïcina. Els fenòmens de transducció mecànica estan vinculats, almenys en part, a un grup de canals relacionats estructuralment amb canals de sodi detectors d'àcid (ASICs, *acid-sensing sodium ion channels*) i que probablement participen en la detecció de l'acidificació del medi, que constitueix una part important de la resposta inflamatòria (Waldmann i Lazdunski, 1998). El paper d'aquesta nova família en determinades situacions fisiopatològiques encara està per veure, però un d'ells, l'ASIC-4 (DRASIC) es troba preferentment en el gangli de l'arrel dorsal (Waldmann et al, 1997), cosa que fa sospitar el seu paper en el control dels estímuls nociceptius.

Des de fa anys, la utilització de blocadors dels canals de sodi (per exemple, anestèsics locals, antiarrítmics o antiepilèptics) ha

estat emprada repetidament per al tractament del dolor neuropàtic, encara que no ha pogut ser aprofitada al màxim per l'aparició de problemes cardiacs, neurològics i digestius (Eglen i cols, 1999). Recentment, hom ha descobert la presència de canals de sodi amb característiques biofísiques diferents a les dels habituals en tots els nervis, entre les quals destacava la resistència al blocatge per tetrodotoxina (TTX), els anomenats canals de sodi TTX-R (Waxman et al, 1999). Entre aquests, els més importants per la seva possible participació en la fisiopatologia dels nervis lesionats són els PN3/SNS i el NaN/SNS2, els quals poden contribuir a la seva descàrrega repetida, una de les manifestacions més importants de la hiperexcitabilitat que segueix a les esmentades lesions. Diversos estudis han mostrat que canals d'aquest tipus apareixen en presència de lesió nerviosa i també en models de dolor inflamatori (Waxman, 1999).

La possibilitat de modular farmacològicament aquesta activitat anòmala ha estat plantejada recentment (Waxman et al, 1999). A l'actualitat no existeix una resposta completament clara però no hi ha dubte que el blocatge selectiu dels canals de sodi que participen en la resposta anòmala de les vies nociceptives és una possibilitat que mereix ser explorada amb detall.

Receptors opioides perifèrics

Des de fa alguns anys es coneix que els efectes analgèsics dels opioides no són deguts exclusivament a accions sobre el SNC, sinó també a les interaccions sobre receptors opioides a la perifèria que són especialment marcades en presència d'inflamació (Stein i Yassouridis, 1997). Els receptors implicats són els tres ja coneguts, és a dir, μ, δ i κ, i s'han trobat també diversos pèptids opioides endògens a les cèl·lules immunitàries presents en el teixit inflamat perifèric (Stein, 1995). Existeixen diverses proves que confirmen el rol fisiopatològic d'uns i altres en el dolor clínic. Així, l'aplicació local de morfina, per exemple en articulacions com el genoll, pot ser analgèsica a dosis molt inferiors a les sistèmiques necessàries per ser-ho. Els agonistes opioides d'estructura quaternària, que passen amb molta dificultat la barrera hematoencefàlica, són també analgèsics. Finalment, els efectes analgèsics per aplicació perifèrica també són blocats per la naltrexona aplicada localment (Ossipov et al, 1999).

L'evidència clínica de la participació dels receptors opioides perifèrics ha estat motiu de polèmica després de la publicació d'una metaanàlisi que suggeria que existia una evidència insuficient per concloure sobre la participació perifèrica en l'efecte

final dels analgèsics opioides (Picard et al, 1997). Un estudi més extens va concloure en el sentit invers, destacant el benefici derivat dels efectes perifèrics (Stein i Yassouridis, 1997). A més, un assaig clínic aleatoritzat i amb cegament doble ha mostrat que la injecció intraarticular de morfina alleujava el dolor artròsic del genoll durant un temps llarg (Likar et al, 1997). Aquestes dades suggereixen que el desenvolupament d'opioides amb accions exclusivament perifèriques pot ser una important estratègia terapèutica, ja que permetria mantenir gran part dels seus efectes analgèsics sobre el component sensorial del dolor en absència dels temuts efectes centrals.

Receptors de les neurocinines

Existeixen des de fa temps nombroses evidències que vinculen les neurocinines (o taquicinines) amb la transmissió nociceptiva per la seva alliberació per les aferents primàries nociceptives en la primera sinapsi de la medul·la espinal. La més coneguda és la substància P (SP), però també es troben dins aquest grup les neurocinines A i B. L'SP i la neurocinina A són les que es troben en terminacions sensorials; les neurocinines poden actuar en tres subtipus de receptors, anomenats NK_1, NK_2 i NK_3. Unes fibres contenen només SP, mentre d'altres contenen també la neurocinina B i és relativament freqüent que coexisteixen amb altres pèptids com el CGRP i amb els aminoàcis excitadors (Rupniak i Hill, 1999). Els estímuls dolorosos la majoria de les vegades alliberen neurocinina A, mentre que l'SP requereix d'una estimulació prolongada i d'elevada freqüència (Duggan i Weihe, 1991). Els estudis realitzats fins ara mostren que la majoria dels receptors espinals són de tipus NK_1, mentre que l'evidència dels NK_2 i dels NK_3 és molt menor (Rupniak i Hill, 1999). Per aquesta raó, la majoria dels estudis han triat els NK_1 com a diana terapèutica per la recerca de nous analgèsics.

Una de les primeres dificultats per trobar fàrmacs dirigits als receptors esmentats fou l'obtenció de derivats sense característiques peptídiques, donades les limitacions per l'administració d'aquests. El primer, anomenat CP-96,345, fou descobert per Pfizer l'any 1991 (Snider et al, 1991) i, des de l'aleshores, es disposa d'un nombre substancial d'antagonistes NK_1 (Swain i Hargreaves, 1996). En qualsevol cas els problemes no han desaparegut a conseqüència de diversos obstacles. El primer és la diferent afinitat dels fàrmacs pels receptors NK_1 humans i de rosegadors, cosa que dificulta els estudis de cribratge. El segon, el pobre perfil farmacocinètic de molts dels compostos que els

impedeix un bon accés a l'SNC. El tercer, els efectes inespecífics sobre canals de sodi i calci, que els feien analgèsics sense que aquests efectes depenguessin del blocatge dels esmentats receptors. En conclusió, la possibilitat d'emprar antagonistes dels receptors NK_1 en el tractament clínic del dolor ha estat per aquestes raons un fet relativament recent.

En els anys noranta es realitzaren diversos estudis avaluant l'eficàcia clínica dels antagonistes NK_1. Seguint el model de Cerveró i Laird (1991), aquests fàrmacs haurien de ser útils en les situacions clíniques on hi ha dolor secundari a lesió tissular i, en conseqüència, amb una elevada activitat de les vies aferents primàries que alliberen neurocinines. Els estudis realitzats en el model de dolor per extracció del tercer molar no han estat unànimes, i alguns han mostrat una eficàcia similar a la de l'ibuprofèn, mentre que d'altres no han pogut provar la seva eficàcia (Taula 4). Cap dels altres estudis preliminars realitzats fins ara en diversos tipus de dolor ha mostrat efectes terapèutics. Val a dir, però, que alguns dels compostos emprats tenien una limitada capacitat per accedir a l'SNC i a més van ser emprats a dosi única, raó per la qual no pot descartar-se que l'administració repetida pugui mostrar efectes terapèutics més evidents.

Receptors de glutamat

Des del primer suggeriment que el glutamat podia participar en la transmissió nociceptiva, realitzada per Curtis et al (1959), nombrosos estudis han revelat la decisiva participació dels aminoàcids excitadors en la transmissió nociceptiva, tant experimentalment com clínicament (Coderre, 1999). L'ús clínic d'antagonistes dels receptors del glutamat tant els ionotròpics (iGluR), com NMDA, AMPA i kainat, com els metabotròpics (mGluR) s'ha vist entorpit per diferents circumstàncies.

Els efectes antinociceptius dels blocadors dels receptors NMDA en humans són ben coneguts. Els efectes analgèsics de dosis subanestèsiques de la ketamina han estat demostrats en nombrosos tipus de dolor, com el d'esquena, la cefalea, l'isquèmic, l'orofacial, els neuropàtics, el del membre fantasma, el postoperatori, el traumàtic, el neoplàstic, la fibromiàlgia, la neuràlgia postherpètica i la distròfia reflexa (Coderre, 1999). Altres estudis han mostrat a més els efectes analgèsics del CPP, un antagonista competitiu dels receptors NMDA (Kristensen et al, 1992) i del dextrometorfan (Suzuki et al, 1996). Però existeixen greus problemes per emprar-los clínicament de forma rutinària.

En primer lloc, els antagonistes competitius dels receptors NMDA han mostrat toxicitat motora experimental que pot impedir el seu ús clínic i, a més, molts dels fàrmacs d'aquest tipus tenen dificultats importants per travessar la barrera hematoencefàlica (Meldrum, 1985). Els blocadors de canal, com la ketamina, poden produir efectes psicotomimètics marcats que dificulten el seu ús (Oye et al, 1992) i, a dosis altes, poden causar neurotoxicitat (Olney, 1990). Però l'existència d'efectes analgèsics clars ha portat a la cerca de noves estratègies d'administració que minimitzin la seva toxicitat i permetin la seva aplicació clínica. Una possibilitat és actuar en altres llocs del receptor NMDA diferents del lloc d'unió del glutamat i del canal del receptor. Per exemple, la modulació del lloc d'unió de les poliamines o de la glicina podrien augmentar dràsticament l'efecte de dosis baixes de fàrmacs com la cetamina o els antagonistes competitius dels receptors NMDA. Aquesta possibilitat ha estat explorada experimentalment amb èxit (Chapman i Dickenson, 1995; Coderre i Van Empel, 1994), però encara ha de ser demostrada clínicament.

Una segona possibilitat implica la modulació dels receptors AMPA i kainat per antagonistes específics. Experimentalment, hom ha observat que els antagonistes d'aquests receptors són capaços de reduir la resposta nociceptiva (Neugebauer et al, 1993). Recentment, un estudi clínic ha mostrat que un antagonista AMPA/kainat, el LY293558, pot reduir el dolor postoperatori en humans (Gilron et al, 2000), cosa que indicaria que aquesta possibilitat terapèutica seria factible, sempre que hom trobés fàrmacs idonis.

Un altra possibilitat és la interferència sobre algun dels vuit subtipus de mGluR. L'activació d'aquests receptors podria augmentar per una banda l'alliberació de glutamat i per altra facilitar directament la transmissió (Coderre, 1999). Aquests resultats suggereixen que la interacció entre mGluR i iGluR és important per mantenir la transmissió glutamatèrgica. Diversos estudis experimentals han assenyalat que almenys l'mGluR1 podria participar en la resposta nociceptiva i de fet l'administració d'antagonistes o d'anticossos contra el receptor ha aconseguit la reducció de les respostes doloroses en models experimentals de dolor neuropàtic (Fisher et al, 1998; Fundytus et al, 1998). Una altra estratègia seria doncs modular a la vegada l'alliberació per una banda i l'activació directa dels receptors per un altra, de manera que podria limitarse la toxicitat associada amb l'ús exclusiu dels antagonistes NMDA. Aquesta és una interessant hipòtesi de treball.

Finalment, la implicació de receptors NMDA perifèrics en la nocicepció visceral i inflamatòria (Carlton i cols, 1995) ha suggerit la possibilitat d'emprar-los com a diana terapèutica donada la supressió dels efectes centrals que limiten el seu ús. El desenvolupament d'aquesta hipòtesi es troba encara en estudi donades les evidents dificultats de portar-ho a la pràctica (Parsons, 2001).

Receptors de serotonina

La serotonina constitueix un dels neurotransmissors coneguts des de fa temps en la participació de les respostes inflamatòries en els teixits perifèrics, però també participa en la modulació endògena inhibitòria a través de diverses vies, entre les que destaquen les bulboespinals. Aquestes accions duals, algèsiques a la perifèria i analgèsiques en l'SNC assenyalen la complexitat de les accions d'aquest neurotransmissor (Hamon i Bourgoin, 1999). No hi ha dubte que part d'aquesta complexitat s'explica per les seves accions sobre receptors serotonínics múltiples. La Taula 5 recull els diferents tipus de receptors serotonínics presents a medul·la espinal i ganglis de l'arrel dorsal. D'una somera lectura pot observar-se la possible complexitat de les relacions establertes en aquestes estructures, tot i que no consideren les localitzacions en les estructures supraespinals.

En els darrers anys, un gran nombre d'estudis ha volgut aclarir el rol dels receptors de serotonina a la nocicepció. Sembla clar que els 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-$HT_{2A/2C}$ i 5-HT_3 participen en els efectes moduladors de la serotonina tant al SNC com a les estructures perifèriques. Nogensmenys, només els agonistes 5-$HT_{1B/1D}$, com el sumatriptan són emprats en quadres clínics dolorosos com la migranya, encara que hi ha dades que indiquen que els antagonistes dels receptors perifèrics 5-HT_{2A} i 5-HT_3 poden reduir el dolor associat a inflamació (Langlois et al, 1996). A més, estudis recents sobre el mecanisme d'acció del sumatriptan suggereixen que agonistes selectius dels 5-HT_{1F} poden ser útils com antimigranyosos (Johnson et al, 1997). Finalment, la participació de la serotonina en el dolor neuropàtic experimental demostrada pels estudis de Feria (Sánchez et al, 1995) suggereix que la seva modulació podria constituir una nova diana terapèutica. La darrera aportació podria ser la modulació de diversos subtipus de receptors, com els 5-HT_{2B}, 5-HT_4, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT_6 i 5-HT_7 pels que no s'ha obtingut encara agonistes i antagonistes específics clínicament rellevants però que es localitzen a àrees crítiques per la modulació del dolor (Hamon i Bourgoin, 1999).

Adrenoceptors α_2

Els efectes analgèsics dels agonistes dels adrenoceptors són coneguts des de fa temps, però no fou fins fa pocs anys que van començar a ser emprats en terapèutica. Els múltiples llocs d'acció d'aquests fàrmacs dificultava l'obtenció d'efectes analgèsics sense afectació d'altres funcions fisiològiques. Estudis realitzats, entre d'altres, per Yaksh (1979) i Hammond et al (1985) demostraren la importància de l'alliberació de noradrenalina a la medul·la espinal per explicar els seus efectes analgèsics, així com del fet que els adrenoceptors α_2 participaven de forma important en aquesta resposta. Clínicament, la clonidina, un agonista clàssic d'aquests receptors, es comporta clarament com analgèsic (vegeu més endavant). El descobriment que aquests receptors tenien a la vegada diversos subtipus com els α_{2A}, els α_{2B} i els α_{2C} estimulà la recerca per establir quin d'ells podia estar implicat en aquesta resposta. L'evidència experimental, revisada recentment per Yaksh (1999) apunta a creure que són els α_{2A} els més importants per explicar l'efecte analgèsic de la clonidina. Addicionalment, hi ha dades experimentals que demostren que, a més dels efectes espinals ja descrits, els agonistes α_2 podrien exercir altres accions sobre estructures responsables de la resposta nociceptiva, com les terminacions nervioses perifèriques (Dray, 1997) o les estructures espinals (Guo et al, 1996).

La utilització clínica dels agonistes α_2 ha estat relativament àmplia en el dolor postoperatori i neuropàtic (Eisenach et al, 1996). La majoria dels estudis han emprat clonidina i molt menys dexmedetomidina, ambdós fàrmacs de perfil farmacològic similar amb afinitat elevada per adrenoceptors α_{2A} i menys per α_{2B} i α_{2C}. La majoria dels estudis l'han emprada per via epidural, donat el seu efecte sedant i depressor cardiovascular quan s'administra per via sistèmica. Globalment, els resultats obtinguts mostren una eficàcia clara, de menor durada que la morfina i que obliga a llur administració contínua en el dolor postoperatori. En el dolor neuropàtic han estat menys estudiats i els resultats han estat modestos, encara qui hi ha eficàcia en algunes situacions clíniques.

En la recerca de nous analgèsics, els agonistes α_2 tenen diverses propietats que els fan merèixer atenció (Yaksh, 1999). En primer lloc, poden ser útils en situacions clíniques on els opioides presenten eficàcia limitada, a més de poder emprar-se per a potenciar els seus efectes en alguns tipus de dolor. En segon lloc, no tenen perfils d'efectes indesitjables comuns, cosa que evita

una toxicitat additiva en cas de ser emprats de forma conjunta. En resum, el descobriment de nous agents més potents i selectius pot ajudar a controlar situacions àlgiques on existeix un limitat èxit terapèutic a l'actualitat.

Agonistes colinèrgics

Al contrari del que ha succeït tradicionalment amb els sistemes opioide i adrenèrgic, l'estudi de les propietats analgèsiques de la interferència del sistema colinèrgic és molt menys freqüent. Existeixen, però, evidències anecdòtiques dels efectes analgèsics de la nicotina i dels anticolinesteràsics, però curiosament també dels antagonistes muscarínics. En qualsevol cas, no hi hagué cap novetat d'interès amb el descobriment de l'epibatidina a la dècada dels noranta.

L'epibatidina és un alcaloide present a extractes cutanis de la pell d'una granota, *Epipedobates tricolor*, que ha mostrat tenir un intens efecte analgèsic per unió a receptors nicotínics (Badio i Daly, 1994). Els seus efectes indesitjables secundaris a l'activació de l'SNC poden limitar, però, la seva utilització clínica. Recentment, un nou agonista colinèrgic anomenat ABT-594 ha mostrat posseir efectes analgèsics potents per un mecanisme similar al de l'epibatidina, fins i tot en models experimentals de dolor neuropàtic. Al contrari de l'epibatidina, l'ABT-594 té una afinitat molt menor pels receptors nicotínics de la placa motora (Iwamoto, 1999).

En el dolor clínic, són conegudes les propietats analgèsiques dels anticolinesteràsics com la fisostigmina (Petersson et al, 1986) o la neostigmina (Lauretti et al, 1996). Més recentment, un assaig clínic ha mostrat com la neostigmina intratecal pot ser analgèsica en la intervenció cesària (Krukowski et al, 1997) i hom ha descrit que també pot ser eficaç en el càncer (Klamt et al, 1996). Totes aquestes dades obren la possibilitat d'analitzar més acuradament si la modulació colinèrgica pot suposar una ferma possibilitat analgèsica en el futur.

Receptors de cannabinoides

Junt a la morfina, els cannabinoides són probablement uns dels remeis més emprats en medicina des d'èpoques immemorials. En temps recents la seva capacitat per alleujar diverses situacions clíniques ha estat reavaluada, tot i les dificultats intrínseques per estudiar molècules d'abús i que, per tant, es troben sotmeses a estricte control legislatiu.

El descobriment per Matsuda et al (1990) de l'existència d'un receptor per cannabinoides i de Devane et al (1992) de substàncies endògenes, com l'anandamida, que activaven aquest receptor, estimulà la recerca de la caracterització dels efectes fisiològics d'aquest grup farmacològic. Actualment hom coneix que existeixen dos receptors, anomenats CB1 i CB2 i els nombrosos estudis farmacològics realitzats fins ara han mostrat que els cannabinoides presenten efectes analgèsics indiscutibles en models experimentals (Richardson, 2000), conseqüència de l'activació perifèrica i central (espinal i supraespinal) vinculada majoritàriament a l'activació de receptors CB1. Centralment, els cannabinoides actuarien modulant els llindars nociceptius, com a part de la seva capacitat per regular negativament l'activitat neuronal (Barinaga, 2001). Perifèricament actuarien inhibint l'activació de les vies aferents primàries (CB1) o la degranulació mastocitària (CB2). Tots aquests efectes indicarien que els cannabinoides podrien modular la hiperalgèsia de diferents causes, fins i tot la inflamació i el dolor neuropàtic, on han demostrat tenir eficàcia experimental (Bridges et al, 2001).

Clínicament hi ha menys dades. A més, existeixen diversos problemes per avaluar correctament la possible eficàcia analgèsica d'aquests compostos. En primer lloc, la qualitat dels estudis clínics és baixa per raons obvies. En segon lloc, l'absorció oral del delta-9-tetrahidrocannabinol és lenta i erràtica i els efectes finals són probablement diferents dels propis del derivats del *cannabis* fumat. La variabilitat pot ser molt elevada segons el tipus de dolor considerat i els efectes indesitjables poden limitar el seu ús en persones no habituades a consumir derivats d'aquest tipus (Richardson, 2000).

Un dels primers estudis que avaluà els efectes analgèsics dels cannabinoides fou publicat per Noyes et al (1975) i revelà que l'administració de 20 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol per via oral era similar a la de 120 mg de codeïna en pacients amb càncer avançat. Recentment hom ha descrit l'eficàcia de la marihuana fumada per alleujar el dolor muscular crònic i la neuràlgia del trigemin de pacients amb esclerosi múltiple (Consroe et al, 1997). Tot i això, un estudi sistemàtic de 9 assaigs clínics aleatoritzats utilitzant cannabinoides (no *cannabis*) ha confirmat la seva eficàcia analgèsica similar a la codeïna. Nogensmenys, els efectes sobre l'SNC poden limitar el seu ús clínic (Campbell et al, 2001).

NOUS CONCEPTES PER A NOUS MEDICAMENTS? EL TRACTAMENT DIRIGIT ALS MECANISMES FISIOPATOLÒGICS

No es pot acabar aquest capítol sense referir-nos a un altre interessant concepte que ha anat prenent cos en els darrers anys. Fa quatre anys, es publicaven les conclusions d'un grup de treball que assenyalava la importància de classificar el dolor en base als mecanismes fisiopatològics alterats, de forma que els fàrmacs analgèsics anessin dirigits a modular-los i no a actuar de forma inespecífica (Woolf i cols, 1998). Aquest concepte, encara que molt atractiu, té diverses limitacions com, per exemple, que els mètodes diagnòstics no permeten filar tan prim de forma rutinària, són llargs d'aplicar i costosos. Per tant és necessari desenvolupar mètodes d'interrogatori i d'exploració més senzills per afavorir l'esmentada classificació (Woolf i Decosterd, 1999). En qualsevol cas, no hi ha dubte que el desenvolupament de nous medicaments com els esmentats en les seccions anteriors, donaran lloc a formes més específiques d'actuar sobre els mecanismes nociceptius. Així, els inhibidors de la síntesi d'eicosanoides podran blocar la sensibilització dels nociceptors, mentre que la sensibilització de les neurones de la banya medul·lar posterior podrà ser aconseguida pels antagonistes del glutamat (Max, 2000). A més, les descàrregues nervioses ectòpiques per lesió o inflamació potser seran eliminades pels blocadors de canals de sodi, i la hiperactivitat simpàtica amb l'alliberació de noradrenalina conseqüent podria ser contrarestada pels fàrmacs que redueixin l'activitat simpàtica. La Taula 6 recull alguns suggeriments de com actuar sobre els símptomes amb fàrmacs més o menys específics.

Però la veritat és que passarà temps fins que la possibilitat del tractament analgèsic es trobi basat en dianes moleculars específiques. A la Taula 7 s'inclou la fase de desenvolupament d'alguns fàrmacs que actuen sobre les noves dianes terapèutiques, encara que molts d'aquests productes no arribaran a comercialitzar-se. Caldrà un coneixement més aprofundit de quins mecanismes es troben implicats en la lesió hística que genera el dolor i serà necessari disposar de fàrmacs que permetin abolir de forma eficaç i segura aquests processos fisiopatològics. És molt possible que els opioides i els AINE segueixin sent útils en molts pacients amb dolor agut donada la seva capacitat per modular diversos mecanismes al mateix temps. Potser aquest és el secret, actuar en més d'un lloc d'acció de manera que la transmissió nociceptiva

pugui ser modificada en diverses etapes. Seria paradoxal que, després de tants anys de lluitar contra la polimedicació, la millor solució dels dolors crònics comportés l'administració de fàrmacs diferents actuant sobre mecanismes diferents. En qualsevol cas, si aquesta és la solució per als pacients amb dolor crònic, no hi ha cap dubte val la pena explorar-la acuradament.

Taula 1
Alguns fàrmacs no considerats com medicaments analgèsics i emprats per alleujar el dolor en situacions específiques (analgèsics secundaris)

Fàrmac	Entitats clíniques
Antidepressius	Neuràlgia postherpètica, neuropatia diabètica
Antiepilèptics	Neuràlgia postherpètica, neuropatia diabètica
Vasodilatadors	Malaltia de Raynaud
Antagonistes de la serotonina	Migranya
Simpaticolítics	Distròfia reflexa
Benzodiazepines	Espasticitat
Antiarrítmics	Dolor neuropàtic
Corticosteroides	Malaltia de Horton
Sals de liti	Cefalea histamínica de Horton *(cluster headache)*

Taula 2
Principals objectius terapèutics dels nous fàrmacs analgèsics

- Receptors de les neurotrofines
- Receptors purinèrgics
- Receptors de vanil·loides
- Receptors de bradicinina
- Canals iònics
- Receptors opioides perifèrics
- Receptors de les neurocinines
- Receptors de glutamat
- Receptors de serotonina
- Adrenoceptors α_2
- Receptors colinèrgics
- Receptors de cannabinoides

Taula 3
Efectes perifèrics de les purines sobre la transmissió nociceptiva

- **Receptors de l'adenosina A_1.** La seva activació dóna efectes analgèsics. Hom creu que els receptors A_1 formen part d'un complex multireceptor on també hi ha un receptor opioide μ i un adrenoceptor-α_2
- **Receptors de l'adenosina A_2.** Les accions algogèniques de l'adenosina semblen estar vinculades a l'activació d'aquests receptors.
- **Receptors de l'adenosina A_3.** L'activació d'aquests receptors causa una resposta nociceptiva i potencia les respostes inflamatòries

Taula 4

Efecte analgèsic de diferents antagonistes dels receptors NK1 en diferents situacions clíniques (modificat de Sawynok i Cowan, 1999).

Compost	Situació clínica	Resultat
CP-99.994 (i.v.)	Extracció del tercer molar Dolor neuropàtic	Analgèsia igual a l'ibuprofèn Sense efecte
CP-122.721 (v.o.)	Extracció del tercer molar	Analgèsia dèbil
Aprepitant (v.o.)	Extracció del tercer molar	Sense efecte
Lanepitant (v.o.)	Osteoartrosi Migranya	Sense efecte Sense efecte
Dapitant (v.o.)	Migranya	Sense efecte

i.v. = via intravenosa; v.o. = via oral.

Taula 5

Subtipus de receptors serotonínics a medul·la espinal i gangli de l'arrel dorsal i fàrmacs emprats clínicament.

Tipus	Agonista	Antagonista	Medul·la espinal (banya posterior)	Gangli de l'arrel dorsal
5-HT_{1A}	Alnespirona	--	+++	--?
5-HT_{1B}	Sumatriptan	--	++	+
5-HT_{1D}	--	--	+	++
5-HT_{1E}	--	--	+	--
5-HT_{1F}	Sumatriptan	--	+	+
5-HT_{2A}	--	Ketanserina	(+)	+
5-HT_{2B}	--	--	(+)	--?
5-HT_{2C}	--	--	(+)	+
5-HT_{4}	--	--	+	+
5-HT_{5A}	--	--	+	+
5-HT_{5B}	--	--	+	+
5-HT_{6}	--	--	+	--
5-HT_{7}	--	--	+	+
5-HT_{3}	--	Ondansentron, granisetron	++	++

+++, ++, +, (+): diferents graus d'expressió dels receptors a medul·la.
--: absència d'expressió. ?: desconegut

Taula 6

Tractament farmacològic basat en dianes moleculars que modulen els mecanismes que produeixen els símptomes dolorosos (modificat de Costigan i Woolf, 2000).

Mecanisme	Símptoma	Diana	Fàrmac
Sensibilització perifèrica	Hiperalgèsia (estàtica) mecànica	VR-1	Capsaïcina, antagonistes VR-1
	Hiperalgèsia tèrmica		
	Dolor espontani	TTX-R	Blocadors TTX-R
		NGF/trkA	Antagonistes NGF
		Bradicinina	Antagonistes bradicinina
		Serotonina	Antagonistes serotonina
Descàrregues ectòpiques	Dolor espontani (cremant, com descàrregues elèctriques)	TTX-S TTX-R	Blocadors de canals de sodi (antiepilèptics, antiarrítmics, lidocaïna)
Dolor mantingut pel simpàtic	Dolor espontani	Adrenoceptor α_1	Fentolamina, guanetidina
Sensibilització central	Hiperalgèsia (dinàmica) tàctil	NMDA-R	Antagonistes NMDA (ketamina, antagonistes de glicina)
	Hiperalgèsia secundària	COX-2 NK1	Inhibidors COX-2, Antagonistes d'eicosanoides
Reducció de la inhibició	Dolor espontani, hiperalgèsia	Receptors opioides adrenoceptors α_2 mGluR, nAChR, CB2	Agonistes de receptors μ, gabapentina, clonidina, agonistes $GABA_{A/B}$, agonistes CB2

Taula 7

Principis actius que actuen sobre noves dianes terapèutiques per obtenir l'efecte analgèsic i que es troben en fases de desenvolupament clínic

Noves dianes terapèutiques	Principis actius		
	Fase I	**Fase II**	**Fase III**
Antagonistes dels receptors de neurocinines	• CGP-49823 • CP-99994 • RP-67580 • SDZ-NKT-343 o NKT-343	• Dapitant • FK-888 • Lanepitant • Saredutant	
Anàlegs de la capsaïcina (sobre receptors vanilloides)		• Capsavanil • Resiniferatoxin	
Agonista dels cannabinoides	• Dronabinol (com antimigranyós)		
Agonistes opioides κ perifèrics		• Asimadoline	• Fedotozine
Receptors de glutamat	• Con-G o CGX-1007 o Conantokin G • Neramexane • PD 196860 o CI 1041 • ZD-9379	• CNS-5161 • GV-196771-A • LY-215490 i LY-326325	
Receptors de serotonina	• D-16949	• Ruzadolane o UP 2691 • Sarpogrelate (Anplag®)	
Adrenoceptors α_2			• Dexmedetomidina
Receptors colinèrgics		• ABT-594	
Canals iònics (TTX-R)		• Toxina botulínica tipus C i F (com antiespasmòdiques)	• Toxina botulínica tipus B (comercialitzada 2001)

Dades obtingudes de les bases de dades: Adis R&D Insight (noviembre 2001), Prous Science Ensemble® database (2001) i Prous Science Integrity 2002. No s'inclouen els principis actius que no han arribat a fases de desenvolupament clínic ni els productes en fases clíniques amb mecanismes d'acció més coneguts.

BIBLIOGRAFIA

Asano M, Inamura N, Hatori C, Sawai H, Fujiwara T, Katayama A, et al. The identification of an orally active, nonpeptide bradykinin B_2 receptor antagonist, FR 173657. Br J Pharmacol 1997; 120: 617-624.

Badio B, Daly JW. Epibatidine, a potent analgesic and nicotinic agonist. Mol Pharmacol 1994; 45: 563-569.

Barinaga M. How cannabinoids work in the brain. Science 2001; 291:2530-2531.

Belfrage M, Sollevi A, Segerdahl M, Sjölund K-F, Hanson P. Systemic adenosine infusion alleviates spontaneous and stimulus evoked pain in patients with peripheric neuropathic pain. Anest Analg 1995; 81: 713-717.

Bleehen T, Hobbiger F, Keele CA. Identification of algogenic substances in human erythrocytes. J Physiol 1976; 262: 131-149.

Bridges D, Ahmad K, Rice ASC. The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. Br J Pharmacol 2001; 33: 586-594.

Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. TiPS 2001; 22: 182-188.

Burnstock G, Wood JN. Purinergic receptors: their role in nociception and primary afferent neurotransmission. Curr Opinion Neurobiol 1996; 6: 526-532.

Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds JM, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. BMJ 2001; 323:13-16.

Carlton SM, Hargett GL, Coggeshall RE. Localization and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin. Neurosci Lett 1995; 197:25-28.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389: 816-824.

Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martín WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KF, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 2000; 288:241-242.

Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxius heat. Nature 1999; 398: 436-441.

Cerveró F, Laird JMA. One pain or many pains?: a new look at pain mechanisms. NIPS 1991; 6: 268-273.

Chapman V, Dickenson AH. Time-related roles of excitatory amino acid receptors during persistent noxiously evoked responses of rat dorsal horn neurones. Brain Res 1995; 703: 45-40.

Chast F. Histoire contemporaine des médicaments. Editions La Découverte: París, 1995.

Coderre TJ. Excitatory amino acid antagonists: potential analgesics for persisten pain. A Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nova York, 1999; 157-178.

Coderre TJ, Van Empel I. The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents. II. Assessment of the antinociceptive activity of combinations of competitive and non-competitive NMDA antagonists with agents acting at allosteric-glycine and polyamine receptor sites. Pain 1994; 59: 353-359.

Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. Eur Neurol 1997; 38:44-48.

Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. J Pain 2000; 1(Suppl 1):35-44.

Curtis DR, Phillips JW, Watkins JC. Chemical excitation of spinal neurons. Nature 1959; 183: 611-612.

Davis KD, Meyer RA, Turnquist JL, Fillon TG, Pappagallo M, Campbell JN. Cutaneous pretreatment with the capsaicin analog NE-21610 prevents the pain to a burn and subsequent hyperalgesia. Pain 1995; 62: 373-378.

Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P i cols. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. Nature 2000; 405:183-187.

Devane WA, Dysarz III FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Science 1992; 258:1946-1949.

Dray A. Pharmacology of peripheral afferent terminals. A Yaksh TL et al (eds.). Anesthesia: Biologic Foundations. Filadèlfia: Lippincott-Raven, 1997; 543-556.

Dray A. Vanilloids as analgesics. A Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nova York, 1999; 117-134.

Duggan AW, Weihe E. Central transmission of impulses in nociceptors: events in the superficial dorsal horn. A Basbaum A, Besson JM (eds.). Towards a new pharmacology of pain. Chichester: John Wiley & Sons, 1991; 35-67.

Eglen RM, Hunter JC, Dray A. Ions in the fire: recent ion-channel research and approaches to pain therapy. TiPS 1999; 20: 337-342.

Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha (2)-adrenergic agonist for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1985). Anesthesiology 1996; 85: 655-674.

Fisher K, Fundytus ME, Cahill CM, Coderre TJ. Intrathecal administration of the mGluR compound, (S)-4CPG, attenuates hyperalgesia and allodynia associated with sciatic nerve constriction injury in rats. Pain 1998; 77: 259-266.

Franco-Cereceda A, Kallner G, Lundberg JM. Cyclo-oxygenase products released by low pH have capsaicin-like actions on sensory nerves in the isolated guinea pig heart. Cardiovasc Res 1994; 28: 365-369.

Fundytus ME, Fisher K, Dray A, Henry Jl, Coderre TJ. *In vivo* antinociceptive activity of anti-rat mGluR1 and mGluR5 antibodies in rats. Neuroreport 1998; 9: 731-735.

Gilron I, Max MB, Lee G, Booher SL, Sang CN, Chappell AS, Dionne RA. Effects of the 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-proprionic acid/kainate antagonist LY293558 on spontaneous and evoked postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 320-327.

Guo TZ, Jiang JY, Butermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus coeruleus produces antinociception. Anesthesiology 1996; 84: 873-881.

Hall JM. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. Pharmacol Ther 1992; 56: 131-190.

Hammond DL, Tyce GM, Yaksh TL. Efflucts of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline into spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla. J Physiol 1985; 359: 151-162.

Hamon M, Bourgoin S. Serotonin and its receptors in pain control. . A Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nova York, 1999; 203-228.

Ho BT, Huo YY, Lu JG, Newman RA, Levin VA. Analgesia activity of anticancer agent suramin. Anti-Cancer Drugs 1992; 3: 91-94.

Iwamoto ET. Cholinergic agonists as analgesics. A Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nova York, 1999; 265-286.

Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM, Audia JE, Kaldor SW, Flaugh ME y cols. 5-HT_{1F} receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs. Neuroreport 1997; 8: 2237-2240.

Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Nature 2001; 413: 203-210.

Kamei J, Zushida K, Morita K, Sasaki M, Tanaka S. Role of vanilloid VR1 receptor in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice. Eur J Pharmacol 2001; 422:83-86.

Karlsten R, Gordh T. An A1-selective adenosine agonist abolishes allodynia elicited by vibration and touch after intrathecal injection. Anesth Analg 1995; 50: 844-847.

Keele CA, Armstrong D. Substances producing pain and itch. Baltimore: Williams & Wilkins 1964; 124-151.

Klamt JG, Reis MPD, Neto JB, Prado WA. Postoperative analgesic effect of subarachboid neostigmine in two patients with cancer pain. Pain 1996; 66: 389-391.

Kress M, Zeilhofer HU. Capsaicin, protons and heat: new excitement about nociceptors. TiPS 1999; 20: 112-118.

Kristensen JD, Svensson B, Gordh T-Jr. The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes 'wind-up pain' after intrathecal administrarion in humans. Pain 1992; 51: 249-253.

Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. Anesth Analg 1997; 84: 1269-1275.

Langlois A, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG, Riviere PJM. Response heterogeneity of 5-HT_3 receptor antagonists in a rat visceral hypersensitivity model. Eur J Pharmacol 1996; 318:141-144.

Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. Anesth Analg 1996; 82: 1182-1187.

Leslie TA, Emson PC, Dowd PM, Woolf CJ. Nerve growth factor contributes to the up-regulation of growth-associated protein 43 and preprotachykinin A messenger RNAs in primary sensory neurons following peripheral inflammation. Neuroscience 1995; 67: 753-761.

Likar R, Schafer M, Paulak F, Sittl R, Pipam W, Schalk H i cols. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. Anesth Analg 1997; 84: 1313-1317.

Mann CC, Plummer ML. The Aspirin wars. Money, medicine, and 100 years of rampant competition. Alfred A. Knopf: Nova York, 1991.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 1990; 346:561-564.

Max MB. Is mechanism-based pain treatment attainable? Clinical trial issues. J Pain 2000; 1 (suppl.1): 2-9.

Meldrum BS. Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters. Clin Sci 1985; 68: 113-122.

Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965; 150:971-979.

Neugebauer V, Kornhuber J, Lucke T, Schaible HG. The clinically available NMDA receptor antagonist memantine is antinociceptive on rat spinal neurones. Neuroreport 1993; 4: 1259-1262.

Noyes R, Brunk, Avery DH, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydro cannabinol and codeine. Clin Pharmacol Ther 1975; 18:84-89.

Olney JW. Excitotoxic amino-acids and neuropsychiatric disorders. Ann Rev Pharm Toxicol 1990; 30: 47-71.

Oye I, Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: Evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260: 1209-1213.

Ossipov MH, Lai J, Malan TP, Porreca F. Recent advances in the pharmacology of opioides. A Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nova York, 1999; 49-72.

Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001; 429: 71-78.

Perkins MN, Campbell E, Dray A. Antinociceptive activity of the bradykinin B_1 and B_2 receptor antagonists, desArg^9(Leu^8)-Bk and HOE 140, in tow models of persistent hyperalgesia in the rat. Pain 1993; 53: 191-197.

Petersson J, Gordh TE, Hartvig P, Wiklund L. A double-blind trial of the analgesic properties of physostigmine in postoperative patients. Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30: 283-288.

Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. Pain 1997; 72:309-318.

Planells-Cases R, Aracil A, Merino JM, Gallar J, Pérez-Payá E, Belmonte C, González JM, Ferrer-Montiel AV. Arginine-rich peptides are blockers of VR-1 channels with analgesic activity. FEBS Letters 2000; 481: 131-136.

Rang HP, Bevan SJ, Perkins MH. Peripherally acting analgesic agents. A Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nova York, 1999; 95-115.

Richardson JD. Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. J Pain 2000; 1: 2-14.

Rupniak NJ, Hill RG. Neurokinin antagonists. A Sawynok J, Cowan A. Novel aspects of pain management: opioids and beyond. Wiley-Liss: Nova York, 1999; 135-155.

Sánchez A, Niebbala B, Feria M. Modulation of neuropathic pain in rats by intrathecally injected serotonergic agonists. Neuroreport 1995; 6:2585-2588.

Sawynok J, Sweeney MI, White TD. Classification of adenosine receptors mediating antinociception in the rat spinal cord. Br J Pharmacol 1986; 88: 923-930.

Sawynok J, Reid A. Peripheral adenosine 5'-triphosphate enhances nociception in the formalin test via activation of a purinergic P_{2x} receptor. Eur J Pharmacol 1997; 330: 115-121.

Sawynok J, Poon A. Purines: potential for development as analgesic agents. A Sawynok J, Cowan A. Novel aspects of pain management: opioids and beyond. Wiley-Liss: Nova York, 1999; 229-247.

Snider RM, Constantine JW, Lowe JA, Longo KP, Lebel WS, Woody HA i cols. A potent nonpeptide antagonist of the substance P (NK_1) receptor. Science 1991; 251:435-439.

Sollevi A, Belfrage M, Lundeberg T, Segerdahl M, Hansson P. Systemic adenosine infusion: a new treatment modality to alleviate neuropathic pain. Pain 1995; 61: 155-158.

Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. New Eng J Med 1995; 332:1685-1690.

Stein C, Yassouridis A. Peripheral morphine analgesia. Pain 1997; 71:119-121.

Suzuki T, Kato J, Saeki S, Ogawa S, Suzuki H. Analgesic effect of dextromethorphan for postherpetic neuralgia. Masui – Jap J Anesthesiol 1996; 45: 629-633.

Swain CJ, Hargreaves RJ. Neurokinin receptor antagonists. Ann Rep Med Chem 1996; 31:111-120.

Sweeney MI, White TD, Sawynok J. Involvement of adenosine in the spinal antinociceptive effects of morphine and noradrenaline. J Pharmacol Exp Ther 1987; 243: 657-665.

Sylvén C, Jonzon B, Fredholm BB, Kaijser L. Adenosine injection into the brachial artery produces ischemia like pain of discomfort in the forearm. Cardiovasc Res 1988; 22: 674-678.

Sylvén C, Beermann B, Jonzon B, Brandt R. Angina pectoris-like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers. BMJ 1986; 293: 227-230.

Vapaatalo H, Onken D, Neuvonen PJ, Westermann E. Stereospecificity in some central and circulatory effects of phenylisopropyl-adenosine (PIA). Arzneim-Forsch (Drug Res) 1975; 25: 407-410.

Wahl P, Foged C, Tullin S, Thomsen C. Iodo-resiniferatoxin, a new potent vanilloid receptor antagonist. Mol Pharmacol 2001; 59:9-15.

Wardle KA, Ranson J, Sange GJ. Pharmacological characterization of the vanilloid receptor in the rat dorsal spinal cord. Br J Pharmacol 1997; 121: 1012-1016.

Waldmann R, Bassilana F, de Weille J, Champigny G, Heurteaux C, Lazdunski M. Molecular cloning of a non-inactivating proton-gated Na+ channel specific for sensory neurons. J Biol Chem 1997; 272:20975-20978.

Waldmann R, Lazdunski M. H (+)-gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels. Curr Opin Neurobiol 1998; 8:418-424.

Waxman SG. The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons. Pain 1999; Suppl. 6: S133-S140.

Waxman SG, Dib-Hajj S, Cummins TR, Black JA. Sodium channels and pain. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 7635-7639.

Weatherall D. In search of a cure. Oxford: Oxford University Press, 1990.

Woolf CJ, Ma Q-P, Allchorne A, Poole S. Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. J Neurosci 1996; 16:2716-2723.

Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M i cols. Towards a mechanism-based classification of pain? Pain 1998; 77:227-229.

Woolf CJ, Decosterd I. Implication of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. Pain 1999; Suppl 6:141-147.

Yaksh TL. Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray. Brain Res 1979; 160:180-185.

Yaksh TL. Alpha-2 adrnergic agonists as analgesics. A Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nova York, 1999; 179-202.

Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001; 429: 23-37.

Zubieta J-K, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM i cols. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and effective dimensions of pain. Science 2001; 293: 311-315.

CAPÍTOL XXI

Efectes antinociceptius i antiinflamatoris dels opioides

Dra. M. M. Puig, Dr. A. Romero, Dr. O. Pol*
*Dr. S. Sánchez, Dra. Mª E. Planas**
Servei d'Anestesiologia, Hospital Universitari del Mar, UAB i
**Departament de Farmacologia, Facultat d'Odontologia, UB, Barcelona.*

Els opioides són analgèsics potents que actuen unint-se a receptors específics de membrana denominats receptors opioides (RO) (Barnard, 1993; Brownstein, 1993). Receptors i pèptids opioides endògens (POE) constitueixen un sistema modulador de la nocicepció (sistema opioide endogen, SOE) les funcions fisiològiques del qual no estan completament establertes. El SOE es troba àmpliament distribuït en l'organisme dels mamífers i, a més de participar en la modulació del dolor i l'afectivitat, participa en altres funcions del sistema nerviós com ara l'aprenentatge i la memòria, l'activitat locomotora, la secreció neuroendocrina, les funcions vegetatives i les respostes immunològiques (Herz, 1998; Schultz i Gross, 2001; Cabot, 2001).

El 1973 es van identificar tres tipus d'RO (μ, δ, κ) i poc després es van aïllar i caracteritzar tres famílies de lligands endògens de natura peptídica (encefalines, endorfines i dinorfines), codificats en tres gens independents que originen els precursors proopiomelanocortina, proencefalina i prodinorfina (Day i cols, 1993). Recentment, s'ha caracteritzat un nou grup de possibles transmissors peptídics denominats endomorfines (Zadina i cols, 1997), estructuralment diferents dels POE i que s'uneixen de forma selectiva als RO-μ. Altres pèptids endògens que posseeixen acció opioide μ deriven de la llet (β-caseomorfines; Teschmacher i cols., 1997) i de la cadena β de la hemoglobina (hemomorfines; Zhao i cols., 1997). D'altra banda, s'ha aïllat un nou RO denominat ORL1 (*Opioid Receptor Like 1* o *orphan OR;* Wick i cols., 1994) el lligand endogen del qual és un pèptid de 17 aminoàcids deno-

minat nociceptina (Meunier i cols, 1995) que posseeix una certa semblança amb la dinorfina. La caracterització molecular dels RO ha permès explorar els mecanismes que en regulen la síntesi, establir-ne les característiques bioquímiques i farmacològiques i determinar-ne la localització anatòmica. El sistema nerviós central posseeix concentracions elevades de RO en les làmines superficials de la banya dorsal de la medul·la espinal i el cervell, especialment en les estructures límbiques, nuclis del tàlam i en les árees de control de les funcions viscerals. Els RO tenen una àmplia distribució perifèrica i entre altres teixits, s'expressen en teixit nerviós (ganglis de les arrels dorsals, terminacions sensorials i simpàtiques), en cèl·lules del sistema immune i en cèl·lules endocrines.

A causa de la multiplicitat de RO i a la seva àmplia distribució, l'administració d'opioides indueix un gran nombre d'efectes farmacològics, tots ells mediats per l'activació de RO. En l'home, els opioides s'utilitzen de forma exclusiva a causa del seu efecte analgèsic, perquè són eficaços en el tractament del dolor agut i crònic de diferent etiologia. L'administració sistèmica d'opioides indueix analgèsia a causa de l'activació simultània de RO situats a nivell perifèric, espinal i supraespinal, i s'ha demostrat que hi ha sinèrgia entre els llocs d'acció espinals i supraespinals. D'altra banda, l'administració local d'agonistes μ o δ per via perifèrica, intratecal o intracerebroventricular també indueix antinocicepció, amb característiques ben definides tant en models animals com en l'home.

La caracterització del SOE a nivell perifèric ha obert un nou camp de recerca relacionat amb la seva possible funció moduladora de la reacció inflamatòria local. D'aquesta forma, s'ha demostrat que en processos inflamatoris perifèrics: a) els opioides exògens actuen localment inhibint la transmissió sensorial (nociceptiva, etc.); b) el nombre o densitat de RO augmenta en teixits nerviosos perifèrics (gangli de l'arrel dorsal, terminacions sensorials primàries, plexe mientèric); c) les cèl·lules immunes (residents o no) que participen en la reacció inflamatòria expressen RO i POE. Tanmateix, no coneixem amb exactitud la funció del SOE durant la inflamació perifèrica, i en especial el paper que té en la interacció existent entre el teixit nerviós, el sistema immune i la microcirculació perifèrica.

En els darrers anys, el nostre grup de treball ha investigat el paper que desenvolupen el SOE durant la inflamació perifèrica en dos models experimentals: la inflamació induïda per carrage-

nina en la pota de la rata i la inflamació intestinal induïda per oli de crotó en el ratolí. La participació del SOE es va avaluar utilitzant l'administració d'antagonistes opioides, i partint de la hipòtesi que si la inflamació indueix l'alliberament de POE, l'administració d'antagonistes hauria d'incrementar determinats aspectes de la resposta inflamatòria local (edema, motilitat intestinal). D'aquesta forma vam poder demostrar un alliberament local de POE que participarien en la modulació inhibitòria de la reacció inflamatòria (Planas i cols., 1995; Pol i cols., 1995).

D'altra banda, en el model d'inflamació articular la inflamació indueix l'expressió de RO en terminacions sensorials, fet que explica l'efecte antinociceptiu dels opioides injectats localment. Aquests RO no es troben presents (o la seva densitat és molt baixa) en absència d'inflamació i aparentment viatgen des dels ganglis de les arrels dorsals (GAD) fins a la perifèria en resposta a la lesió inflamatòria. De moment, no s'ha pogut demostrar que augmenti la síntesi de RO a nivell dels GAD, sinó simplement que hi ha un augment del transport axonal d'aquests (Hassan i cols., 1993; Stein, 1995). L'intestí expressa de manera constitutiva una densitat més gran de RO, especialment en el plexe mientèric, on participen en la modulació inhibitòria de la motilitat intestinal. Durant la inflamació intestinal, l'efecte antitrànsit dels opioides es veu augmentat (Puig i Pol, 1998) a causa d'un increment en la síntesi de RO a nivell del plexe mientèric (Pol i cols., 2001). D'aquesta manera, durant la inflamació perifèrica, tant l'efecte antinociceptiu dels opioides administrats localment (inflamació articular) com l'efecte inhibidor de la motilitat a nivell perifèric (inflamació intestinal) estan ben caracteritzats.

Durant la inflamació perifèrica, a més de l'acció antinociceptiva i antitrànsit, els opioides presenten una acció antiinflamatòria que actualment és un dels objectius d'estudi del nostre grup. En el model d'inflamació intestinal hem pogut demostrar un augment dels efectes inhibidors dels agonistes δ i μ sobre la permeabilitat intestinal utilitzant ^{51}Cr-EDTA, el que suggereix una sensibilització o un increment dels RO (neuronals i/o extraneuronals) que participen en la regulació de la permeabilitat durant la inflamació (Valle i cols., 2001). Estudis en curs que avaluen l'extravasació de plasma en el mateix model experimental suggereixen un paper rellevant dels RO en aquest procés. Per tant, durant la inflamació intestinal, el SOE podria tenir un paper modulador inhibidor, tant sobre la secreció com sobre l'extravasació de plasma que es produeixen com a conseqüència de l'estímul inflamatori.

En el model d'inflamació articular, diversos autors han demostrat que els opioides són capaços de disminuir l'edema i l'extravasació de plasma (Green i Levine, 1992; Gavalos i cols., 1994; Taylor i cols., 2000) sense que es coneguin, de moment, els mecanismes precisos ni la localització (neuronal, extraneuronal) dels RO implicats. De forma esquemàtica, podem considerar tres components que participen en la reacció inflamatòria local: les terminacions sensorials i simpàtiques (teixit nerviós), els vasos sanguinis i les cèl·lules del sistema immune. La lesió inflamatòria allibera múltiples mediadors i moduladors que actuen individualment o simultàniament sobre els tres components i, com a conseqüència, es produeix/modula la resposta inflamatòria local. El SOE (receptors i transmissors peptídics) participa en la modulació inhibitòria de la resposta inflamatòria local incidint sobre els tres components, produint antinocicepció i, possiblement, una disminució de la inflamació. Els mediadors de la inflamació actuen sobre:

- *Terminacions sensorials i simpàtiques*, induint: i) una sensibilització dels nociceptors que facilita la transmissió nociceptiva responsable del dolor i hiperalgèsia (sensibilització central/perifèrica); ii) l'excitació de les fibres sensorials, induint a nivell dels cossos cel·lulars (GAD) l'expressió/inhibició de certs gens implicats en la resposta inflamatòria; iii) l'alliberament de neuropèptids com ara SP o CGRP, entre altres. Al seu torn, aquests interaccionen amb receptors específics situats en les cèl·lules endotelials de la microcirculació incrementant l'extravasació de plasma. Com ja hem dit anteriorment, la inflamació indueix l'expressió de RO a nivell de les terminacions sensorials primàries i aquests receptors podrien participar en la modulació inhibitòria de la resposta nociceptiva local.
- *Vasos* (cèl·lules endotelials de les vènules postcapilars). Durant la inflamació, l'extravasació de plasma està sota control humoral i nerviós i constitueix un aspecte important de la reacció inflamatòria local. S'ha postulat que els estímuls nociceptius indueixen extravasació per l'activació d'una població de fibres sensorials de tipus C sensibles a la capsaicina. L'estimulació d'aquestes fibres indueix l'alliberament de taquicinines que actuen sobre receptors de la microvasculatura i indueixen extravasació. D'altra banda, estudis recents han demostrat la presència de RO μ en les cèl·lules endotelials vasculars i cardíaques en humans

(Cadet i cols., 2000). En el teixit inflamat, els opioides podrien inhibir l'extravasació de plasma mitjançant l'activació de RO situats en les terminacions sensorials, a nivell dels mastòcits o en les cèl·lules de l'epiteli vascular.

- *Cèl·lules immunes*. Les cèl·lules immunes alliberen múltiples mediadors que participen en la resposta inflamatòria local. Entre altres, la histamina i la serotonina, que es troben en els mastòcits i s'alliberen de manera simultània com a resposta a l'estímul inflamatori. Aquestes cèl·lules expressen a més RO μ i δ (Chuang i cols., 1995; Gavériaxu i cols., 1995), la funció fisiològica dels quals de moment es desconeix. D'altra banda, el sistema immune és capaç de modular la resposta inflamatòria (dolor i probablement extravasació) localment, és a dir, a nivell del teixit lesionat, alliberant POE a partir de cèl·lules immunes (Machelska i Stein, 2000). El POE més abundant alliberat pels limfòcits és la ß-endorfina i, en menor proporció, la metionina-encefalina i la dinorfina-A. L'alliberament d'aquests pèptids a partir de les cèl·lules immunes es produeix principalment per l'acció del CRF i de la interleucina 1-ß. S'ha postulat que els POE alliberats localment s'unirien als RO expressats en les fibres sensorials primàries, inhibint així la transmissió nociceptiva i, com a conseqüència, l'extravasació de plasma.

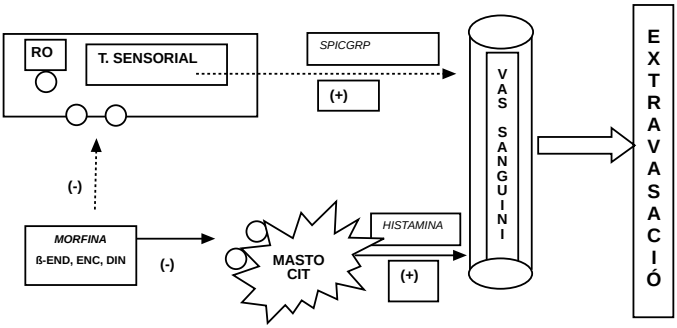
Utilitzant el model d'inflamació aguda induïda per l'administració de carragenina en la pota de la rata (Vinegar i cols., 1976), el nostre grup ha investigat l'efecte dels opioides sobre l'extravasació de plasma en dues condicions experimentals: a) el pretractament amb capsaïcina, que elimina o redueix la població de fibres sensorials primàries a nivell perifèric, i b) en absència de histamina, bé buidant els mastòcits mitjançant el compost 48/80, o bé bloquejant els receptors H_1 i/o H_2 amb antagonistes específics. El nostre propòsit era establir el lloc predominant d'acció dels opioides sobre l'extravasació de plasma (neuronal o extraneuronal) durant la inflamació perifèrica. En el nostre estudi vam avaluar l'efecte antiinflamatori (edema) mitjançant pletismografia i l'extravasació de plasma utilitzant blau d'Evans. Els nostres resultats mostren que els agonistes μ i δ indueixen una inhibició dosi dependent de l'extravasació de plasma reversible per naloxona i naltrindol, respectivament; tanmateix, no vam poder establir un efecte similar sobre l'edema.

El pretractament amb capsaïcina va reduir la densitat de terminacions sensorials primàries en la pota de la rata, així com

també la hiperalgèsia mecànica; tanmateix, no va modificar significativament l'extravasació de plasma. En aquestes condicions experimentals, l'efecte inhibitori de la morfina (agonista μ/δ) sobre l'extravasació es va mantenir inalterable, mentre que el fentanil (agonista μ) no va produir cap efecte. Aquests resultats suggereixen que els RO-μ expressats en les terminacions sensorials participen en la modulació inhibitòria de l'extravasació de plasma durant la inflamació perifèrica, i que els efectes de la morfina estan mediats per RO extraneuronals (probablement δ). En absència d'histamina (tractament amb 48/80), els agonistes opioides μ (morfina, fentanil) no van ser capaços d'inhibir l'extravasació de plasma, i fins i tot van arribar a incrementar-la. De manera semblant, l'administració conjunta d'antagonistes dels receptors H_1 i H_2 va impedir l'efecte dels opioides sobre l'extravasació de plasma, suggerint que la presència d'histamina és indispensable perquè es produeixi l'efecte antiinflamatori dels opioides. De moment, encara no s'ha establert quin paper desenvolupa la histamina neuronal durant la inflamació perifèrica.

Aquests resultats preliminars suggereixen que els agonistes opioides inhibeixen l'extravasació de plasma a nivell perifèric per una acció doble: a) activant els RO-μ situats a nivell neuronal i, com a conseqüència, reduint l'alliberament d'SP i d'altres neurocinines capaces d'induir extravasació de plasma; i/o b) activant RO-μ i δ situats en els mastòcits o altres cèl·lules immunes, i inhibint-ne la degranulació i, com a conseqüència, l'alliberament d'histamina. Els nostres experiments indiquen que els RO extraneuronals podrien tenir més rellevància a l'hora d'explicar el mecanisme d'acció dels opioides sobre la inhibició de l'extravasació de plasma durant els processos inflamatoris.

Inhibició de l'extravasació de plasma pels opioides: possibles mecanismes



En resum, podem concloure que el paper fisiològic que desenvolupa el SOE durant els processos inflamatoris perifèrics no està completament establert. Tanmateix sabem que, a nivell del teixit inflamat, els opioides administrats exògenament indueixen antinocicepció i inhibició de l'extravasació de plasma, unint-se a RO perifèrics neuronals i extraneuronals. Aquest efecte estaria mediat o es podria explicar per l'augment de l'expressió de RO en les terminacions sensorials primàries, que s'indueix com a conseqüència de la inflamació. Per tant, pensem que, durant la inflamació, el SOE té un paper modulador del procés inflamatori local. D'aquesta manera, la lesió inflamatòria alliberaria POE (ß-endorfina, encefalines, dinorfina-A) que s'expressen en els limfòcits i altres cèl·lules immunes. Aquests pèptids, en unir-se als RO neuronals, disminuirien l'excitabilitat de les fibres aferents sensorials inhibint alhora l'alliberament de neurocinines (SP, CGRP). Com a conseqüència d'això, es produiria antinocicepció i inhibició de l'extravasació de plasma. Els POE alliberats de les cèl·lules immunes actuarien simultàniament sobre RO dels mastòcits, impedint-ne la degranulació i el consegüent alliberament d'histamina i serotonina, i reduint per tant l'extravasació de plasma i l'edema. Aquests fets, si es demostra que són certs, podrien elucidar el paper fisiològic del SOE durant processos inflamatoris i explicar l'efecte antinociceptiu-antiinflamatori dels opioides a nivell perifèric, obrint noves possibilitats terapèutiques per al tractament del dolor inflamatori en humans.

El treball experimental ha estat realitzat amb l'ajut de les següents beques i ajudes: Generalitat de Catalunya 2001SGR00409 i Fundació La Marató de TV3, 2032/97, Barcelona; CICYT, PM98-0155 i FIS, 00/0658, Madrid.

BIBLIOGRAFIA

Barnard E.A. (1993). Pipe dreams realized. *Curr. Biol.* 3: 211-214.

Browstein M. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.* 90: 5391-5393.

Cadet P., Bilfinger T.V., Fimiani C., Peter D. i Stefano G.B. (2000). Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts. *Endothelium* 73:185-191.

Cabot P.J. (2001). Immune-derived opioids and peripheral antinociception. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 28(3):230-232.

Chuang T.K., Killam K.F., Chuang L.F., Kung H.F., Sheng W.S., Chao C.C., Yu L. i Chuang R.Y. (1995). Mu opioid receptor gene expression in inmune cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 16(3): 922-930.

Day R., Trujillo K.A. i Akil A. (1993). Prodynorphin biosynthesis and posttranslational processing. Herz A. (ed), *Opioids I: Handbook of experimental pharmacology.* Berlin: Springer-Verlag: 449-463.

Gavalas A., Victoratos P., Yiangou M., Hadjipetrou-Kourounakis L., Rekka E. i Kourounakis P. (1994). The anti-inflammatory effect of opioids. *Intern. J. Neuroscience* 74: 259-264.

Gaveriaux C., Peluso J., Simonin F., Laforet J. i Kieffer B. (1995). Identification of kappa-and delta-opioid receptor transcripts in inmune cells. *FEBS Lett.* 369(2-3): 272-276.

Green P.G. i Levine J.D. (1992). δ and κ-opioid agonists inhibit plasma extravasation induced by bradykinin in the knee joint of the rat. *Neuroscience* 49(1):129-33.

Hassan A.H.S., Ableitner A., Stein C. i Herz A. (1993). Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 55:185-195.

Herz A. (1998). Opioid reward mechanims: a key role in drug abuse? *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 76 (3): 252-258.

Machelska H. i Stein C. (2000). Pain control by immune-derived opioids. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 27 (7):533-536.

Meunier J.C., Mollereau C. i Toll L. (1995). Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL-1. *Nature*, 377: 532-535.

Planas M.E., Rodríguez L., Sánchez S., Pol O. i Puig M.M. (1995). Pharmacological evidence for the involvement of the endogenous opioid system in the response to local inflammation in the rat paw. *Pain*, 60, 67-71.

Pol O., Alameda F. i Puig M.M. (2001). Inflammation enhances μ-opioid receptor transcription and expression in mice intestine. Mol Pharmacol 2001; 60: 894-899.

Pol O., Planas i Puig M.M. (1995). Peripheral effects of naloxone in mice with acute diarrhea associated with intestinal inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272: 1271-1276.

Puig M.M. i Pol O. (1998). Peripheral effects of opioids in a model of chronic intestinal inflammation in mice. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 287:1068-1075.

Schultz J.E. i Gross G.J. (2001). Opioids and cardioprotection. *Pharmacol. Ther.* 89 (2): 123-137.

Stein C. (1995). The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N. Eng. J. Med.* 332:1685-1690.

Taylor B.K., Peterson M.A., Roderick R.E., Tate J., Green P.G., Levine J.O. i Basbaum A.I. (2000). Opioid inhibition of formalin-induced changes in plasma extravasation and local blood flow in rats. *Pain* 84: 263-270.

Teschmacher H., Koch G. i Brantl V. (1997). Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopolymers* 43(2): 99-117.

Valle L., Pol O. i Puig M.M. (2001). Intestinal inflammation enhances the inhibitory effects of opioids on intestinal permeability in mice. *J.Pharmacol. Exp.Ther.*, 296, 378-387.

Vinegar R., Truax J.F. i Selph J.L. (1976). Quantitative studies of the pathway to acute carrageenan inflammation. *Federation Proceedings* 35(13):2447–2454.

Wick M.J., Minnerath SR. i Lin X. (1994). Isolation of a novel cDNA encoding a putative membrane receptor with high homology to the cloned μ, δ and κ opioid receptors. *Mol. Brain Res.* 27: 37-44.

Zadina J.E., Hackler L., Ge L.J. i Kastin A.J. (1997). A potent and selective endogenous agonist for the μ-opiate receptor. *Nature*, 386: 499-502.

Zhao Q., Garreau I., Sannier F. i Piot J.M. (1997). Opioid peptides derived from hemoglobin: hemorphins. *Biopolymers* 43 (2): 75-98.

CAPÍTOL XXII

Efectes antinociceptius dels cannabinoides i desenvolupament de fenòmens de tolerància i dependència

Dr. R. Maldonado López
Universitat Pompeu Fabra
Societat Catalana del Dolor

Els derivats de *Cannabis sativa*, com ara la marihuana i l'haixix, són les drogues il·legals més àmpliament consumides pels éssers humans. En les preparacions de *Cannabis sativa* s'han identificat una gran quantitat de components psicoactius, el principal dels quals és el Δ9-tetrahidrocannabinol (THC). Els components cannabinoides indueixen els seus efectes farmacològics activant dos receptors diferents que han estat identificats i clonats: el receptor cannabinoide CB-1, principalment localitzat en el sistema nerviós central (Devane et al., 1988), i el receptor cannabinoide CB-2, localitzat en els teixits perifèrics, principalment a nivell del sistema immune (Munro et al., 1993). Ambdós són receptors de set dominis transmembrana units a G-proteïnes, i a través d'aquestes proteïnes, l'activació del receptor cannabinoide produeix una inhibició de l'activitat adenilat ciclasa (Howlett and Fleming, 1984). L'estimulació dels receptors cannabinoides també modifica l'activitat d'altres sistemes de missatgers intracelulars, produint l'activació de MAP quinases (Bouaboula et al., 1995) i la inhibició dels canals de calci (Felder et al., 1992). El desenvolupament d'agonistes cannabinoides sintètics potents i selectius, així com antagonistes cannabinoides selectius, ha jugat un important paper en els recents progressos obtinguts en la farmacologia cannabinoide.

RESPOSTES ANTINOCICEPTIVES

Els agonistes cannabinoides CB-1 i CB-2 tenen efectes antinociceptius en espècies animals diferents (ratolí, rata, conill, gat, gos i mico) (Pertwee, 2001). Aquests efectes antinociceptius dels cannabinoides s'han palesat en molts models de comportament de nocicepció: els models tèrmics de la prova de retirada de la cua (Buxbaum, 1972) i de la placa calenta (Buxbaum, 1972; Martin, 1985, Hutcheson et al., 1998), els models mecànics que mesuren les respostes motrius (Smith et al., 1998) o els reflexos (Guilbert, 1981), les proves químiques de dolors abdominals induïts per fenilbenzoquinona (Milne et al., 1979; Welch et al., 1995), àcid acètic o àcid fòrmic (Bicher i Mechoulam, 1968) i els models d'estimulació elèctrica de la pota (Weissman et al., 1982), del nervi ciàtic (Bicher i Mechoulam, 1968) o de la polpa dental (Kaymakcalan et al., 1974). Estudis electrofisiològics han confirmat àmpliament aquests efectes antinociceptius (Chapman et al., 1999). L'activitat antinociceptiva del THC és particularment intensa després de l'administració intravenosa. Administrat per aquesta via, és tres vegades més potent que la morfina en la prova de retirada de la cua (Martin, 1985). Els cannabinoides han estat igualment efectius en diferents models de dolors inflamatoris, com la hiperàlgia induïda per carragenan (Mazzari et al., 1996), capsaïcina (Li et al., 1999), formalina (Moss et Johnson, 1980; Calignano et al., 1998; Jaggar et al., 1998) i adjuvant de Freund (Martin et al., 1999), i la inflamació de la bufeta induïda per turpentina (Jaggar et al., 1998). Les dosis de cannabinoides necessàries per reduir la hiperàlgia induïda per un procés inflamatori són més baixes que les dosis efectives en altres models de dolor (Li et al., 1999). D'acord amb aquest resultat, els cannabinoides tenen propietats antiinflamatòries en diversos models experimentals (Pertwee, 2001). Tanmateix, altres estudis han demostrat que l'eficàcia dels cannabinoides és similar sobre els teixits inflamats que sobre els no inflamats (Smith et al., 1998), tot i que la utilització d'una sola dosi de THC limita la interpretació d'aquests últims resultats. Els agonistes cannabinoides han demostrat també una gran eficàcia en els dolors d'origen neuropàtic, com el dolor induït per la lligadura unilateral del nervi ciàtic (Herzberg et al., 1997; Mao et al., 1995; Mao et al., 2000). Així, a diferència dels opiacis, l'activitat antinociceptiva dels cannabinoides en el dolor neuropàtic no ha disminuït després de l'administració repetida de la droga i sembla ser independent de l'activitat dels receptors NMDA, que és important per a l'even-

tual desenvolupament de la tolerància als efectes antinociceptius (Mao et al., 2000). La disponibilitat dels nous cannabinoides amb propietats hidrosolubles i una potent activitat agonista facilita les perspectives d'utilització d'aquests compostos en el tractament del dolor (Pertwee, 2000).

Certes respostes farmacològiques com la hipotèrmia, la hipolocomoció i la catalèpsia podrien influir en els efectes antinociceptius dels agonistes cannabinoides. Tanmateix, diversos resultats suggereixen que els efectes antinociceptius són independents d'altres respostes comportamentals dels cannabinoides. Així, els efectes hipotèrmics apareixen en dosis més elevades en ratolins que els efectes antinociceptius. Aquestes dues respostes apareixen en dosis similars en rates, però en aquesta espècie els cannabinoides han demostrat efectes antinociceptius en diversos models en què la temperatura corporal no influeix (models de dolor mecànic i químic). Els efectes hipolocomotors i sobretot la resposta catalèptica s'observen amb dosis més elevades en rates i ratolins que els efectes antinociceptius (Pertwee, 2001). D'altra banda, l'administració intratecal de cannabinoides indueix efectes antinociceptius sense produir respostes motrius (Yaksh, 1981). A més, certes substàncies són capaces de bloquejar d'una forma independent els efectes antinociceptius dels cannabinoides sense modificar-ne els efectes motors o hipotèrmics, o viceversa (Smith et al., 1994; Meng et al., 1998; Thorat i Bhargava, 1984).

L'administració intratecal de l'antagonista CB-1 (SR 141716A) indueix efectes hiperàlgics en ratolins, cosa que suggereix l'existència d'un tonus cannabinoide endogen a nivell espinal que tindria efectes analgèsics (Richardson et al., 1998). Els efectes hiperàlgics de l'SR 141716A s'han palesat igualment en models de dolor neuropàtic (Herzberg et al., 1997) i en estudis electrofisiològics de respostes de neurones nociceptives dorsals de la medul·la espinal (Chapman, 1999). No obstant, l'SR 141716A no ha modificat la resposta nociceptiva en altres models de dolor (Pertwee, 2001). D'altra banda, els estudis amb ratolins knock-out deficients en receptors CB-1 no mostren modificacions de les respostes nociceptives (Ledent et al., 1999) o fins i tot mostren una hipoalgèsia en la prova de la formalina (Zimmer et al., 1999).

Els mecanismes supraespinals, espinals i perifèrics semblen participar en els efectes antinociceptius dels cannabinoides. Així, l'administració intracerebroventricular (Welch et al., 1995; 1998; Raffa et al., 1999), intratecal (Welch et al., 1995; Martin et

al., 1999; Richardson et al., 1998) i local a nivell perifèric (Richardson et al., 1998; Callignano et al., 1998) és capaç d'induir respostes antinociceptives importants. L'administració local d'agonistes cannabinoides a nivell de diferents estructures cerebrals ha permès d'identificar les regions responsables d'aquestes respostes. Així, s'han observat respostes antinociceptives després de l'administració de cannabinoides a nivell de la substància grisa periaqüeductal (Lichtman et al., 1996, Martin et al., 1999), a la zona rostroventromediana del bulb raquidi (Martin et al., 1998), als nuclis submedià i posteromedià del tàlem (Martin et al., 1996), al col·licle superior, als nuclis central i basolateral de l'amígdala i la regió noradrenèrgica A5 (Martin et al., 1998; 1999). Estudis d'autoradiografia (Mailleux i Vanderhaeghen, 1992; Glass et al., 1997) i d'immunocitoquímica (Tsou et al., 1998) han demostrat que aquestes regions cerebrals són riques en receptors CB-1. Una part dels efectes antinociceptius centrals dels cannabinoides sembla deguda a la modulació de l'activitat del sistema inhibidor descendent (Meng et al., 1998; Hohmann et al., 1999). Aquesta modulació ha estat demostrada en la zona rostroventromediana del bulb raquidi, que conté el nucli de rafe magne, i que actua per un mecanisme independent dels mecanismes opioides. Així, un alliberament tònic dels cannabinoides endògens sembla participar en l'activació del sistema inhibidor descendent a nivell d'aquesta estructura cerebral (Meng et al., 1998). A nivell de la substància gris periaqüeductal existeix igualment un alliberament d'anandamida en el moment de l'estimulació nociceptiva perifèrica que sembla participar en la inhibició de l'entrada dels estímuls nociceptius (Walker et al., 1999). La porció dorsolateral de la substància grisa periaqüeductal està implicada en aquesta acció fisiològica dels cannabinoides endògens, una regió diferent de la implicada en les accions dels opioides sobre aquesta estructura cerebral (Lichtman et al., 1996; Walker et al., 1999). Els cannabinoides podrien bloquejar les influències inhibidores que exerceix el GABA sobre aquest sistema inhibidor descendent mitjançant un mecanisme similar al descrit per als opioides (Vaughan et al., 1999; 2000).

L'activitat antinociceptiva dels cannabinoides és reduïda tot i que està preservada en rates espinalitzades, fet que demostra la participació dels mecanismes espinals en aquesta resposta antinociceptiva (Hohmann et al., 1999). Una activitat antinociceptiva dels agonistes cannabinoides ha estat igualment demostrada en conills espinalitzats (Clarke et al., 2001). L'administració intratecal d'agonistes cannabinoides bloqueja l'expressió de

c-fos induïda a nivell de la medul·la espinal mitjançant un estímul nociceptiu (Hohmann et al., 1999). Els receptors CB-1 es localitzen a les regions de l'asta dorsal de la medul·la espinal responsables de la transmissió nociceptiva (Hohmann et al., 1998) així com en les neurones aferents primàries (Hohmann i Herkenham, 1999; Ross et al., 1999). Tanmateix, només una minoria dels receptors CB-1 està situada a les fibres aferents de diàmetre petit responsables de la transmissió del dolor, i una densitat més important dels receptors es localitza en fibres de gran diàmetre responsables de la transmissió no nociceptiva (Hohmann i Herkenham, 1998). Segons aquesta hipòtesi, els receptors CB-1 a la medul·la espinal estan colocalitzats d'una forma minoritària amb neuropèptids implicats en la transmissió del dolor, com la substància P, el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina, o la somatostatina (Hohmann i Herkenham, 1999). Aquesta colocalització és diferent de la dels receptores opioides mu, que estan majoritàriament localitzats a les neurones que allotgen també la substància P (Minami et al., 1995). Malgrat aquesta localització dels receptors, els cannabinoides són més eficaços per inhibir la transmissió de les fibres nociceptives de diàmetre petit (fibres C) que la de les fibres de calibre més gran (Strangman i Walker, 1999), i podrien disminuir l'alliberament dels neurotransmissors responsables de la transmissió del dolor, com la substància P o el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (Pertwee, 2001). Els cannabinoides inhibeixen d'una forma selectiva el fenomen de "wind-up" a nivell de la banya dorsal de la medul·la espinal, a diferència de la morfina, que no modifica el "wind-up" si no és després de l'administració de dosis que modifiquen igualment la transmissió de les fibres nociceptives C (Strangman i Walker, 1999). El fenomen de "wind-up" és molt important per a l'aparició de la hiperalgèsia i l'al·lodínia. Els receptors cannabinoides CB-1 es troben igualment a nivell de les terminacions perifèriques de les neurones aferents primàries i s'han demostrat els mecanismes de transport anterògrad entre les arrels dorsals i les terminacions perifèriques (Hohmann i Herkenham, 1999).

Els receptors CB-1 estan implicats d'una forma selectiva en els mecanismes espinals i supraespinals responsables de les respostes antinociceptives dels cannabinoides. Així, l'antagonista cannabinoide CB-1 SR 141716A bloqueja els efectes antinociceptius dels cannabinoides en diferents models de dolor tèrmic, mecànic o químic (Pertwee, 2001). L'administració d'oligonucleòtids contra el receptor cannabinoide CB-1 (Edsall et al., 1996) i l'administració central de toxina pertussis (Raffa et al.,

1999) són igualment capaces de bloquejar les respostes antinociceptives dels cannabinoides. D'altra banda, els efectes antinociceptius dels cannabinoides en els models de dolor tèrmic són suprimits en ratolins knock-out deficients en receptors CB-1 (Ledent et al., 1999; Zimmer et al., 1999). Tanmateix, el THC fou encara efectiu en el model de retirada de la cua en ratolins deficients en receptor CB-1 (Zimmer et al., 1999). El mecanisme d'acció antinociceptiu dels cannabinoides implica, almenys en part, una via de senyalització intracel·lular independent de l'adenilat ciclasa perquè els inhibidors o activadors de la proteïna quinasa A no han modificat aquesta resposta (Cook et al., 1995). Altres sistemes de neurotransmissió, com el sistema dopaminèrgic (Carta et al., 1999) o el sistema glutamatèrgic (Richardson et al., 1998), podrien igualment participar en els efectes antinociceptius centrals dels cannabinoides.

Altres receptors diferents del receptor CB-1 podrien participar en els efectes antinociceptius dels cannabinoides a nivell del sistema nerviós central. Així, l'eficàcia de l'SR 141716A per bloquejar l'antinocicepció induïda per l'administració intratecal dels cannabinoides és variable en funció de l'agonista utilitzat (Welch et al., 1998). D'altra banda, mecanismes diferents semblen estar implicats en les respostes antinociceptives induïdes per l'administració supraespinal (Raffa et al., 1999) o intratecal (Smith et al., 1994; Welch, 1993; Welch et al., 1995; Pugh et al., 1997) de THC, anandamida o agonistes cannabinoides sintètics.

A nivell perifèric, els receptors CB-1 i CB-2 semblen jugar un paper fisiològic en el control del dolor. Així, s'ha demostrat un alliberament d'anandamida i palmitoiletanolamina en el cas de dolor d'origen inflamatori induït per la formalina. Aquests cannabinoides endògens semblen jugar un paper sinèrgic d'inhibició dels estímuls nociceptius a aquest nivell perifèric. A més, l'administració local en els teixits inflamats d'antagonistes selectius dels receptors CB-1 (SR 141716A) i CB-2 (SR 144528) indueixen efectes hiperalgèsics en aquest model de dolor inflamatori (Calignano et al., 1998). Un altre estudi ha demostrat també efectes hiperalgèsics de l'SR 141716A en la prova de la formalina (Strangman et al., 1998). D'altra banda, l'administració local a nivell dels teixits perifèrics d'SR 141716A bloqueja els efectes antinociceptius del THC en la inflamació induïda per capsaïcina (Ko i Woods, 1999). Segons aquests resultats, un agonista selectiu de receptors CB-2, l'HU-308, indueix efectes antinociceptius en la prova de la formalina que són bloquejats per l'antagonista selectiu de receptors CB-2, l'SR 144528 (Hanus et al., 1999).

Aquest agonista cannabinoide CB-2 manca d'efecte antinociceptiu en models de dolor que posen en joc mecanismes centrals (Hanus et al., 1999). El cannabinoide endogen palmitoiletanolamina indueix igualment efectes antinociceptius que semblen ser de naturalesa perifèrica en models de dolor visceral i inflamatori (Jaggar et al., 1998). Tanmateix, el paper dels receptores cannabinoides perifèrics en el control del dolor ha estat recentment qüestionat. Així, Beaulieu et al. (2000) no han observat modificacions del llindar nociceptiu en la prova de la formalina després de l'administració d'antagonistes selectius de receptors CB-1 o CB-2. Tampoc han observat alliberament d'anandamida o de palmitoiletanolamina després de la inducció d'un dolor inflamatori per formalina.

El mecanisme implicat en els efectes antinociceptius de l'anandamida sembla ser diferent en part del mecanisme d'acció antinociceptiu d'agonistes cannabinoides exògens. Així, l'SR 141716A no bloqueja els efectes antinociceptius de l'anandamida en certs models de dolor tèrmic (Adams et al., 1998) o mecànic (Smith et al., 1998). L'anandamida és fins i tot capaç de disminuir la potència antinociceptiva del THC (Welch et al., 1995). D'altra banda, els efectes antinociceptius de l'anandamida no se suprimeixen en els ratolins knock-out deficients en receptors CB-1: en aquests ratolins knockout, l'anandamida és capaç d'estimular l'enllaç de GTPγS mitjançant un mecanisme independent de receptors CB-1 i CB-2 (Di Marzo et al., 2000). Els receptors vanil·loides han estat recentment implicats en certes respostes farmacològiques de l'anandamida, com els efectes vasodilatadors, i podrien igualment estar implicats en les seves accions antinociceptives (Smart et al., 2000).

INTERACCIONS ENTRE ELS CANNABINOIDES I ELS OPIOIDES A NIVELL DE LA NOCICEPCIÓ

Els cannabinoides i els opioides indueixen certes respostes farmacològiques comunes, com ara l'antinocicepció, la hipotèrmia, la disminució de l'activitat locomotriu, la hipotensió i la inhibició de la motricitat intestinal (Manzanares et al., 1998). S'han descrit interaccions agudes entre aquests dos sistemes sobretot a nivell de les respostes antinociceptives. Els antagonistes opioides són capaços de bloquejar les respostes antinociceptives induïdes pels cannabinoides en certes condicions experimentals. Diversos estudis han observat que la naloxona, un antagonista no selectiu sinó preferencial dels receptors opioides mu, no

bloqueja els efectes antinociceptius del THC i d'altres agonistes cannabinoides sobretot en els models de dolor tèrmic (Martin, 1985; Welch, 1993; Vivian et al., 1998; Meng et al., 1998; Calignano et al., 1998). Tanmateix, en altres estudis que han utilitzat dosis extremadament elevades de naloxona (fins a 10 mg/kg) han estat capaços de bloquejar les respostes antinociceptives dels cannabinoides en models de dolor tèrmic o mecànic (Welch, 1993; 1994; Reche et al., 1996). La utilització d'antagonistes selectius de receptors opioides mu, delta i kappa ha permès d'estudiar la participació selectiva de cada tipus de receptor. L'administració d'antagonistes de receptors opioides kappa (Smith et al., 1994b; Reche et al., 1996; Pugh et al., 1996; 1997; Mason et al., 1999), d'oligonucleòtids contra aquests receptors kappa (Pugh et al., 1995; Rowen et al., 1998) o anticossos contra les dinorfines (Pugh et al., 1996; 1997) disminueix les respostes antinociceptives dels cannabinoides. Els receptors opioides kappa semblen participar en els efectes antinociceptius dels cannabinoides a nivell espinal però no estan implicats en les respostes supraespinals (Reche et al., 1996a; 1996b). L'administració d'antagonistes selectius de receptors opioides mu suggereix que aquests receptors participen en els efectes antinociceptius dels cannabinoides a nivell supraespinal (Reche et al., 1996a; 1996b). Tanmateix, les respostes antinociceptives induïdes pels agonistes cannabinoides i opioides a nivell espinal en conills semblen ser completament independents. D'altra banda, les respostes antinociceptives del THC en models de dolor tèrmic no han estat modificades en ratolins knock-out deficients en receptors opioides mu, delta o kappa (Ghozland et al., 2000). Malgrat l'absència de modificacions de les respostes del THC després de la supressió d'un sol receptor opioide, s'ha observat una lleugera disminució dels efectes antinociceptius del THC en la prova de retirada de la cua en ratolins knock-out deficients en preproencefalina (Valverde et al., 2000). Les dosis dels antagonistes opioides utilitzades per als estudis farmacològics són en general bastant elevades, cosa que podria explicar la contradicció aparent entre els resultats obtinguts utilitzant ratolins knock-out o antagonistes opioides selectius.

S'ha descrit igualment una sinergia entre els efectes antinociceptius induïts per diferents opioides, incloent-hi la morfina, i els cannabinoides (Welsh i Stevens, 1992; Welch et al., 1995; Pugh et al., 1996; 1997; Smith et al., 1998; Welsh i Eads, 1999). Aquesta sinergia ha estat observada després de la utilització de la via

intratecal (Welsh i Stevens, 1992; Welch et al., 1995; Pugh et al., 1996; 1997), intracerebroventricular (Welch et al., 1995), parenteral (Smith et al., 1998) i oral (Smith et al., 1998). La morfina indueix els seus efectes antinociceptius mitjançant l'activació de receptors opioides mu (Matthes et al., 1996). Tanmateix, la facilitació pel THC d'efectes antinociceptius de la morfina posa en joc la participació d'altres receptors opioides diferents, els receptors delta i kappa (Pugh et al., 1996). Això podria tenir un important interès terapèutic. Un estudi més recent ha demostrat igualment que els receptors opioides delta estan implicats en la facilitació induïda pel THC sobre les respostes antinociceptives dels opioides, però no han observat una participació dels receptors opioides kappa en aquesta interacció (Cichewicz et al., 1999).

L'administració intratecal aguda de THC i d'altres agonistes cannabinoides augmenta l'alliberament de les dinorfines *in vivo* a nivell de la medul·la espinal (Pugh et al., 1996; 1997; Mason et al., 1999a; 1999b; Welsh i Eads, 1999). Aquestes dinorfines semblen jugar un paper important en la iniciació dels efectes antinociceptius dels cannabinoides a nivell espinal (Pugh et al., 1997; Mason et al., 1999). En el cas del THC, un alliberament espinal de dinorfina A participa en les seves accions antinociceptives (Pugh et al., 1996), mentre que la dinorfina B seria responsable dels efectes del CP55,940, un altre agonista cannabinoide (Pugh et al., 1997). Tanmateix, l'anandamida no és capaç d'induir un alliberament de dinorfines a nivell del sistema nerviós central (Houser et al., 2000). S'ha observat un augment dels índexs d'RNAm responsable de la síntesi de prodinorfina i de proencefalina a nivell de la medul·la espinal i de certes estructures cerebrals com l'hipotàlem, després de l'administració repetida de THC (Corchero et al., 1997). D'altra banda, l'administració sistèmica aguda de THC és capaç d'augmentar l'alliberament de les encefalines endògenes *in vivo* a nivell del nucli accumbens (Valverde et al., 2001).

TOLERÀNCIA

Durant l'administració repetida de diferents agonistes cannabinoides s'ha observat una tolerància per a la major part de les seves respostes farmacològiques en diverses espècies animals (rosegador, colom, gos i mico). La tolerància s'ha observat per als efectes de cannabinoides sobre la nocicepció (Martin, 1985; Hutcheson et al., 1998), l'activitat locomotriu (Magour et al., 1977; Karler et al., 1984; Abood et al., 1993; Hutcheson et al., 1998), la hipotèrmia (Thompson et al., 1974; Hutcheson et al., 1998), la catalèpsia (Pertwee, 1974), la interrupció d'una resposta condicionada (Kosersky et al., 1974; Lamb et al., 2000), la motilitat gastrointestinal (Anderson et al., 1974), el pes corporal (Hutcheson et al., 1998), els efectes cardiovasculars (Birmighan, 1973; Adams et al., 1976), l'activitat anticonvulsiva (Colasanti et al., 1982), l'atàxia (Martin et al., 1976) i l'alliberament de corticoides (Miczek i Dihit, 1980). La instauració de la tolerància és extremadament ràpida per a la major part de respostes, i la segona administració d'un agonista cannabinoide indueix ja una resposta farmacològica molt inferior a la induïda per la primera administració (McMillan et al., 1971; Abood i Martin, 1992). Al grau màxim de tolerància s'hi arriba bastant ràpidament, i aquesta tolerància no augmenta més en cas de tractament prolongat. Així, la tolerància observada després de 7 administracions d'una dosi elevada de THC (10 mg/kg) fou més important que l'observada després de 13 injeccions de la mateixa dosi (Bass i Martin, 2000). Cal esmentar que les dosis d'agonistes cannabinoides utilitzades per desenvolupar una tolerància en animals d'experimentació són habitualment molt elevades, i no són en absolut comparables a les dosis consumides per l'home.

La tolerància als efectes farmacològics dels cannabinoides sembla ser d'origen farmacodinàmic. Poden participar igualment modificacions farmacocinètiques (absorció, distribució, metabolisme i excreció), però el seu paper sembla ser menor (Dewey et al., 1973; Martin et al., 1976; Magour, 1977). S'ha descrit una disminució de la quantitat de receptors cannabinoides CB-1 (Bmax) en certes estructures cerebrals, com l'estriàtum i el sistema límbic, després de l'administració crònica de cannabinoides (Oviedo et al., 1993; Rodriguez de Fonseca et al., 1994). Tanmateix, altres estudis no han trobat modificacions (Abood et al., 1993) i un augment de la quantitat de receptors CB-1 ha estat igualment descrit a nivell de l'hipocamp i del cerebel després de l'administració crònica de cannabinoides (Romero et al., 1995).

DEPENDÈNCIA

Dependència física i síndrome d'abstinència

No s'han observat signes somàtics d'abstinència espontània després de l'administració crònica de THC, fins i tot amb la utilització de dosis molt elevades, en rosegador, colom, gos o mico (McMillan et al., 1970; 1971; Dewey, 1972; Chesher i Jackson, 1974; Harris et al., 1974; Leite i Carlini, 1974; Diana et al., 1998). Tanmateix, l'administració de l'antagonista dels receptors CB-1, l'SR 141716A, pot desencadenar una síndrome d'abstinència física en animals (ratolí, rata i gos) que han rebut un tractament crònic amb dosis elevades de THC. Aquesta abstinència es caracteritza en rosegadors per la presència de diversos signes somàtics i l'absència de signes vegetatius. Els signes característics de l'abstinència en rosegadors són moviments estereotípics, tremolors a les potes, atàxia, tremolors generals, postura anormal, ptosi, piloerecció, masticació, disminució de l'activitat locomotriu, esgarrapament, fregament vigorós i llepades (Tsou et al., 1995; Aceto et al., 1996; 2001; Hutcheson et al., 1998; Cook et al., 1998; Ledent et al., 1999; Tzavara et al., 2000). En aquesta síndrome cal subratllar la incidència important de signes associats a problemes de coordinació motriu (Hutcheson et al., 1998; Tzavara et al., 2000). S'han descrit certes manifestacions vegetatives d'abstinència cannabinoide en gossos després de l'administració d'SR 141716A. Així, en aquesta espècie animal l'abstinència es caracteritzà per presència de diarrea, vòmits, salivació, tremolors, inquietud i disminució de la interacció social (Lichtman et al., 1998). L'administració d'SR 141716A és igualment capaç d'interrompre un comportament operant en rates dependents del THC, cosa que podria ser una manifestació d'un estat de malestar i disfòria en cas d'abstinència (Beardsley i Martin, 2000). És important ressaltar que les dosis de THC necessàries per induir un estat de dependència són extremadament elevades i en cap cas comparables a les utilitzades durant el consum humà. Les dosis utilitzades en la major part dels estudis en rosegadors oscil·len normalment entre 10 i 100 mg/kg per dia per obtenir una síndrome d'abstinència severa (Tsou et al., 1995; Aceto et al., 1996; 2001; Hutcheson et al., 1998; Cook et al., 1998; Ledent et al., 1999; Tzavara et al., 2000). Si es considera que el consum d'una cigarreta de marihuana representa una dosi aproximada d'entre 30 i 100 microgr/kg de THC (Tanda et al., 2000), les dosis utilitzades per induir una dependència en rosegadors són equivalents a un consum d'entre 300 i 1000 porros al dia.

La síndrome d'abstinència dels cannabinoides està associada a modificacions en els mecanismes de senyalització intracel·lular a nivell del cerebel (Hutcheson et al., 1998). Així, s'ha demostrat una correlació entre l'activitat de la via de senyalització de l'adenilat ciclasa a nivell del cerebel i l'expressió de signes somàtics d'abstinència dels cannabinoides (Tzavara et al., 2000). D'altra banda, s'ha observat un augment de l'alliberament de CRF acompanyat d'una activació de fos a nivell del nucli central de l'amígdala durant l'abstinència dels cannabinoides (Rodriguez de Fonseca et al., 1997). Aquesta modificació endocrina podria estar associada a un estat de disfòria o malestar en l'abstinència de cannabinoide. Segons aquesta hipòtesi, s'ha descrit una disminució de l'activitat dopaminèrgica mesolímbica en l'abstinència de cannabinoide (Diana et al., 1998). No obstant, la modificació de l'activitat dopaminèrgica no sembla participar en l'expressió de les manifestacions somàtiques de la síndrome d'abstinència cannabinoide (Sañudo-Peña et al., 1999). Els receptors CB-1 són responsables de les manifestacions somàtiques de l'abstinència cannabinoide segons han demostrat els estudis farmacològics i la utilització de ratolins knock-out deficients en aquests receptors.

S'han descrit interaccions bidireccionals entre la dependència dels cannabinoides i dels opioides. Així, l'administració de l'antagonista cannabinoide SR 141716A és capaç de desencadenar certes manifestacions de comportament i endocrines d'abstinència opioide en animals dependents de la morfina (Navarro et al., 1998). De la mateixa manera, la naloxona és capaç de precipitar certes manifestacions de comportament d'abstinència en animals dependents d'agonistes cannabinoides (Kaymakcalan et al., 1977; Navarro et al., 1998). Tanmateix, la severitat de l'abstinència en aquestes dues condicions experimentals ha estat més feble que l'abstinència produïda per l'antagonista homòleg de cada sistema: administració d'SR 141716A en rates dependents dels cannabinoides i administració de naloxona en rates dependents de la morfina (Navarro et al., 1998). D'acord amb aquest resultat, s'ha observat una disminució important de la severitat de la síndrome d'abstinència de morfina en ratolins knock-out deficients en receptor CB-1 cannabinoide (Ledent et al., 1999). D'altra banda, l'administració de THC (Hine et al., 1975a; 1975b) o d'anandamida (Vela et al., 1995) disminueix la severitat de la síndrome d'abstinència opioide. No obstant, les estructures cerebrals implicades en els fenòmens d'abstinència de cannabinoides i d'opioides semblen ser diferents. El locus ceruli i altres estruc-

tures com la substància grisa periaqüeductal representen el substrat neurobiològic de la dependència física dels opioides (Maldonado et al., 1992). El cerebel sembla jugar un paper important en l'expressió de la dependència dels cannabinoides (Hutcheson et al., 1998 ; Tzavara et al., 2000).

Efectes reforçants

Un mètode àmpliament utilitzat per mesurar els efectes reforçants d'una droga és el model de condicionament espacial. En aquest model, els efectes motivacionals d'una molècula són associats a un compartiment d'un laberint experimental. Els efectes reforçants d'una droga es manifestaran mitjançant la presència d'una preferència pel compartiment associat a aquesta molècula. En canvi, els efectes d'aversió a una droga es manifestaran mitjançant l'evitació del compartiment associat a la mateixa. L'administració d'agonistes cannabinoides indueix en general efectes d'aversió en aquesta prova de condicionament espacial (Parker i Gillies, 1995; McGregor et al., 1996; Sañudo-Peña et al., 1997; Chaperon et al., 1998; Hutcheson et al., 1998; Mallet et Beninger, 1998). Els efectes d'aversió dels cannabinoides són bloquejats per l'administració de l'antagonista SR 141716A. Aquest antagonista CB-1 és també capaç de bloquejar l'adquisició d'una preferència de lloc induïda per altres drogues, com la cocaïna o la morfina, o per estímuls naturals com l'alimentació (Chaperon et al., 1998). L'SR 141716A pot induir una preferència de lloc en certes condicions experimentals (Sañudo-Peña et al., 1997), però altres estudis no han pogut trobar aquesta resposta de l'antagonista CB-1 (Hutcheson et al., 1998). S'han observat igualment efectes reforçants de cannabinoides en aquesta prova utilitzant dosis més baixes que les que indueixen efectes disfòrics, i permetent a les rates disposar d'un període de 24 h lliure de drogues entre cada condicionament (Lepore et al., 1995). Un altre procediment utilitzat per revelar els efectes reforçants dels cannabinoides en aquest model ha consistit en evitar els efectes aversius de la primera exposició a la droga. Així, només els ratolins que han rebut una primera administració de THC a la gàbia d'estabulació presentaran una preferència de lloc pel compartiment en què han rebut les administracions successives de THC (Valjent i Maldonado, 2000). L'administració de l'antagonista SR 141716A després de cada període de condicionament al THC no ha modificat la preferència de lloc en aquesta prova. Aquesta injecció d'SR 141716A limita la duració dels efectes del THC al

període de condicionament i mostra que la llarga semivida del THC no és important per revelar un condicionament de lloc (Valjent i Maldonado, 2000).

Les propietats reforçants dels cannabinoides han estat igualment observades en la prova d'autoestimulació intracranial en dosis similars a les utilitzades per induir una preferència de lloc condicionada (Gardner et al., 1988).

La capacitat d'una substància d'induir un comportament d'autoadministració pot ser igualment estudiada en animals d'experimentació. Aquestes tècniques d'autoadministració són d'una gran validesa per conèixer la capacitat d'una substància d'induir una conducta addictiva en l'home. Són les úniques tècniques que permeten avaluar directament les propietats reforçants d'una molècula. Diversos estudis han demostrat que el THC no indueix un comportament d'autoadministració en cap espècie animal (Kaymackcalan, 1973; Pickens et al., 1973; Corcoran i Amit, 1974; Harris et al., 1974; Leite i Carlini, 1974; Carney et al., 1977; Van Ree et al., 1978; Gardner i Lowinson, 1991; Mansbach et al., 1994) i no és capaç de restablir un comportament d'autoadministració que hagi estat après per a altres drogues d'abús (Harris et al., 1974; Carney et al., 1977; Mansbach et al., 1994). S'han postulat moltes hipòtesis per explicar l'absència d'autoadministració de THC: (1) llarga semivida plasmàtica, (2) l'aparició d'efectes psicotròpics no és immediata, (3) predominança d'efectes d'aversió en animals, (4) menor capacitat que altres drogues d'abús d'induir fenòmens de recompensa (Gardner i Lowinson, 1991; Martellotta et al., 1998). Les propietats farmacocinètiques del THC semblen jugar un paper important en aquest model experimental. Així, el WIN 55,212-2, un agonista cannabinoide que té una semivida més curta que el THC, és autoadministrat en ratolins (Martellotta et al., 1998). El CP55,940, un altre agonista cannabinoide, és capaç d'induir un comportament d'autoadministració directament a nivell del ventricle lateral en rates (Braida et al., 2001). L'autoadministració de CP55,940 és bloquejada per l'SR 141716A, però també per l'antagonista opioide naloxona (Braida et al., 2001). D'altra banda, un estudi recent ha demostrat que micos que han après un comportament d'autoadministració de cocaïna podran aprendre a autoadministrar-se una dosi baixa de THC, comparable a la utilitzada en l'home (2-4 microg/kg) (Tanda et al., 2000). No obstant, el comportament, i fins i tot l'estat funcional dels circuits de recompensa, és diferent en els animals que s'autoadministren prèviament

cocaïna que en els animals no experimentats en l'autoadministració. Aquests animals no experimentats no són capaços d'aprendre un comportament d'autoadministració de THC.

Els efectes reforçants de les drogues i d'altres estímuls han estat associats a un alliberament de dopamina en certes estructures límbiques, particularment amb l'alliberament de aquest neurotransmissor en el "shell" del nucli accumbens. Estudis bioquímics han demostrat que els cannabinoides són capaços d'alterar el metabolisme de la dopamina a nivell del sistema límbic (Navarro et al., 1993). Estudis més recents han utilitzat la tècnica de la microdiàlisi *in vivo* per demostrar un augment de l'alliberament de dopamina a nivell del "shell" del nucli accumbens després d'una administració aguda de THC (Tanda et al., 1997). Els cannabinoides són igualment capaços d'augmentar l'activitat de les neurones dopaminèrgiques mesolímbiques (Gessa et al., 1998; Gessa et Diana, 2000). D'altra banda, s'ha observat una disminució de l'activitat de les neurones mesolímbiques en la síndrome d'abstinència cannabinoide (Diana et al., 1998). Aquesta disminució de l'activitat dopaminèrgica mesolímbica s'ha observat igualment en l'abstinència d'altres drogues d'abús i s'ha associat a un estat d'aversió/disfòric. Els antagonistes opioides bloquegen els efectes dels cannabinoides sobre l'alliberament de dopamina en el "shell" del nucli accumbens (Tanda et al., 1997) i sobre l'activació de circuits de recompensa de la via mesolímbica (Gardnet et Lowinson, 1991). Tanmateix, altres autors han demostrat que la naloxona no fou capaç de bloquejar l'augment de l'activitat elèctrica de les neurones dopaminèrgiques de la via mesolímbica (French, 1997; Gessa et Diana, 2000) i de la via nigroestriada (Gessa et Diana, 2000) induïda per l'administració de THC.

BIBLIOGRAFIA

ABOOD ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. Trends Pharmacol. Sci. 1992, 13: 201-207.

ABOOD ME, SAUSS C, FAN F, TILTON CL, MARTIN BR. Development of behavioral tolerance to delta 9-THC without alteration of cannabinoid receptor binding or mRNA levels in whole brain. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **46** : 575-579

ACETO MD, SCATES SM, RAZDAN RK, MARTIN BR. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287** : 598-605

ACQUAS E, PISANU A, MARROCU P, DI CHIARA G. Cannabinoid CB_1 receptor agonists increase rat cortical and hippocampal acetylcholin release in vivo. *Eur J Pharmacol* 2000,**401**:179-185

ADAMS IB, COMPTON DR, MARTIN BR. Assessment of anandamide interaction vith the cannabinoid brain receptor: SR 141716A antagonism studies in mice and autoradiographic anlysis of receptor binding in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **284**:1209-1217.

ADAMS MD, CHAIT LD, EARNHARDT JT. Tolerance to the cardiovascular effects of delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Br J Pharmacol* 1976, **56**: 43-48

AIGNER TG. Delta-9-tetrahydrocannabinol impairs visual recognition memory but not discrimination learning in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (berl)* 1988, **95** : 507-511

ANDERSON PF, JACKSON DM, CHESHER GB. Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on intestinal motility in mice. J. Pharm. Pharmacol. 1974, 26: 136-137.

BAC P, PAGES N, HERRENKNECHT C, PARIS M. Measurement of the three phases of muricidal behavior induced by delta9-tetrahydrocannabinol in isolated, fasting rats. *Physiol Behav* 1998, **63** : 815-820

BALSTER RL, PRESCOTT WR. Delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neurosci Biobehav Rev* 1992, **16**: 55-62

BARRETT RL, WILEY JL, BALSTER RL, MARTIN BR. Pharmacological specificity of delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1995, **118** : 419-424

BASS CE, MARTIN BR. Time course for the induction and maintenance of tolerance to Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice. *Drug Alcohol Depend* 2000, **60** : 113-119

BEARDSLEY PM, BALSTER RL, HARRIS LS. Dependence on tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, **239** : 311-319

BEARDSLEY PM, MARTIN BR. Effects of the cannabinoid CB(1) receptor antagonist, SR141716A, after Delta(9)-tetrahydrocannabinol withdrawal. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : 47-53

BEAULIEU1 P, BISOGNO1 T, PUNWAR S, FARQUHAR-SMITH WP, AMBROSINO G, DI MARZO V, RICE AS. Role of the endogenous cannabinoid system in the formalin test of persistent pain in the rat. *Eur J Pharmacol 2000 May* 19, **396**: 85-92

Bicher HI, Mechoulam R. Pharmacological effects of two active constituents of marijuan. Arch. Int. Pharmacodyn. 172: 24-31, 1968.

Birmighan MK. Reduction by delta9-tetrahydrocannabinol in the blood pressure of hypertensive rats bearing regenerated adrenal glands. Brit. J. Pharmacol. 48: 169-171, 1973.

BOHME GA, LAVILLE M, LEDENT C, PARMENTIER M, IMPERATO A. Enhanced long-term potentiation in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience* 2000, **95** : 5-7

Bouaboula, M., Poinot-chazel, C., Bourrie, B., Canat, X., Calandra, B., Rinaldi-Carmona, M., Le Fur, G., Caselas, P.(1995). Activation of mitogen-activated protein kinases stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. B*iochem. J.* 312,637-641.

BRAIDA D, POZZI M, PAROLARO D, SALA M. Intracerebral self-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the rat: interaction with the opioid system. *Eur J Pharmacol* 2001, **413**:227-234

BRAIDA D, SALA M. Cannabinoid-induced working memory impairment is reversed by a second generation cholinesterase inhibitor in rats [In Process Citation]. *Neuroreport* 2000, **11** : 2025-2029

BRODKIN J, MOERSCHBAECHER JM. SR141716A antagonizes the disruptive effects of cannabinoid ligands on learning in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **282** : 1526-1532

BURKEY RT, NATION JR. (R)-methanandamide, but not anandamide, substitutes for delta 9-THC in a drug-discrimination procedure. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997, **5** : 195-202

Buxbaum DM. Analgesic activity delta9-tetrahydrocannabinol in the rat and mouse. Psychopharmacology 25: 275-280, 1972.

CALIGNANO A, LA RANA G, GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998, **394** : 277-281

Carlini EA, Hamoui A, Martz MW. Factors influencing the aggressiveness elicited by marihuana in food deprived rats. Brit. J. Pharmacol. 44: 794-804, 1972.

Carlini EA, Masur J. Development of aggressive behavior in rats by chronic administration of Cannabis sativa (marihuana). Life Sci. 8: 607-612, 1969.

CARNEY JM, UWAYDAH MI, BALSTER RL. Evaluatins of a suspension system for intravenous self-administration studies of water-insolubles compounds in the rhesus monkey. *Pharmacol Biochem Behav* 1977, **7**: 357-364

CARRIERO D, ABERMAN J, LIN SY, HILL A, MAKRIYANNIS A, SALAMONE JD. A detailed characterization of the effects of four cannabinoid agonists on operant lever pressing. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **137** : 147-156

CARTA G, GESSA GL, NAVA F. Dopamine D(2) receptor antagonists prevent delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 1999, **384** : 153-156

CHAKRABARTI A, EKUTA JE, ONAIVI ES. Neurobehavioral effects of anandamide and cannabinoid receptor gene expression in mice. *Brain Res Bull* 1998, **45** : 67-74

CHAPERON F, SOUBRIE P, PUECH AJ, THIEBOT MH. Involvement of central cannabinoid (CB1) receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **135** : 324-332

CHAPERON F, THIEBOT MH. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol* 1999, **13** : 243-281

CHAPMAN V. The cannabinoid CB_1 receptor antagonist, SR141716A, selectively facilitates nociceptive responses of dorsal horn neurones in the rat. *Br J Parmacol* 1999, **127**:1765-1767.

CHEER JF, CADOGAN AK, MARSDEN CA, FONE KC, KENDALL DA. Modification of 5-HT2 receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. *Neuropharmacology* 1999, **38** : 533-541

CHESHER GB, JACKSON DM. The effect of withdrawal from cannabis on pentylentetrazol convulsive threshold in mice. *Psychopharmacologia* 1974, **40**: 129-135

CICHEWICZ DL, MARTIN ZL, SMITH FL, WELCH SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **289** : 859-867.

CLARKE RW, HARRIS J, JENKINS S, WITTON SK. Cannabinoidergic and opioidergic inhibition of spinal reflexes in the decerebrated, spinalized rabbit. Neuropharmacology 2001, **40**: 570-577.

Colasanti B, Lindamood C, Craig C. Effects of marihuana cannabinoids on seizure activity in cobalt-epileptic rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 16: 573-578, 1982.

COLLINS DR, PERTWEE RG, DAVIES SN. Prevention by the cannabinoid antagonist, SR141716A, of cannabinoid-mediated blockade of long-term potentiation in the rat hippocampal slice. *Br J Pharmacol* 1995, **115** : 869-870

Compton DR, Aceto MD, Lowe J, Martin BR. In vivo characterisation of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR 141716A): inhibition of delta9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. J. Pharmacol. Exp. Ther. 277: 586-594, 1996.

COOK SA, LOWE JA, MARTIN BR. CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice exposed to Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 1150-1156

COOK SA, WELCH SP, LICHTMAN AH, MARTIN BR. Evaluation of cAMP involvement in cannabinoid-induced antinociception. *Life Sci* 1995, **56** : 2049-2056

CORCHERO J, AVILA MA, FUENTES JA, MANZANARES J. delta-9-Tetrahydrocannabinol increases prodynorphin and proenkephalin gene expression in the spinal cord of the rat. *Life Sci* 1997, **61** : PL 39-PL 43

CORCORAN ME, AMIT Z. Reclutance of rats to drink hashish suspensions: free choice and forced consumption, and the effects of hypothalamic stimulation. *Psicopharmacologia* 1974, **352**: 129-147

COSTA B, GIAGNONI G, COLLEONI M. Precipitated and spontaneous withdrawal in rats tolerant to anandamide [In Process Citation]. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **149** : 121-128

COSTA B, VAILATI S, COLLEONI M. SR 141716A, a cannabinoid receptor antagonist, reverses the behavioural effects of anandamide-treated rats. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 327-331

DAR MS. Cerebellar CB(1) receptor mediation of Delta(9)-THC-induced motor incoordination and its potentiation by ethanol and modulation by the cerebellar adenosinergic A(1) receptor in the mouse. *Brain Res* 2000, **864** : 186-194

DENAU GA, KAYMAKCALAN S. physiological an psychological dependence to synthetic D^9-tetrahydrocannabinol (THC) in rhesus monkeys. *Pharmacologist* 1971, **13**: 246

Denovan-WrightEM, Robertson HA. Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in a subset of neurons of the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice. Neuroscience 98: 705-713, 2000.

Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., Howllett, A. C. (1988). Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34, 605-613.

DEWEY WL, JENKINS J, O'ROURKE T, HARRIS LS. The effectsof chronic administration of trans-Δ^9 –tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972, **198**:118-131

Dewey WL, McMillan DE, Harris LS, Turk RF. Distribution of radioactivity in brain of tolerant and nontolerant pigeons treated with3H-delta9-tetrahydrocannabinol. Biochem. Pharmacol. 22: 399-405, 1973.

Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. Pharmacol. Rev. 38: 151-178, 1986.

DI MARZO V, BERRENDERO F, BISOGNO T, GONZALEZ S, CAVALIERE P, ROMERO J, CEBEIRA M, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J Neurochem* 2000a, **74** : 1627-1635

DI MARZO V, BREIVOGEL CS, TAO Q, BRIDGEN DT, RAZDAN RK, ZIMMER AM, ZIMMER A, MARTIN BR. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non –CB1, non-CB2 receptor mediated actions of anandamide in mause brain. *J Neurochem* 2000, **75:** 6

DI MARZO V, HILL MP, BISOGNO T, CROSSMAN AR, BROTCHIE JM. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *Faseb J* 2000b, **14** : 1432-1438

DIANA M, MELISM, MUNTONI AL, GESSA GL. Mesolinbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95**:10269-10273

DREW LJ, HARRIS J, MILLNS PJ, KENDALL DA, CHAPMAN V. Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases [35S]GTPgammaS binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats [In Process Citation]. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 2079-2086

EDSALL SA, KNAPP RJ, VANDERAH TW, ROESKE WR, CONSROE P, YAMAMURA HI. Antisense oligodeoxinucleotide treatment to the brain cannabinoid recptor inhibits antinoception. *Neuroreport* 1996, **7**: 593-596.

Felder, C. C., Veluz, J. S., Williams, H. L., Briley, E. M., Matsuda, L.A. (1992). Cannabinoid agonists stimulate both receptor- and non-receptor mediated signal transduction pathways in cells transfected with and expressin cannabinoid receptor clones. *Mol Pharmacol* 42, 838-845.

FERRARI F, OTTANI A, GIULIANI D. Influence of the cannabinoid agonist HU 210 on cocaine- and CQP 201-403-induced behavioural effects in rat. *Life Sci* 1999, **65** : 823-831

FERRARI F, OTTANI A, VIVOLI R, GIULIANI D. Learning impairment produced in rats by the cannabinoid agonist HU 210 in a water-maze task. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 555-561

FRENCH ED. Delta9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. Neurosci. Lett. 1997226:159-162.

Gardner EL, Lowinson JH. Pharmacol. Biochem. Behav. 40: 571-580, 1991.

GARDNER EL, PAREDES W, SMITH D, DONNER A, MILLING C, COHEN D, MORRISON D. Facilitation of brain stimulation reward by delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (berl)* 1988, **96** : 142-144

GESSA GL, DIANA M. Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. 200, **24**: 993-1006.

GESSA GL, MELIS M, MUNTONI AL, DIANA M. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. Eur. J. Pharmacol 1998, 341: 39-44.

GHOZLAND S, ROBLEDO P, FILLIOL D, SIMONIN F, MATTHES H, KIEFFER BL, MALDONADO R. Soc. Neurosci. Abs. 2000, **20**: 272.

GILBERT PE. A comparison of THC, nantradol, nabilone, and morphine in the chronic spinal dog. *J Clin Pharmacol (Suppl)* 1981, **21**: 311S-319S.

GIUFFRIDA A, PARSONS LH, KERR TM, RODRIGUEZ DE FONSECA F, NAVARRO M, PIOMELLI D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature neuroscience* 1999, **2**: 358-363

GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. The endocannabinoid system: a physilogical perspective on its role in psychomotor control. *Chem Physiscs Lipids* 2000,**108**:151-158

GIULIANI D, FERRARI F, OTTANI A. The cannabinoid agonist HU 210 modifies rat behavioural responses to novelty and stress. *Pharmacol Reserach* 2000, **41**: 47-53

Glass M, Dragunow M, Faull RL. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. Neuroscience. 97: 505-519, 2000.

GLASS M, DRAWGUNOW M, FAULL RLM. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997, **77**: 299-318.

GLASS M, FELDER CC. Concurretn stimulation of cannabinoid CB_1 and dopamine D_2 receptor augments cAMP accumulation in strial neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci* 1997,**17**: 5327-5333

Guimaraes FS, De Aguiar JC, Mechoulam R, Breuer A. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. Gen. Pharmacol. 25: 161-164, 1994.

HANUS L, BREUER A, TCHILIBONS, SHILOAH S, GODENBERG D, HOROWITZ M, PETERWEE RG, ROSS RA, MECHOULAM R, FRIDE E. HU-308: A specific agonist for CB_2, a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1999, **96**: 14228-14223.

HARRIS RT, WATERS W, MCLENDON D. Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 1974, **37**:23-29

HERKENHAM M, LYNNN AB, JOHNSON MR, MELVIN LS, DE COSTA BR, RICE KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991,**11**: 563-583

HERNANDEZ-TRISTAN R, AREVALO C, CANALS S, LERET ML. The effects of acute treatment with delta9-THC on exploratory behaviour and memory in the rat [In Process Citation]. *J Physiol Biochem* 2000, **56** : 17-24

Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ. The analgesic effect of R(+)-Win 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. Neurosci. Lett. 221: 157-160, 1997.

HEYSER CJ, HAMPSON RE, DEADWYLER SA. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **264** : 294-307

HOHMANN AG, HERKENHAM M. Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett* 1998, **252** : 13-16

HOHMANN AG, TSOU K, WALKER JM. Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. *J Neurophysiol* 1999, **81** : 575-583

HOUSER SJ, EADS M, EMBREY JP, WELCH SP. Dynorphin B and spinal analgesia: induction of antinociception by the cannabinoids CP55,940, Delta(9)-THC and anandamide. *Brain Res* 2000, **857** : 337-342

Howlett, A. C. & Fleming, R. M. (1984). Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the responses in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 26, 532-538.

HUTCHESON DM, TZAVARA ET, SMADJA C, VALJENT E, ROQUES BP, HANOUNE J, MALDONADO R. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 1998, **125** : 1567-1577

JAGGAR SI, HASNIE FS, SELLATURAY S, RICE AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998, **76**: 189-199

JARBE TU, LAMB RJ, LIN S, MAKRIYANNIS A. Delta9-THC training dose as a determinant for (R)-methanandamide generalization in rats: a systematic replication [In Process Citation]. *Behav Pharmacol* 2000, **11** : 81-86

JARBE TU, LAMB RJ, MAKRIYANNIS A, LIN S, GOUTOPOULOS A. Delta9-THC training dose as a determinant for (R)-methanandamide generalization in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **140** : 519-522

JARBE TU, LAMB RJ. Effects of lithium dose (UCS) on the acquisition and extinction of a discriminated morphine aversion: tests with morphine and delta9-THC. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 349-358

JENTSCH JD, ANDRUSIAK E, TRAN A, BOWERS MB JR, ROTH RH. Delta 9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat: blockade of dopaminergic effects with HA966. *Neuropsychopharmacology* 1997, **16** : 426-432

JENTSCH JD, VERRICO CD, LE D, ROTH RH. Repeated exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neurosci Lett* 1998, **246** : 169-172

Karler R, Calder LD, Sangdee P, Turkanis SA. Interaction between delta9-tetrahydrocannabinol and kindling by electrical and chemical stimuli in mice. Neuropharmacology 23: 1315-1320, 1984.

KATHMANNM, WEBER B, ZIMMER A, SCHLICKER E. Enhanced acetylcholine release in the hippocampus of cannabinoid CB1 receptor-deficient mice. *Brit J Pharmacol* 2001, **132**:1169-1173

KAYMAKCALAN S, AYHAN IH, TULUNAY FC. Naloxone-induced or postwithdrawal abstinence sings in Δ^9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *Psypharmacol* 1977, **55**: 243-249

Kaymakcalan S, Türker RK, Türker MN. Analgesic effects of delta9-tetrahydrocannabinol in the dog. Psychopharmacologi 35: 123-128, 1974.

Kaymakcalan S. Bull. Narc. 25: 39-47, 1973.

KIM D, THAYER SA. Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture. *J Neuroscience* 2001, **21** :1-5

KO MC, WOODS JH. Local administration of delta9-tetrahydrocannabinol attenuates capsaicin-induced thermal nociception in rhesus monkeys: a peripheral cannabinoid action. *Psychopharmacology (berl)* 1999, **143** : 322-326

KOSERSKY DS, MCMILLAN DE, HARRIS LS. Delta9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol: behavioral effects and tolerance development. *J Pharmacol Exp Ther* 1974, **189** : 61-65

LAMB RJ, JARBE TU, MAKRIYANNIS A, LIN S, GOUTOPOULOS A. Effects of Delta9-tetrahydrocannabinol, (R)-methanandamide, SR 141716, and d-amphetamine before and during daily Delta9-tetrahydrocannabinol dosing. *Eur J Pharmacol* 2000, **398** : 251-258

LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF, BESLOT F, BOHME GA, IMPERATO A, PEDRAZZINI T, ROQUES BP, VASSART G, FRATTA W, PARMETIER M. Unresponsivenes to cannabinoids and feduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999,**283**: 15

LEITE JL,CARLINI EA. Failure to obtain "cannabis directed behavior" and abstinence syndrome in rats chronically treated with cannabis sativa extracts. *Psychoparmacologia* 1974, **36**: 133-145

LEPORE M, LIU X, SAVAGE V, MATALON D, GARDNER EL. Genetic differences in delta 9-tetrahydrocannabinol-induced facilitation of brain stimulation reward as measured by a rate-frequency curve-shift electrical brain stimulation paradigm in three different rat strains. *Life Sci* 1996, **58** : PL365-PL372

LEPORE M, VOREL SR, LOWINSON J, GARDNER EL. Conditioned place preference induced by delta 9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Sci* 1995, **56** : 2073-2080

LI J, DAUGHTERS RS, BULLIS C, BENGIAMIN R, STUCKY MW, BRENNAN J, SIMONE DA. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain* 1999, **81** : 25-33

LICHTMAN AH, COOK SA, MARTIN BR. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats: evidence supporting periaqueductal gray involvement. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 585-593

LICHTMAN AH, DIMEN KR, MARTIN BR. Sistemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rat. *Psychopharmacol* 1995,**119**: 282-290

LICHTMAN AH, MARTIN BR. The selective cannabinoid antagonist SR 141716A blocks cannabinoid-induced antinociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **57** : 7-12

LICHTMAN AH, WILEY JL, LAVECCHIA KL, NEVIASER ST, ARTHUR DB, WILSON DM, MARTIN BR. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur J Pharmacol* 1998, **357** : 139-148

MAGOUR S, COPER H, FAHNDRICH C. Is tolerance to delta-9-THC cellular or metabolic? The subcellular distribution of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in brains of tolerant and non-tolerant rats. *Psychopharmacology (berl)* 1977, **51** : 141-145

MAILLEUX P, VANDERGAEGHEN JJ . Distribution of neuronal cannabinoid recptor in the adult rat brain: a compartive recptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 1992, **48:** 655-668.

MALDONADO R, STINUS L, GOLD LH, KOOB GF. Role of difrerent brain structures in the expression of the physical porphine withdrawal syndrome. *JPET* 1992, **261**:2

MALLET PE, BENINGER RJ. Delta9-tetrahydrocannabinol, but not the endogenous cannabinoid receptor ligand anandamide, produces conditioned place avoidance. *Life Sci* 1998, **62** : 2431-2439

MALLET PE, BENINGER RJ. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta9-tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **140** : 11-19

MANEUF YP, BROTCHIE JM. Paradoxical action of the cannabinoid WIN 55,212-2 in stimulated and basal cyclic AMP accumulation in rat globus pallidus slices. *Br J Pharmacol* 1997, **120**:1397-1398

MANSBACH RS, NICHOLSON KL, MARTIN BR, BALSTER RL. Failure of Δ^9–tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1994,**5**: 210-225

Mansbach RS, Rovetti CC, Winston EN, Lowe JA. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A on the behavior of pigeons and rats. Psychopharmacology 124: 315-322, 1996.

MANZANARES J, CORCHRO J, ROMERO J, FERNANDEZ-RUIZ JJ, RAMOS JA, FUENTES JA. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat. *Mol Brain Res* 1998, **55**: 126-132

MAO J, PRICE DD, LU J, KENISTON L, MAYER DJ. Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain. *Neurosci Lett* 2000, **280** : 13-16

MAOJ, PRICE DD, MAYER DJ. Mechanisms of hyperalgesia and opiate tolerance: a current view of their possible interations. *Pain* 1995, **62**: 259-274

MARTELLOTA MC, COSSU G, GESSA GL, FRATTA W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neurosciencie* 1998, **85:** 327-330

MARTELLOTTA MC, COSSU G, FATTORE L, GESSA GL, FRATTA W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 1998, **85** : 327-330

Martin BR, Compton DR, Thomas BF, Prescott WR, Little PJ, Razdan RK, Johnson MR, Melvin LS, Mechoulam R, Ward SJ. Behavoral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. Pharmacol. Biochem. Behav. 40: 471-478, 1991.

Martin BR, Dewey WL, Harris LS, Belckner JS. 3H-delta9-tetrahydrocannabinol tissue and subcellular distribution in the central nervous system and tissue distribution in peripheral organs of tolerant and nontolerant dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 196: 128-144, 1976.

Martin BR. Characterisation of the antinociceptive activity of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol in mice, in: Harvey DJ (ed) Marihuana'84, Proceeding of the Oxford Symposium on Cannabis, pp. 685-692 (Oxford, IRL Press), 1985.

Martin BR. Structural requirements for cannabinoid-induced antinociceptive activity in mice. Life Sci. 36: 1523-1530, 1985.

MARTIN WJ, COFFIN PO, ATTIAS E, BALINSKY M, TSOU K, WALKER JM. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res* 1999, **822** : 237-242

MARTIN WJ, HOHMANN AG, WALKER JM. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *J Neurosci* 1996, **16** : 6601-6611

MARTIN WJ, TSOU K, WALKER JM. Cannabinoid receptor mediated inhibition of the rat tail-flick reflex after microinjeccion into the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience lett* 1998, **242**: 33-36

MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. A diminution of delta9-tetrahydrocannabinol modulation of dynorphin A-(1-17) in conjunction with tolerance development. *Eur J Pharmacol* 1999a, **381** : 105-111

MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. Cannabinoid modulation of dynorphin A: correlation to cannabinoid-induced antinociception. *Eur J Pharmacol* 1999b, **378**: 237-248

MATSUDA LA, BONNER TI, LOLAIT SJ. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 1993, **327**: 535-550.

MATTHEES HW, MALDONADO R, SIMONIN F, VALVERDE O, SLOWE S, KITCHEN I, BEFORT K, DIERICH A, LE MEUR M, DOLLE P, TZAVARA E, HANOUNE J, ROQUES BP, KIEFFER B. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect an withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. *Nature* 1996, **383**:31

Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. Eur. J. Pharmacol. 300: 227-236, 1996.

MCGREGOR IS, ISSAKIDIS CN, PRIOR G. Aversive effects of the synthetic cannabinoid CP 55,940 in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 657-664

McMILAN DE, HARRIS LS, FRANKENHEIM JM, KENNEDY JS. L-Δ^9 –tetrahydrocannabinol in pigeons:tolerance to the behavioral effects. *Science* 1970, **169**: 501-503

McMILLAN DE, DEWEY WL, HARRIS LS. Characteristics of tetrahydrocannabinol tolerance. *Ann NY Acad Sci* 1971,**191**: 83-99

MELIS M, GESSA GL, DIANA M. different mechanism for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in therat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000,**24(6)**:993-1006

MENG ID, MANNING BH, MARTIN WJ, FIELDS HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998, **395** : 381-383

Miczek KA, Dihit BN. Behavioral and biochemical effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol in rats. Psychopharmacology 67: 195-202, 1980.

Miczek KA. Delta9-tetrahydrocannabinol: Antiagressive effects in mice, rats, and squirrel monkeys. Science 199: 1459-1461, 1978.

MILLER AS, SANUDO-PENA MC, WALKER JM. Ipsilateral turning behavior induced by unilateral microinjections of a cannabinoid into the rat subthalamic nucleus. *Brain Res* 1998, **793** : 7-11

MILLER AS, WALKER JM. Local effects of cannabinoids on spontaneous activity and evoked inhibition in the globus pallidus. *Eur J Pharmacol* 1998, **352** : 199-205

Milne GM, Koe BK, Johnson MR. Stereospecific and potent analgesic activity for nantradol. A structurally novel, cannabinoid-related analgesic. In Problems of Drug Dependence. Harris LS (ed). National Institute of Drug Abuse Research Monograph.27: pp 84-92, Rockville, MD, 1979.

Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K, Satoh M. Double in situ hybridization study on coexistence of mu-, delta- and kappa-opioid receptors mRNAs wpreprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia. Brain Res. Mol. Brain Res. 30: 203-210, 1995.

MISNER DL, SULLIVAN JM. Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1999, **19** : 6795-6805

MOLINA-HOLGADO F, GONZALEZ MI, LERET ML. Effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on short-term memory in the rat. *Physiol Behav* 1995, **57** : 177-179

MOSS DE, JOHNSON RL. Tonic analgesic effects of Δ^9 –tetrahydrocannabinol as measured with the formalin test. *Eur J Pharmacol* 1980, **61**: 313-315

MOSS DE, KOOB GF, MCMASTER SB, JANOWSKY DS. Comparative effects of tetrahydrocannabinol on psychostimulant- induced behaviors. *Pharmacol Biochem Behav* 1984, **21** : 641-644

Munro, S., Thomas, K. L., Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61-65.

MURILLO-RODRIGUEZ E, SANCHEZ-ALAVEZ M, NAVARRO L, MARTINEZ-GONZALEZ D, DRUCKER-COLIN R, PROSPERO-GARCIA O. Anandamide modulates sleep and memory in rats. *Brain Res* 1998, **812** : 270-274

NAKAMURA EM, DA SILVA EA, CONCILIO GV, WILKINSON DA, MASUR J. Reversible effects of acute and long-term administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on memory in the rat. *Drug Alcohol Depend* 1991, **28** : 167-175

NAKAMURA-PALACIOS EM, WINSAUER PJ, MOERSCHBAECHER JM. Effects of the cannabinoid ligand SR 141716A alone or in combination wtih Δ^9 –tetrahydrocannabinol or scopolamine on learning in squirrel monkeys. *Behv Pharmacol* 2000,**11**: 377-386

NAVA F, CARTA G, BATTASI AM, GESSA GL. D(2) dopamine receptors enable Delta(9)-tetrahydrocannabinol induced memory impairment and reduction of hippocampal extracellular acetylcholine concentration. *Br J Pharmacol* 2000, **130** : 1201-1210

NAVA F, CARTA G, GESSA GL. Permissive role of dopamine D(2) receptors in the hypothermia induced by delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **66** : 183-187

NAVARRO M, CHOWEN J, ROCIO A CARRERA M, DEL ARCO I, VILLANUA MA, MARTIN Y, ROBERTS AJ, KOOB GF, de FONSECA FR. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 1998, **9** : 3397-3402

NAVARRO M, FERNANDEZ-RUIZ JJ, de MIGUEL R, HERNANDEZ ML, CEBEIRA M, RAMOS JA. An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behav Brain Res* 1993, **57** : 37-46

NAVARRO M, HERNANDEZ E, MUNOZ RM, DEL ARCO I, VILLANUA MA, CARRERA MR, RODRIGUEZ de FONSECA F. Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport* 1997, **8** : 491-496

Nowicky AV, Teyler TJ, Vardaris RM. The modulation of long-term potentiation by delta9-tetrahydrocannabinol in the rat hippocampus in vitro. Brain Res. Bull. 19: 663-672, 1987.

OVIEDO A, GLOWA J, HERKENHAM M. chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 1993,**616**: 293-302

Page KJ, Besret L, Jain M, Monaghan EM, Dunnett SB, Everitt BJ. Effects of systemic 3-nitropropionic acid-induced lesions of the dorsal striatum cannabinoid and mu-opioid receptor binding in the basal ganglia. Exp. Brain Res. 130: 142-150, 2000.

PARKER LA, GILLIES T. THC-induced place and taste aversion in lewis an sprague-dawley rats. *Behav Neurosci* 1995, **109**: 71-78

PATEL S, HILLARD CJ. Cannabinoid CB1 receptor agonists produce cerebellar dysfunction in mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, **297**: 629-637.

PATON GS, PERTWEE RG, DAVIES SN. Correlation between cannabinoid mediated effects on paired pulse depression and induction of long term potentiation in the rat hippocampal slice. *Neuropharmacology* 1998, **37** : 1123-1130

Pertwee R. Tolerance to the effect of delta9-tetrahydrocannabinol on corticosterone levels in mouse plasma produced by repeated administration of cannabis extract or delta9-tetrahydrocannabinol. Brit. J. Pharmacol. 51: 391-397, 1974.

PERTWEE RG, GIBSON TM, STEVENSON LA, ROSS RA, BANNER WK, SAHA B, RAZDAN RK, MARTIN BR. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol* 2000, **129**: 1577-1584

PERTWEE RG, STEVENSON LA, GRIFFIN G. Cross-tolerance between delta-9-tetrahydrocannabinol and the cannabimimetic agents, CP 55,940, WIN 55,212-2 and anandamide [published erratum appears in Br J Pharmacol 1994 Mar;111(3):968]. *Br J Pharmacol* 1993, **110** : 1483-1490

PERTWEE RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001, **63**: 569-611.

PICKENS R, THOMPSON T, MUCHOW DC. Cannabis and phencyclidine self-administration by animals. *Psychic Dependence* 1973: 78-86

PUGH G JR, MASON DJ JR, COMBS V, WELCH SP. Involvement of dynorphin B in the antinociceptive effects of the cannabinoid CP55,940 in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **281** : 730-737

PUGH G JR, SMITH PB, DOMBROWSKI DS, WELCH SP. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279** : 608-616

PUGH G, ABOOD ME, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the k-1 receptor block the antinociceptive effects of D^9-THC in spinal cord. *Brain Res* 1995, **689**: 157-158

RAFFA RB, STONE DJ JR, HIPP SJ. Differential cholera-toxin sensitivity of supraspinal antinociception induced by the cannabinoid agonists delta9-THC, WIN 55,212-2 and anandamide in mice. *Neurosci Lett* 1999, **263** : 29-32

RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. A role for central cannabinoid and opioid systems in peripheral Δ^9 –tetrahydrocannabinol-induced anlgesia in mice. *Eur J Pharmacol* 1996a, **301**: 75-81

RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. Potentation of Δ^9 –tetrahydrocannabinol-induced analgesia by morphine in mice: involment of m- and k-opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1996b, **318**: 11-16

REIBAUD M, OBINU MC, LEDENT C, PARMENTIER M, BOHME GA, IMPERATO A. Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol* 1999, **379** : R1-R2

Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. J. Neurosci. 18: 451-457, 1998.

RODRIGUEZ de FONSECA F, CARRERA MRA, NAVARRO M, KOOB GF, WEISS F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal [see comments]. *Science* 1997, **276** : 2050-2054

RODRIGUEZ DE FONSECA F, DEL ARCO I,MARTIN-CALDERON JL, GORRITI MA, NAVARRO M. Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiol of desea* 1998,**5**: 483-501

RODRIGUEZ de FONSECA F, GORRITI MA, FERNANDEZ-RUIZ JJ, PALOMO T, RAMOS JA. Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta 9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **47**: 33-40

Rodriguez de Fonseca F, Rubio P, Menzaghi et al., J Pharmacol Exp Ther 253: 1002-1009, 1990.

RODRIGUEZ de FONSECA F, RUBIO P, MENZAGHI F, MERLO-PICH E, RIVIER J, KOOB GF, NAVARRO M. Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist [D-Phe12,Nle21,38,C alpha MeLeu37] CRF attenuates the acute actions of the highly potent cannabinoid receptor agonist HU-210 on defensive-withdrawal behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 56-64

RODRIGUEZ de FONSECA FR, VILLANUA MA, MUNOZ RM, SAN-MARTIN-CLARK O, NAVARRO M. Differential effects of chronic treatment with either dopamine D1 or D2 receptor agonists on the acute neuroendocrine actions of the highly potent synthetic cannabinoid HU-210 in male rats. *Neuroendocrinology* 1995, **61** : 714-721

ROSS RA, COUTTS AA, McFARLANES SM, IRVING AJ, PERTWEE RG, MacEWAN DJ, SCOTT RH. Evidence for cannabinoid receptor-mediated inhibition of voltage-activated Ca^{2+} currents in neonatal rat cultured DRG neurones. *Br J Pharmacol* 1999, **128**: 13P

ROWEN DW, EMBREY JP, MOORE CH, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the kappa1 receptor enhance delta9-THC-induced antinociceptive tolerance. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 399-404

RUBINO T, PATRINI G, MASSI P, FUZIO D, VIGANO D, GIAGNONI G, PAROLARO D. Cannabinoid-precipitated withdrawal: a time-course study of the behavioral aspect and its correlation with cannabinoid receptors and G protein expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 813-819

RUBINO T, VIGANO D, ZAGATO E, SALA M, PAROLARO D. In vivo characterization of the specific cannabinoid receptor antagonist, SR141716A: behavioral and cellular responses after acute and chronic treatments. *Synapse* 2000, **35**: 8-14

RUBIO P, RODRIGUEZ de FONSECA F, MARTIN-CALDERON JL, DEL ARCO I, BARTOLOME S, VILLANUA MA, NAVARRO M. Maternal exposure to low doses of delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine-induced place conditioning in adult male offspring. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **61** : 229-238

Santucci V, Storme JJ, Soubrié P, LeFur G. Arousal-enhancing properties of the CB-1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencepghalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. Life Sci. 58: PL103-PL110, 1996.

SANUDO PENA MC, FORCE M, TSOU K, MCLEMORE G, ROBERTS L, WALKER JM. Dopaminergic system does not play a major role in the precipitated cannabinoid withdrawal syndrome. *Acta Pharmacol Sin* 1999, **20** : 1121-1124

SANUDO-PENA MC, FORCE M, TSOU K, MILLER AS, WALKER JM. Effects of intrastriatal cannabinoids on rotational behavior in rats: interactions with the dopaminergic system. *Synapse* 1998, **30** : 221-226

SANUDO-PENA MC, ROMERO J, SEALE GE, FERNANDEZ-RUIZ JJ, WALKER JM. Activational role of cannabinoids on movement. *Eur J Pharmacol* 2000, **391** : 269-274

SAÑUDO-PEÑA MC, TSOU K, DELAY ER, HOHMAN AG, FORCE M, WALKER JM. Endogenous cannabinoids as an aversive or counter-rewarding system in the rat. *Neuroscience Letters* 1997, **223**: 125-128

SANUDO-PENA MC, TSOU K, ROMERO J, MACKIE K, WALKER JM. Role of the superior colliculus in the motor effects of cannabinoids and dopamine. *Brain Res* 2000, **853** : 207-214

SANUDO-PENA MC, TSOU K, WALKER JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci* 1999, **65** : 703-713

SCHULZE GE, MCMILLAN DE, BAILEY JR, SCALLET A, ALI SF, SLIKKER JR W, PAULE MG. Acute effects of D-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys as measured by performance in a battery of complex operant tests. *JPET* 1988, **245**: 178-186

SMITH FL, CICHEWICZ D, MARTIN ZL, WELCH SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998a, **60** : 559-566

SMITH FL, FUJIMORI K, LOWE J, WELCH SP. Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998b, **60** : 183-191

SMITH PB, WELCH SP, MARTIN BR. Interactions between Δ^9 –tetrahydrocannabinol and kappa opioids in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994b, **268**: 1381-1387

SOUILHAC J, PONCELET M, RINALDI-CARMONA M, LE FUR G, SOUBRIE P. Intrastriatal injection of cannabinoid receptor agonists induced turning behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 3-7

STEIN EA, FULLER SA, EDGEMOND WS, CAMPBELL WB. Physiological and behavioural effects of the endogenous cannabinoid, arachidonylethanolamide (anandamide), in the rat. *Br J Pharmacol* 1996, **119** : 107-114

STELLA N, SCHWEITZER P, PIOMELLI D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997, **388** : 773-778

STIGLICK A, KALANT H. Learning impairment in the radial-arm maze following prolonged cannabis treatment in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1982, **77** : 117-123

STRANGMAN NM, PATRICK SL, HOHMANN AG, TSOU K, WALKER JM. Evidence for a role of endogenous cannabinoids in the modulation of acute and tonic pain sensitivity. *Brain Res* 1998, **813** : 323-328

STRANGMAN NM, WALKER JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J neurophysiol* 1999, **82**:472-477.

TAKAHASHI RN, SINGER G. Self-administration of delta 9-tetrahydrocannabinol by rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **11** : 737-740

TANDA G, MUNZAR P, GOLDBERG SR. Self-administration behavior in maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature* 2000,**3** :11

TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common m_1 opioid recptor mechanism. *Nature* 1997,**276**: 2048-2050

TERRANOVA JP, STORME JJ, LAFON N, PERIO A, RINALDI-CARMONA M, LE FUR G, SOUBRIE P. Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. *Psychopharmacology (berl)* 1996, **126** : 165-172

Thompson G, Fleischman R, Rosenkrantz H, Braude M. Oral and intravenous toxicity of delta9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkays. Toxicol. Appl. Pharamcol. 27: 648-665, 1974.

TSOU K, BROWN S, SAÑUDO-PEÑA MC, MACKIE K, WALKER JM. Inmunohistochemical distribution of cannabinoid CB_1 receptors in the rat central nervous system. *Neurosciencie* 1998, **83**: 393-411

TSOU K, PATRICK SL, WALKER JM. Physical withdrawal in rats tolerant to delta 9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995, **280** : R13-R15

TZAVARA ETH, VALJENT E, FIRMO C, MAS M, BESLOT F, DEFER N, ROQUES BP, HANOUNE J, MALDONADO R. Cannabinoid withdrawal is dependent upon PKA activation in the cerebelum. *Eur J Neurosciencie* 2000, **12**:1038-1046.

Ueki S, Fujiwara M, Ogawa N. Mouse killing behavior (muricide) induced by delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. Physiol. Behav. 9: 585-587, 1972.

VALJENT E, MALDONADO R. A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **147** : 436-438

VALVERDE O, MALDONADO R,VALJENT E, ZIMMER AM, ZIMMER A. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in pre-proenkephalin knock-out mice. *J Neuroscience* 2000, **20**:9284-9289

Valverde O, Noble F, Beslot F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Roques BP. delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome wihout change in rewarding effect. Eur. J. Neurosci. 13: 1816-1824, 2001.

VAN REE JM, SLANGEN J, DE WIED D. intravenous self-administration of drugs in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1978, **20**: 547-557.

VAUGHAN CW, CONNOR M, BAGLEY EE, CHRISTIE MJ.Acations of cannabinoids of membrabe properties and synaptic transmision in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000, 57:288-295.

VAUGHAN CW, McGREGOR IS, CHRISTIE MJ. Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *Br J Pharmacol* 1999, **127**: 935-940

VELA G, RUIZ-GAYO M, FUENTES JA. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology* 1995, **34** : 665-668

VIVIAN JA, KISHIOKA S, BUTELMAN ER, BROADBEAR J, LEE KO, WOODS JH. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: agonist effects of SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286**: 697-703

WALKER JM, HUANG SM, STRANGMAN NM, TSOU K, SANUDO-PENA MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, **96** : 12198-12203

WELCH SP, DUNLOW LD, PATRICK GS, RAZDAN RK. Characterization of anandamide- and fluoroanandamide-induced antinociception and cross-tolerance to delta 9-THC after intrathecal administration to mice: blockade of delta 9-THC-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **273** : 1235-1244

WELCH SP, EADS M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. *Brain Res* 1999, **848** : 183-190

WELCH SP, HUFFMAN JW, LOWE J. Differential blockade of the antinociceptive effects of centrally administered cannabinoids by SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286** : 1301-1308

WELCH SP, STEVENS DL. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **262** : 10-18

WELCH SP, THOMAS C, PATRICK GS. Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice: possible mechanisms for interaction with morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **272** : 310-321

WELCH SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by naloxone benzoyldrazone (NalBZH). *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49**: 929-934.

WELCH SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by norbinaltorphimine but not N,N-diallyl-tyrosine-Aib-pheny-lalamine-leucine, ICI 174,864 or naloxone in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **265**: 633-640.

WELCH SP. Characterization of anandamide-induced tolerance: comparison to delta 9-THC-induced interactions with dynorphinergic systems. *Drug Alcohol Depend* 1997, **45** : 39-45

WICKELGREN I. Marijuana: harder than thought? [news; comment]. *Science* 1997, **276** : 1967-1968

WILEY J, LOWE JA, BALSTER RL, MARTIN BR. Antagonist of the discimitative stimulus effects of Δ^9-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *JPET* 1995, **275**:1-6

WILEY JL, BARRETT RL, BRITT DT, BALSTER RL, MARTIN BR. Discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and delta 9-11-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *Neuropharmacology* 1993, **32**: 359-365

WILEY JL, GOLDEN KM, RYAN WJ, BALSTER RL, RAZDAN RK, MARTIN BR. Evaluation of cannabimimetic discriminative stimulus effects of anandamide and methylated fluoroanandamide in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **58** : 1139-1143

WILEY JL, HUFFMAN JW, BALSTER RL, MARTIN BR. Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1995b, **40** : 81-86

WILEY JL, LOWE JA, BALSTER RL, MARTIN BR. Antagonism of the discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995a, **275** : 1-6

WILEY JL, MARTIN BR. Effects of SR141716A on diazepam substitution for delta9-tetrahydrocannabinol in rat drug discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 519-522

WILEY JL, RYAN WJ, RAZDAN RK, MARTIN BR. Evaluation of cannabimimetic effects of structural analogs of anandamide in rats. *Eur J Pharmacol* 1998, **355** : 113-118

WILEY JL. Cannabis: discrimination of "internal bliss"? *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 257-260

WILSON WH, ELLINWOOD EH, MATHEW RJ, JOHNSON K. Effects of marijuana on performance of a computerized cognitive-neuromotor test battery. *Psychiatry Res* 1994, **51** : 115-125

WINSAUER PJ, LAMBERT P, MOERSCHBAECHER JM. Cannabinoid ligands and their effects on learning and performance in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 497-511

YAKSH TL. The antinociceptive effects intrathecally administered levonantradol and desacetyllevonantradol in the rat. *Clin Phramacol (Suppl)* 1981, **21**: 334S-340S.

YOUNG AM, KATZ JL, WOODS JH. Behavioral effects of levonantradol and nantradol in the rhesus monkey. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 348S-360S

ZHUANG S, KITTLER J, GRIGORENKO E, KIRBY M, SIMLJ, HAMPSON RE, CHILDERS SR, DEADWYLER SA. Effects of long-term exposure to delta9-THC on expression of cannabinoid receptor (CB1) mRNA in different rat brain regions. Mol. Brain Res. 1998, **62**: 141-149.

ZIMMER A, ZIMMER AM, HOHMANN AG, HERKENHAM M, BONNER TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinioid CB_1 receptor knockout mice. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1999, **96**: 5780-5785

CAPÍTOL XXIII

El dolor dels ancians i el seu abordatge interdisciplinar

Dr. S. Esteban Moreno
Director Mèdic
Fundació Privada President Torres Falguera
Centre de Tractament del Dolor. Terrassa

La gerontologia es pot definir com l'estudi de l'envelliment, mentre que la medicina geriàtrica és una disciplina destinada a l'assistència mèdica de les persones ancianes. Aquest capítol presentarà una perspectiva de la vellesa des d'un punt de vista mèdic, tot posant èmfasi en el maneig del dolor en aquesta població.

El segle XX està marcat per un creixement sense precedents de la població major de 60 anys en relació amb el pobre creixement demogràfic i, com a conseqüència , es produeix un envelliment poblacional amb inversió de la proporció entre joves i vells, anomenat per Ferrell "l'imperatiu geriàtric".

A principis del segle XX, la relació entre joves i vells era de 6 a 1, i a l'inici del segle XXI la relació és de 6 joves per 12 ancians. En els darrers trenta anys la seqüència d'escola, feina i jubilació s'ha convertit en l'experiència normal de la majoria de treballadors. Aquesta explosió demogràfica preocupa profundament totes les persones que tenen responsabilitats tant en l'àmbit sanitari com en les àrees socials, econòmiques i polítiques, i ha estimulat el desenvolupament de la gerontologia i la medicina geriàtrica com a especialitats i la necessitat, per a molts metges i altres professionals de la salut relacionats amb la tercera edat, d'ampliar els seus coneixements en aquest camp.

BIOLOGIA DE L'ENVELLIMENT

L'envelliment és un misteri. És un procés molt poc entès que converteix adults sans en persones amb les reserves disminuïdes en molts sistemes fisiològics, amb un creixement exponencial i amb vulnerabilitat per a patir malalties que poden portar a la mort. Es tracta d'un procés biològic global caracteritzat per una evolució progressiva, pronosticable i inevitable d'un organisme fins a la mort.

1. El patró general de l'envelliment és similar en tots els mamífers.
2. L'envelliment es troba determinat pels gens de l'individu.

L'ancianitat, des del punt de vista de l'edat, estaria dividida en (2):

Presenescència:	Època de transició	de 45 a 60
	Època de calma	de 60 a 75-80
Vellesa:	Època activa	de 80 a 90
	Època senil	de 90 a.....

DEMOGRAFIA I EPIDEMIOLOGIA DE LA TERCERA EDAT

L'esperança de vida i el nombre proporcional de població que aconsegueix arribar a la tercera edat varia segons el punt del globus en què ens trobem (1,14,16). En els països industrialitzats l'esperança de vida augmenta i, fins i tot en poblacions desenvolupades on la mitjana de vida es més baixa, la població aconsegueix viure més anys. Existeix un consens sobre que el segment que creix més ràpidament és el dels majors de 80 anys.

Alguns percentatges de població de més de 60 anys per països: Suècia 22,8%, Itàlia 20,8%, Regne Unit 20,7%, Alemanya 20,6%, Suïssa 19,7%, França 19,4%, Espanya 19,0%, Finlàndia 18,7%, Holanda 17,6%, Japó 17,2%, USA 16,9%.

La població espanyola de més de 60 anys l'any 2010 assolirà una xifra de més de 8.364.850, si es mantenen les taxes de natalitat i mortalitat actuals. La població de més de 65 anys suposarà el 20% del total.

Les comunitats autònomes de major creixement previst són Madrid, Canàries i País Basc, i les de menor creixement, Castella - La Manxa i Extremadura. Catalunya està a prop de la comunitat de més creixement, ja que es preveu una disminució, per retorn de la immigració, a la seva regió d'origen (1,16).

INDICADORS SANITARIS: Algunes xifres:(1)

- L'esperança de vida en néixer a Catalunya l'any 1998 era de 75,2 per a l'home i de 82,7 per a la dona.
- El 2001 l'esperança de vida després dels 65 anys és de 15 a l'home i de 20 a la dona.
- Malalties cròniques fortament associades a l'edat: reumatisme, 41% en els homes i 58% en dones, i en ordre decreixent, bronquitis, hipertensió arterial, cefalees, cardiopaties, colesterolèmia, problemes digestius, de boca, de peus, psíquics. La incontinència urinària i el restrenyiment són problemes difícils de resoldre.
- Els accidents domèstics són més freqüents en la dona, mentre que al carrer predominen els homes.
- Dies de llit, durant les dues darreres setmanes: 6,5% homes i 8,4% dones.
- El consum de medicaments és molt superior en les persones de més de 65 anys que en la resta de la població. La taxa per a la població general: 41,8% persones que han consumit algun medicament en els darrers 15 dies; i per a la població de més de 65 anys: 62,6% en els homes i 73,4% les dones. Els medicaments més usats són els indicats per a la *hipertensió i el dolor*.
- La població general visita el metge un 39,8%, mentre que la població de més de 65 anys visita el metge entre el 53% (homes) i el 58,5% (dones).
- Morbilitat hospitalària: les persones de més de 65 anys consumeixen progressivament més estades hospitalàries; el 1978 eren del 24%, i el 1988 del 36%.
- Les taxes de malalties considerades més freqüents ho són entre tres i cinc vegades més en la població considerada, i a partir dels 75 anys experimenten un fort increment.
- Mortalitat. Des de 1975 s'ha mantingut estable i les causes més freqüents són: malalties cardiovasculars, tumors malignes i malalties digestives. Altres estudis destaquen la major mortalitat masculina associada al tabac, i molt destacada la mortalitat a causa de diabetis.
- Les discapacitats afecten una gran part de la població, segons l'INE de 1987, per als majors de 65 anys.
- Vista: 9%.
- Oïda: 9%, a partir dels 80 anys arriba al 20%.
- Parlar: menys de 1%.
- Comunicació: 1%.
- Assistència personal: 5%.
- Caminar: 11%.

- Pujar escales: 21%.
- Córrer: 52%.
- Sortir de casa: 12%, a partir de 84 anys el 42%.
- AVD: 10%.
- Conducta amb un mateix: 1%, a partir de 85 anys 6%.
- Conducta amb els altres: 3%.
- Ambientals: 2%.
- Salut dental: 33%.

Altres autors relaten que un 25 a 50% de la població anciana pateix dolor. El 1985 es va calcular que un 20% de la població de més de 65 anys es trobava limitada per a les activitats de la vida diària. La causa predominant és la musculosquelètica. Podem dir que hi ha una afectació d'un 80% en població major de 65 anys. Un 80% de pacients amb càncer té dolor. Moltes altres malalties que cursen amb dolor afecten la població anciana: herpes zòster, artritis de la temporal, polimiàlgia reumàtica, etc. La nostra experiència personal en una comunitat de 144 residents és que un 60% refereixen dolor lleu - moderat i un 6% dolor intens.

Les activitats de la vida diària entre els majors de 65 anys es consideren bàsiques i quan les dificultats es combinen entre si creen problemes molt greus: el 50% té algun dèficit i el 15% és absolutament incapaç de realitzar-les i necessita ajuda total. A partir dels 85 anys només el 50% de la població pot valer-se per si mateixa.

L'EVOLUCIÓ DE L'ANCIÀ

L'esperança de vida s'està acostant a l'esperança teòrica de màxima supervivència, amb una qualitat i una vida activa molt bones (5,12), però un problema addicional s'està presentant: l'aparició de l'ancià fràgil, que es caracteritza pels següents trets:

Ancià fràgil

Edat avançada (més de 80 anys)

Patologia crònica invalidant. (AVCA. IAM, Parkinson, EPOC, caigudes)

Viu sol - Viduïtat en el darrer any

Problemes socials amb repercussió

Hospitalització recent (en els darrers tres mesos)

Polifarmàcia (més de 5 fàrmacs)

Canvi de domicili freqüent

Incapacitat funcional per altres causes

Incapacitat per a utilitzar diners, agafar l'autobús, trucar per telèfon

Deteriorament cognitiu i/o depressió
Economia insuficient

Aspectes de gran influència general en la vida de l'ancià (4,6,9).

L'ancià té poca relació amb una família dedicada gairebé completament a la feina i no rep el respecte i la gratitud dels seus familiars com en èpoques passades, d'economia rural. Avui, com a molt, es transformen en cangurs sense sou i realitzen canvis de domicili freqüents, amb la qual cosa es perd l'espai i el temps propi que ha de tenir tot individu. Algú els ha anomenat amb gran encert "ancians oreneta".

Els habitatges, en general, no estan adaptats per a aquest estat que progressivament s'anirà agreujant, amb barreres difícils de salvar com escales, banyeres, lavabos, cuines amb riscos d'accidents, caigudes, cremades, intoxicacions, etc.

Les pèrdues de companys de feina, de la parella, dels ingressos i del nivell econòmic, l'increment de les malalties... fan que els problemes depressius i la cronicitat de processos previs s'agreugi, o bé es posin de manifest situacions abans no vistes, i que caldrà tenir molt en compte en el moment de l'avaluació de qualsevol patologia.

No hi ha cap dubte que la forma en què s'ha viscut influeix molt en la continuació de la vida i en els problemes que poden aparèixer en l'edat de la vellesa.

L'exercici regular realitzat d'una manera racional i d'acord amb l'entrenament de cadascú és un factor de gran importància que mai no hem de menysvalorar.

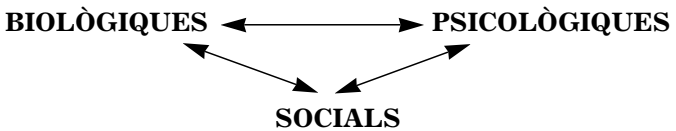
Els patrons de son solen estar alterats en l'ancià i no és convenient forçar mèdicament un son addicional nocturn, sobre tot si ja es dormen les hores adequades.

La vellesa té una gran tendència cap a la **I** (6,7).

- **I**mmobilitat,
- **I**mmunodeficiència,
- **I**nstabilitat,
- **I**nestabilitat,
- **I**nsomni,
- **I**nsuficiència visual,
- **I**nsuficiència d'oïda,
- **I**ncontinència urinària,
- **I**mpotència,
- **I**atrogènia.

→ **I**

Les alteracions que presenten els ancians estan íntimament relacionades entre tres grans blocs d'atenció:



Davant d'una situació tan complexa es fa necessari un estudi de les necessitats, tal i com s'indica en el Pla Integral de la Gent Gran (1).

1. Si els recursos disponibles poden resoldre el problema: Necessitat normativa.
2. Carència subjectiva: Necessitat experimentada.
3. Necessitats no satisfetes, com llistes d'espera als hospitals: Necessitat expressada.
4. Diferència de serveis entre comunitats: Necessitat comparativa.

PRESENTACIÓ CLÍNICA DE DOLOR CRÒNIC EN ANCIANS

El dolor crònic no és una conseqüència de l'envelliment, físic o psicològic: l'origen del dolor està en la patologia. L'experiència del dolor i la seva descripció en els ancians no és menys important que la de les persones més joves i ha de ser valorada de la mateixa manera. El dolor experimentat pels ancians encara no està resolt.

Els mecanismes fisiològics que generen estímuls nocius en el sistema nerviós central i perifèric estan subjectes a canvis i la variabilitat de resposta és coneguda en medicina geriàtrica. Són més vulnerables que els joves: reserva fisiològica disminuïda (18-20), cosa que augmenta el risc de malaltia i d'incapacitats, i una xarxa social reduïda, que deteriora l'individu i l'aboca a una situació de dolor crònic.

La causa orgànica més freqüent de dolor crònic és la patologia de l'aparell locomotor en qualsevol de les seves manifestacions, i és també la que comporta el major consum de fàrmacs analgèsics, mentre que els factors psicològics també juguen un paper important en la resposta al dolor en ancians (21,23). Molts d'ells refereixen dolor lleu, particularment dolor muscular, juntament amb el procés d'envelliment, però la predisposició dels

ancians a referir dolor davant de qualsevol problema no es pot aplicar si el dolor és intens.

Els ancians expressen més dolor en la zona lumbar del que seria pronosticable. Els subjectes més ancians, en un estudi sobre el darrer any de la seva vida, manifesten tenir menor dolor que el que se suposa que tindrien. Per tant, és molt incert pressuposar que l'edat és un factor significatiu per a determinar la severitat del dolor crònic.

La pràctica de la medicina en geriatria té lloc en una presentació atípica de les malalties, on les seves etiologies interaccionen. El diagnòstic de dolor exigeix el mateix grau de rigor que altres entitats, com la síndrome confusional o la incontinència.

De tots els processos concomitants que tipifiquen els pacients geriàtrics, la demència és el que interfereix amb més freqüència, i la demanda per dolor disminueix a mesura que avança el procés de deteriorament. No és clar que aquests descobriments mostrin una disminució en l'experiència del dolor, sinó en la distorsió de la comunicació dels símptomes.

L'*impacte emocional* (8,9,10,15) és sens dubte el que més afecta la població anciana. D'acord amb Trevor M. Corran i M. J. Farell (Austràlia), aquest aspecte és el de major perill per a l'ancià, li crea el sentiment d'incapacitat total i, en definitiva, s'immobilitza per temor al dolor i els esdeveniments es desencadenen amb relativa facilitat.

DOLOR
|
CRONICITAT
|
IMMOBILITAT
|
DEPRESSIÓ
|
INCAPACITAT
|
INVALIDESA
|
DEPENDÈNCIA

Aquesta és sens dubte la seqüència més comuna en l'evolució natural dels processos que afecten els ancians, siguin quins siguin els seus orígens, i la nostra missió és intentar frenar al màxim aquesta evolució inexorable, que no sempre segueix aquest ordre però en la qual apareixen tots aquests elements d'una manera o d'una altra.

Alliberar-se de la influència de l'edat sobre el binomi dolor/depressió es confon amb la necessitat del consens sobre la direcció i la naturalesa de les relacions dels dos símptomes. La dificultat rau en els límits metodològics utilitzats en l'estudi i en el fet que els dos atributs no poden ser manipulats.

S'ha parlat molt sobre la relació entre el dolor crònic i la depressió (10,13,23). En un estudi sobre pacients amb dolor les edats dels quals anaven de 20 a 95 anys, un 40-50% patien depressió lleu. Existeix una prevalença major de depressió en pacients amb dolor crònic que en la població general. Però l'edat no és un factor de risc per a tenir una depressió.

L'associació de depressió amb malaltia dolorosa i incapacitat (1,6,9) presenta un ventall que va des del 16 al 30% de depressió major en poblacions ancianes. Això es compara amb un 2%-5% de depressió en ancians que vivien en el seu domicili. El risc de depressió és més alt en persones més grans amb discapacitats i més alt el risc de suïcidi.

L'estudi de Parmelee et al. (1991) demostrava que els subjectes deprimits eren més propensos a referir dolor com a expressió somàtica del seu desequilibri més que una altra expressió patològica. Raonablement, l'expressió de dolor s'ha utilitzat per a explicar variacions de símptomes depressius independentment de la malaltia o la discapacitat. La noció que la depressió també porta cap a la discapacitat també s'ha proposat.

En un estudi molt recent s'ha (15) evidenciat que els factors cognitius - conductuals tenen menys importància en les persones més grans en les relacions entre dolor crònic i depressió, que entre els més joves.

Aquests descobriments reforcen la noció que el grup amb impacte emocional alt, en què predomina la incapacitat, és més comú en els pacients ancians amb dolor crònic, i que el grup amb dolor crònic en què predomina l'alteració de la conducta i alt nivell de dolor es veu més freqüentment en pacients joves.

APROXIMACIÓ AL PACIENT GERIÀTRIC

No ens planyerem més de l'absència d'estudis per a explorar l'experiència del dolor crònic en ancians (1,3,4,11). Encara que queda molt per fer, ha estat molt considerable l'esforç que s'ha fet aquesta darrera dècada, per la quantitat d'estudis empírics. L'evidència indica que són més les analogies que les diferències entre persones adultes i ancians, però cal distingir unes característiques singulars que tenen els ancians amb dolor crònic.

Quan un ancià refereix dolor, es pot considerar igual en intensitat i en les conseqüències que si apareix en la població més jove. Aquesta situació no es pot aplicar invariablement en algunes condicions, per exemple en patologia abdominal, que pot associar-se a un menor dolor en ancians. En geriatria se succeeixen presentacions atípiques, i no és sorprenent que també es donin en el dolor.

La contribució del dolor crònic a les disfuncions físiques i psicològiques en ancians estan ben establertes. Nous estudis aclariran més aquests aspectes i establiran pautes de conductes per al tractament de desordres que afecten negativament molta població anciana.

L'aproximació al pacient geriàtric, el maneig del dolor i l'estratègia de l'assistència mèdica varien respecte als joves (4,8,9,11). En el grup dels ancians, són molt freqüents les queixes variades, les manifestacions de malestar, amb un diagnòstic diferencial i funcional complex, la cronicitat dels processos, la irreversibilitat i una perspectiva de millora nul·la, juntament amb una falsa esperança de curació que pot ser induïda per moltes raons, sovint no massa ètiques (propagandes de millores espectaculars, etc.).

L'assistència sanitària que cal oferir a l'ancià s'han de basar en les premisses de mantenir el confort i la màxima capacitat funcional, o sigui, valorar els aspectes de salut, de malaltia i de l'entorn en què es mou l'ancià, que és molt més complicat que definir patologies concretes i tractar-les (3,4,13). La tendència actual és mantenir les persones en el seu entorn durant tot el temps possible, mantenir l'autonomia, en definitiva, la continuïtat en la vida de l'individu, evitant canvis bruscos. Que decideixi sobre la seva vida tot el temps que sigui possible, potenciar els seus propis recursos, és a dir "ajudar a que s'ajudi" i per a una aproximació global, sembla que cada vegada més s'haurà de tenir en compte la informació i els efectes de les variables existencials com per exemple: soledat (la complicació més insuportable i perillosa de la vellesa), felicitat, satisfacció, religiositat, entre d'altres.

Fisiopatologia del dolor

La teoria del dolor (3,11) es reconeix com una experiència complexa derivada d'estímuls sensorials, modificada per la memòria individual, les expectatives i les emocions.

Els suports neuroanatòmics i neuroquímics es troben entremesclats. La informació sensorial es transmet a través dels tractes espinotalàmics fins al còrtex i les àrees conscients del cervell. El fascicle gruixut aporta informació per impulsos directament al còrtex, que inclouen localització i qualitats quantitatives com intens, sobtat. El fascicle prim aporta els components afectius i emocionals del dolor crònic a través de les connexions amb el sistema límbic. També existeix un sistema inhibitori del dolor amb influències en la informació sensorial a nivell espinal. Amb connexions des del sistema límbic i les àrees corticals superiors, aquest sistema baixa des dels nuclis cerebrals cap a la medul·la i sembla ser extraordinàriament important en la modulació de la sensació dolorosa. Potser a través d'aquest sistema inhibitori descendent es poden explicar alguns efectes relacionats amb el dolor, inclosos els dels antidepressius tricíclics, la teràpia per neuroestimulació (TENS), l'acupuntura i el placebo.

La identificació de neurotransmissors específics en la percepció dolorosa se suma al nostre coneixement del mecanisme del dolor (4,11).

Els canvis de la sensació dolorosa associats a l'edat són de gran interès. S'observa clínicament que els ancians presenten manifestacions de malalties agudes inusuals, per exemple en l'infart de miocardi i en les catàstrofes abdominals. Que aquesta observació clínica significa un canvi en la percepció del dolor en relació amb l'edat segueix essent objecte de controvèrsia. Estudis que han utilitzat diferents mètodes per a produir dolor en voluntaris normals han obtingut resultats contradictoris.

Valoració del dolor en l'ancià

Clínicament és molt atractiu classificar el dolor com a agut i crònic (3,7,11). El dolor agut es distingeix per la seva patologia òbvia i de relativa curta durada, usualment associat amb activitat vegetativa com ara taquicàrdia, diaforesi, hipertensió lleugera... I implica l'existència d'una lesió perillosa però remeiable.

El dolor crònic té una durada de més de tres mesos sense signes vegetatius, habitualment desproporcionat de la seva etiologia, sense un perill immediat, i està associat amb un impacte funcional i psicològic prolongat.

El dolor és una experiència tan individual que requereix un mesurament i una aproximació multidisciplinari. És necessari combinar una avaluació funcional i psicològica per a garantir un mesurament adequat. L'avaluació del dolor s'inicia amb una

minuciosa història i un examen físic, amb especial atenció als sistemes musculosquelètic, nerviós, o a un canvi sobtat en el caràcter del dolor.

És important recordar que, en l'ancià, pot ser difícil obtenir una història acurada del dolor. Errors de memòria, depressió, trastorns sensorials poden interferir en la història parlada. Els pacients amb càncer poden referir dolor perquè tenen por al seu significat o perquè creuen que el dolor no té cura. Alguns ancians no refereixen dolor perquè "no volen molestar", malgrat el fet de tenir dolor intens, afectació de l'humor i de l'estat general. També és important la informació obtinguda de la família i dels cuidadors del pacient d'edat. El dolor crònic no és constant, la intensitat i les característiques poden fluctuar en el temps i lesions causades per traumes, artritis gotosa, etc. són fàcilment passades per alt.

L'examen físic (7,13,23-29) ha de servir per a confirmar les sospites obtingudes de la història i és una bona ajuda valorar les limitacions funcionals i l'autonomia en les activitats quotidianes, com la deambulació. De la mateixa manera, l'avaluació psicològica pot valorar quadres depressius significatius que poden millorar-se.

L'evidència clínica suggereix que les alteracions cognitives poden ser exacerbades pel dolor i el seu tractament. La valoració psicològica ha d'incloure almenys un examen mental i una avaluació per a la depressió.

Les escales quantitatives, unidimensionals, multidimensionals, conductuals i fisiològiques de mesurament del dolor han estat desenvolupades per a ajudar els clínics i investigadors en la comunicació de les experiències doloroses dels pacients. Recents treballs de respostes conductuals al dolor donen validesa als gestos facials o a l'agitació com a indicadors de dolor. Es tracta d'una àrea per a pròxims estudis, perquè les alteracions cognitives dels pacients poden fer impossible la comunicació del dolor amb paraules. Les escales intenten quantificar de forma unidimensional i poder-se validar. Un instrument de gran utilitat és l'Illness Behaviour Questionnaire (I.B.Q.), elaborat per J. Pilowsky i adaptat al castellà per la càtedra de psicologia mèdica de la Universitat de Múrcia.

En els pacients ancians, la manca de correlació freqüent entre la intensitat dels símptomes i la importància de les alteracions biològiques, associades a l'alta vulnerabilitat d'aquests malalts a l'acció estressant de factors situacionals, d'índex psicosocial, fa

necessari un mitjà d'estudi. L'IBQ permet avaluar les següents dimensions:

1. Actitud hipocondríaca.
2. Convicció de malaltia.
3. Percepció psicològica /somàtica de l'origen dels símptomes.
4. Inhibició afectiva (dificultat per a l'exteriorització de sentiments).
5. Presència de pertorbació afectiva (ansietat, depressió).
6. Negació de problemes biogràfics relacionats amb la malaltia.
7. Irritabilitat que indica la presència o absència de relacions conflictives amb el medi, cansats per la malaltia.

Juntament amb la puntuació corresponent a cadascuna d'aquestes escales, el qüestionari proporciona també una mesura de tendència general a la hipocondria (índex de Whiteley), i una puntuació d'una funció discriminant (DF), que Pilowsky va trobar en pacients de la clínica del dolor, en els quals existia un important component psicògen.

MANEIG DEL DOLOR

El maneig del dolor (23,29) ha arribat a un alt nivell de sofisticació, com evidencia la *"National Institutes of Health Consensus Conference"*, l'aproximació integral per al tractament del dolor i les guies de la OMS, en pacients amb malaltia terminal. En els darrers 15 anys, l'èxit de centres especialitzats en dolor i equips multidisciplinaris, el desenvolupament de mètodes d'alta tecnologia (p. ex.: bombes de morfina, infusions espinals cròniques), han aconseguit una gran varietat d'opcions en el tractament del dolor. Diferents estudis existents descriuen estratègies específiques per al tractament del dolor en ancians. La major part de la informació pot ser extrapolada de l'experiència en els joves i del tractament en dolor oncològic. El dolor crònic requereix una aproximació multidimensional d'estratègies farmacològiques i no farmacològiques.

Els pacients amb dolor oncològic responen bé a l'administració d'analgèsics opioides, però el seu ús a llarg termini per al dolor crònic no oncològic és molt controvertit i s'ha de reservar per als casos en què altres alternatives hagin fallat. És molt important recordar que el dolor neuropàtic, com el de l'herpes zòster o el talàmic, que no responen adequadament a les drogues analgèsiques, poden respondre als antidepressius o als anticon-

vulsivants. Per altra banda, l'ús combinat de fàrmacs i de tècniques no farmacològiques resulta especialment beneficiós en aquest grup de pacients. Es poden necessitar diferents assaigs amb variades combinacions de drogues i estratègies sense drogues per a aconseguir un resultat òptim.

Drogues analgèsiques en pacients ancians (3,5,19,23-25,27). El tractament més habitual del dolor és l'ús oral o parenteral de medicaments analgèsics. Les drogues analgèsiques són desglossades en dues grans categories: analgèsics (antiinflamatoris no esteroides –AINE- paracetamol) i analgèsics opioides.

Una revisió individual de cada droga està lluny de la finalitat d'aquest tema. Els articles que existeixen sobre aquesta qüestió són nombrosos.

Els AINE tenen propietats analgèsiques, metabolisme, excreció... i perfils d'efectes secundaris diferents. A més, l'activitat analgèsica d'aquestes drogues es caracteritza per un efecte sostre, de manera que l'increment del nivell d'analgèsia no correspon amb l'augment de dosis. Els AINE sols o en combinació amb analgèsics opioides són una bona combinació per al dolor ossi per metàstasi i situacions inflamatòries, i no creen dependència. Tanmateix, els AINE estan molt associats amb una varietat d'efectes secundaris en els ancians, que inclouen la malaltia ulcerosa, insuficiència renal i diàtesi hemorràgica. Estudis recents estan començant a qüestionar la seguretat quan s'usen en pacients ancians fràgils.

Els analgèsics opioides actuen en el sistema nerviós central, no tenen sostre i estan indicats per a tractar tots els tipus de dolor (encara que semblen tenir poca efectivitat en el tractament del dolor neuropàtic, si es compara amb el dolor d'altres orígens). Estudis a curt termini demostren que els pacients ancians són més sensibles a les propietats d'analgèsia d'aquestes drogues que els pacients més joves.

Potencialment (3,23,24,31) els opioides causen alteracions cognitives, depressió respiratòria, constipació i addició en els ancians, essent la morfina el model amb el qual tots els altres fàrmacs opioides són comparats. Quan s'administra adequadament, els efectes de la morfina són els més coneguts i els més pronosticables. Els analgèsics han d'administrar-se de forma programada (no "segons necessitats"), i el resultat és una millor analgèsia. La tolerància als efectes secundaris apareix més ràpid que la tolerància a l'analgèsia, per la qual cosa una dosi efectiva pot romandre estable durant alguns mesos. Alguns efectes secundaris dels opioides, com la constipació, no disminueixen amb el

temps. És important instaurar un règim intestinal en iniciar tractament amb opioides: increment de líquids, fibra, agents lubricants i estimulants intestinals.

Encara que els antihistamínics i la fenotiazina, com a drogues antiemètiques, es poden usar per a prevenir el vòmit en els pacients més joves, és important recordar que els ancians estan especialment predisposats a desenvolupar efectes col·laterals anticolinèrgics, delirium i moviments desordenats.

Existeix una gran varietat de drogues opioides que difereixen en potència analgèsica i efectes col·laterals sobre els ancians. La Taula I mostra les característiques d'alguns dels opioides amb algunes consideracions especials per al seu ús en els ancians.

Pentazocina, causa freqüentment deliri i agitació en l'ancià.

La *Metadona* ha d'utilitzar-se amb molta cautela en l'ancià fràgil.

TAULA I
OPIOIDES PURS PER AL TRACTAMENT DEL DOLOR SEVER

Droga	*P.O.*	*I.M.*	*Vida mit.*	*Durada*	*Comentari*
Morfina	20-30	10	2-3-h	2.4.h	Estàndard de comparació
Morfina M.S.T.®	30			8-12 h	Altres formulacions no bioequivalents
Metadona	20	---	12-190	4-12 h	Llarga vida mitjana, predisposa a toxicitat retardada si s'incrementa la dosi
Meperidina	300	75	2-3	2-4 h	Potencial toxicitat del seu metabòlit normeperidina
Fentanil, TTS	---	---	---	48-72 h	Pegats amb 25,50, 100 ug/h 100ug aprox. = 2 mg/h morfina

Font: Portenoy, a Pain in the Erderly, I.A.S.P.

Les drogues coadjuvants en el tractament del dolor són medicaments que no tenen propietats analgèsiques per si mateixes però ajuden profundament a l'alleugeriment de certs tipus de dolor crònic. Aquestes drogues inclouen els antidepressius, els anticonvulsivants i alguns ansiolítics. El tractament de la depressió reactiva o de trastorns de l'estat d'ànim contribueixen al tractament del dolor. Els antidepressius tricíclics, els anticonvulsivants són utilitzats sovint en el dolor neuropàtic, herpes zòster, neuropatia diabètica i síndromes talàmiques. Finalment, sedants i tranquil·litzants ajuden a reduir l'ansietat, l'estrès i la tensió, cosa que permet descansar als pacients. Els esteroides, pel seu efecte antiinflamatori i euforitzant, milloren ostensiblement alguns dolors rebels, sense oblidar la calcitonina en les lesions òssies per aixafament vertebral. La capsaïcina és un bon analgèsic tòpic.

Les persones grans són generalment més sensibles a l'analgèsia i als seus efectes secundaris, i les guies per a ajustar la dosi inicial i els increments successius es troben àmpliament basades en el judici clínic. En l'anàlisi final, el vell adagi "començar baix i pujar lent" segueix essent la millor norma.

INTERVENCIÓ SENSE DROGUES

La importància d'intervencions no farmacològiques constitueix un puntal bàsic per al tractament del dolor en l'ancià (22,31-33). El dolor afecta el benestar fisiològic, tant els símptomes com la funció, el benestar psicològic, amb ansietat, depressió i canvis afectius, el benestar social, el rol, les interrelacions i el benestar espiritual, amb aspectes com el patiment i el significat del dolor. *(Fig.1)*

De fet, la combinació de mètodes farmacològics i no farmacològics és la que ofereix els millors resultats en el tractament del dolor en l'ancià (24). (Taula II).

És freqüent que els pacients ancians amb dolor confiïn en l'habilitat dels cuidadors familiars. Està establert que els efectes del dolor afecten els familiars i els cuidadors que utilitzen paraules com frustració, aïllament, angoixa o còlera per a descriure les seves emocions quan els seus pacients tenen dolor (Ferrell et al. 1991). Ells també necessiten recolzament per a ajudar en el control del dolor. L'ús de mètodes sense drogues incrementa el coneixement i el sentit del control.

S'han recomanat gran varietat de mètodes no farmacològics per al control del dolor, però l'experiència que hi ha sobre l'e-

ficàcia d'aquests mètodes és reduïda(Mayer 1985; Barbour et al. 1986; Mc. Caffery i Beebe 1989).

TAULA II
INTERVENCIÓ SENSE DROGUES EN PACIENTS ANCIANS AMB CÀNCER

Variable	*%abans estudi*	*%ús al complet*	*Efectivitat*
Calor	22	68	Mitja 3,2 Mitjana 3,0
Fred	3	19	Mitja 2,9 Mitjana 3,0
Massatge	11	64	Mitja 2,9 Mitjana 3,0
Distracció	64	47	Mitja 3,3 Mitjana 4,0
Imagineria/ Relaxació	3	9	Mitja 1,0 Mitjana 1,0

Font: Adaptat de Ferrell i al. 1994.

Escala d'efectivitat. 0=no benefici a 4=molt beneficiós

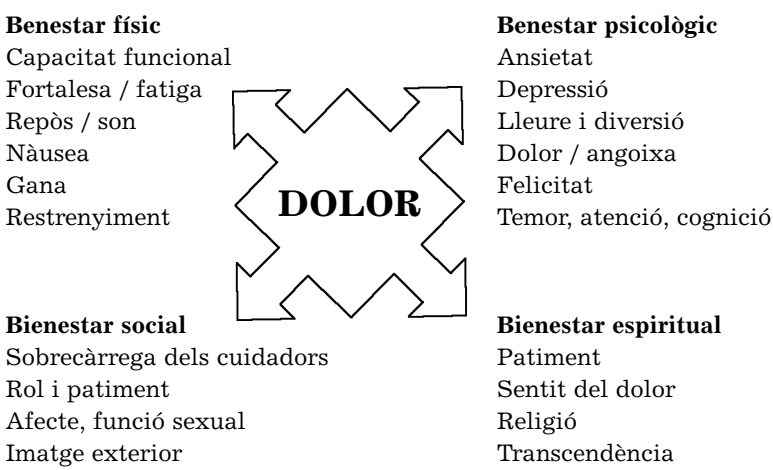


Fig.1. *L'impacte del dolor en la dimensió de la qualitat de vida (Desenvolupat per B.R. Ferrell, 1996).*

EDUCACIÓ DE L'ANCIÀ AMB DOLOR MALIGNE. DESENVOLUPAMENT DE PROGRAMES

Des de 1987, Ferrell i col·laboradors han desenvolupat i avaluat un programa d'educació per als pacients ancians amb dolor i els familiars i cuidadors en domicili (3,22,32,33). El programa material inclou instruccions verbals per a infermeria, un llibret d'educació per al pacient, i dos cassets d'àudio per a reforçar la formació. Tres visites amb una infermera en el domicili del pacient. Se l'informa sobre el dolor, el mesurament i el nivell de confort i la qualitat de vida. La intervenció farmacològica inclou les principals drogues, els conceptes d'addició i tolerància, la prevenció del dolor a través de programar l'analgèsia de manera fixa, a més del tractament dels símptomes associats. Informació i principis generals sobre el tractament sense drogues del dolor.

La intervenció sense drogues es presenta com una combinació amb medicaments per a l'òptima millora del dolor (Taula III i IV).

TAULA III
CONTINGUT DEL PROGRAMA D'EDUCACIÓ DEL DOLOR

Part I. Revisió general del dolor

A. Definir el dolor
B. Coneixement de les causes del dolor
C. Mesurament del dolor i ús de les escales per a comunicar el dolor
D. Ús de tractament preventiu per al control del dolor
E. Involucració de la família en el tractament del dolor

Part II. Tractament farmacològic del dolor

A. Revisió del tractament amb drogues del dolor
B. Superar la por a l'addició
C. Por de la dependència
D. Fer entendre la tolerància a les drogues
E. Fer comprendre la depressió respiratòria
F. Parlar amb el metge sobre el dolor
G. Control d'altres símptomes com nàusees i restrenyiment

Part III. Tractament sense drogues del dolor

A. Importància de la intervenció sense drogues
B. Ús de sistemes sense drogues com a complement de la medicació
C. Revisió d'experiències prèvies amb mètodes sense drogues
D. Demostració de calor, fred, relaxació, distracció i imagineria

Fuente: Ferrell y col. 1993.

TAULA IV
PRINCIPI D'ENSENYAMENT PER A L'ÚS D'INTERVENCIONS SENSE DROGUES AL PACIENT

1. Començar amb un mesurament de l'efectivitat de la intervenció sense drogues pel pacient.
2. Insistir en el fet que el tractament sense drogues és un complement, no una substitució del tractament farmacològic.
3. Oferir al pacient diferents sistemes sense drogues incloent-hi mètodes físics i cognitius.
4. Recomanar mètodes basats en el mesurament del dolor (ús del fred per a dolor nerviós, la distracció per al dolor acompanyat d'alta ansietat).
5. Avaluar l'efectivitat del mètode no farmacològic justament quan avaluï el tractament farmacològic.
6. Recalcar la importància de "l'assaig i error" per a l'ús de tractament sense drogues. Si un mètode és inefectiu, el mateix pacient pot escollir-ne un altre.
7. Lliurar informació escrita que acompanyi la instrucció verbal.
8. L'ensenyament del pacient inclou la demostració dels mètodes sense drogues. Els pacients tenen poques probabilitats d'escollir l'ús de mètodes.
9. Recordar el cost. Ajustar el cost mínim.
10. En general, el millor és introduir el tractament sense drogues després que el pacient rebi el tractament farmacològic adequat.
11. Incorporar la opinió del pacient en la intervenció sense drogues. L'ús d'intervencions espirituals, com la oració i la inclusió de sensacions culturals, és molt important.
12. Incloure els cuidadors familiars fa disminuir la sensació d'indefensió i augmenta la sensació de confort.

Font: Ferrell i col. 1996.

Ferrell utilitza instruments de mesura de la qualitat de vida en el domini de les alteracions físiques (p. ex. fatiga, son, força), alteracions psicològiques, (p. ex. alegria, preocupació sobre la malaltia, treballs no acabats), socials, (p. ex. relacions, intimitat), i espirituals (p. ex. religió, esperança i sentit del dolor), i a més un qüestionari amb respostes numèriques d'u a deu sobre allò que el pacient sap sobre el dolor.

Mètodes físics, fisioteràpia, grups de gimnàstica, electroteràpia, termoteràpia, crioteràpia, mecanoteràpia, kinesiteràpia, TENS.

Mètodes cognitius: La distracció és l'estratègia d'enfocar l'atenció fora dels estímuls i les emocions negatives que acompanyen el dolor (McCaul i Malott 1984; McCaffery i Beebe 1989). Les estratègies de relaxació contraresten l'activitat simpàtica que acompanya l'exacerbació del dolor. Hi ha diferents formes de relaxació: passiva, relaxació muscular progressiva, imaginació guiada, meditació, imaginació visual, meditació o oració, sentiments i pensaments en un estat de relaxació a través de la conversa o els cants, centrats en una idea o un objecte. Els mètodes de relaxació són assequibles per al pacient amb un cost mínim i es poden utilitzar en qualsevol lloc, fins i tot en el domicili propi.

INSTRUMENTACIÓ DE LES INTERVENCIONS NO FARMACOLÒGIQUES

Cada vegada més, el dolor és tractat de forma ambulatòria, amb la responsabilitat assumida per la família o els cuidadors en el seu domicili (Buxman 1991). Els membres de la família sovint aporten el sentiment d'incapacitat per a alleugerir el dolor del pacient i anhelen poder usar tècniques que millorin el seu confort. El sistema no farmacològic pot augmentar la interacció i la comunicació entre el pacient i la família, en el nostre cas, els cuidadors.

LA NOSTRA EXPERIÈNCIA

Vam realitzar el nostre treball assistencial a la Fundació Privada President Torres Falguera, obra social de la Caixa d'Estalvis de Terrassa.

Es tracta d'una institució amb més de 50 anys d'història. L'any 1949 es va inaugurar com a residència d'ancians i es va anomenar Hogar de la Ancianidad - Llar de l'Ancianitat, actualment, que és la traducció al català, però amb una connotació molt

important: en aquella època era un asil, sense més. Avui és una autèntica llar, model assistencial i premi a la qualitat de la fundació Adonis Bonavedian al millor programa d'assistència sociosanitària. Hi conviuen 144 residents amb edats entre 65 i 108 anys. Una edat mitja de 84 anys, un sistema funcional de completa llibertat, sense cap més condició que el respecte mutu, una assistència personal completa tant per part de l'administració com per tot el personal cuidador, format per un equip de més de cent persones en total.

Des de 1986, quan ens vam incorporar a la Fundació Privada President Torres Falguera, l'objectiu fou crear un equip interdisciplinari d'acord amb la direcció administrativa, no només per a l'atenció d'una patologia concreta, sinó perquè crèiem i creiem que és l'única manera d'aconseguir un resultat adequat.

Definició de l'equip

Fruit de la integració de les diferents definicions que refereix cada disciplina, assumim com a nostra la següent:

"El dolor és una percepció individual en la qual la persona experimenta i/o comunica la presència de malestar intens o de sensació incòmoda, que resulta de dos components: d'una part, la sensació dolorosa, produïda per un estímul lesiu que es transmet des de les terminacions nervioses sensitives fins a l'escorça cerebral; i per altra part el component afectiu o patiment, que es caracteritza per la sensació que té la persona d'amenaça per a la seva integritat, per la impotència per a afrontar-la i per la manca o insuficiència de recursos personals i psicosocials per a afrontar aquesta amenaça".

La primera acció és la detecció d'un problema per qualsevol professional de l'equip, que immediatament es reflecteix en el *report* que es realitza diàriament, que valora l'impacte sobre la qualitat de vida del resident, i s'actua en conseqüència. Si el problema no té solució fàcil, es proposa una reunió interdisciplinària per al seu estudi.

AVALUACIÓ INTEGRAL: GRAELLA

El tema central del nostre treball és l'elaboració d'una graella que presenta quatre grans blocs: *mèdics, funcionals, psicològics i socials*. Cadascun d'ells engloba una sèrie d'elements quantificats d'u a cinc, des de la normalitat a la desviació màxima.

Permet plasmar en una pàgina tota la informació que uneix una valoració geriàtrica integral i el Pla d'Intervenció Interdisciplinari; facilita un llenguatge comú i permet dirigir les reunions més eficaçment, sense que això resti espai a la imaginació i creativitat en les propostes d'intervenció.

Cal dir que creiem que no descobrim res de nou quant als conceptes i les tècniques amb les que treballem, però si pel que fa a com ho fem.

D'aquesta manera obtenim un perfil on es destaquen les alteracions més importants, (Fig.2, taula confeccionada) que ens és molt útil per a correlacionar els diferents problemes que se'ns plantegen, i a partir d'aquest perfil ens dediquem a la segona part, que consisteix en 6 apartats: el 1r per a descriure el problema detectat, el 2n per a marcar els objectius que es creguin oportuns, el 3r estratègies que s'han de posar en marxa, el 4t responsables que se'n fan càrrec, el 5è data de seguiment, i el 6è valoració de seguiment.

Els aspectes mèdics són 14 grups de malalties, i el *dolor* com a entitat pròpia. Els funcionals, 16 aparells que inclouen tots els aspectes de la vida diària i la necessitat de mitjans d'ajuda. Els psicològics, 12 apartats sobre estat anímic, percepció, judici, orientació, capacitat d'introspecció, praxis. I els aspectes socials estan agrupats en 11 apartats, que es refereixen a relacions entre el resident i la seva família, entorn, suport, activitats, grau de participació i de satisfacció.

L'EXEMPLE QUE PRESENTEM ÉS UN CAS PRÀCTIC REAL

Es poden apreciar lesions importants en sistema digestiu, ronyó i vies urinàries i estat neurològic (mal. de Parkinson), greu afectació aparell locomotor, escoliosi, aixafaments vertebrals, osteoporosi, pròtesi total de maluc... que condicionen alteracions en les activitats de la vida diària i del son, estat anímic deprimit i conductes manipuladores, poc suport familiar i poca participació en les activitats proposades, amb una posició victimista. Davant d'aquesta situació ens plantegem un estudi mental (CADMEX) i una valoració per la unitat de demències si és necessari. Els analgèsics tenen resposta pobra, tant els de primer com de segon nivell. Els mòrfics li provoquen hiperèmesi tan violenta que no és possible la seva administració.

REGISTRE TREBALL INTERDISCIPLINARI

PROBLEMES /SITUACIÓ DETEC.	OBJECTIUS MARCATS	ACTIVITATS ESTRATÈGIES	RESPONSABLE EQUIP	DATA SEGUIMENT	VALORACIÓ SEGUIMENT
Deteriorament personalitat	Avaluar estat mental	CAMDEX		1 mes	
Apareixen conductes incoherents	Mantenir	Seguiment conductes			
Pèrdua de força					
Augment dependència					
Conductes manipuladores					
Víctimista	Control dolor	Estimular mobilització. Tt. Dolor	Fisios Gerocultors		
Increment dolor per coxartrosi degenerativa molt avançada					

BIO

	1	2	3	4	5
A. NEOPLÀSIES					
B. RESPIRATORI					
C. CIRCULATORI					
D. DIGESTIU					
E. RONYÓ v. URINÀRIA					
F. ESTAT NEUROLÒGIC					
G. TRASTORNS PSIQUIÀTRICS					
H. LOCOMOTOR					
I. ENDOCRINOLOGIA					
J. SISTEMA GENITAL					
K. PELL - MUCOSES					
L. OFTALMOLOGIA					
M. OTO-RINO ORL					
N. BOCA					
O. DOLOR					

FUNCIONAL

	1	2	3	4	5
A. ALIMENTACIÓ					
B. VESTIR-SE					
C. INCONTINÈNCIA URINÀRIA					
D. BANYAR-SE - DUTXAR-SE					
E. HIGIENE PERSONAL					
F. INCONTINÈNCIA INTESTINAL					
G. REPÒS I SON					
H. LLIT (ENTRAR I SORTIR)					
I. CAMINAR SOL					
J. CADIRA DE RODES					
K. SEDESTACIÓ					
L. CAMINAR AMB AJUDES					
M. ÚS DEL WC					
N. MOBILITAT					
O. VISIÓ					
P. AUDICIÓ					

PSICO

	1	2	3	4	5
A. ESTAT ANÍMIC					
B. MEMÒRIA					
C. FORMA / CURSOS PENSAMENT					
D. CONTINGUT DEL PENSAMENT					
E. COMPRENSIÓ					
F. ANSIETAT PSICOSOMÀTICA					
G. CAPACITAT D'INTROSPECCIÓ					
H. ORIENTACIÓ ESPAI					
I. ORIENTACIÓ TEMPS					
J. PERCEPCIÓ I SENY					
K. ATENCIÓ					
L. PRAXIS					

SOCIAL

	1	2	3	4	5
A. COMP. I VIDA SOCIAL					
B. COMP. ENTRE ELS RESIDENTS					
C. COMP. RESPECTE EL PERSONAL					
D. COMP. DELS RESI. AMB LA SEVA FAMÍLIA					
E. COMP. FAMÍLIA CAP A RESIDENTS					
F. SUPORT EXTERN					
G. EN RELACIÓ AMB ELS DINERS					
H. RELACIÓ SOCIAL					
I. COMP. AMB L'ACTIVITAT					
J. GRAU DE PARTICIPACIÓ					
K. GRAT DE SATISFACCI DE LA PARTICIPACIÓN					

PATOLOGIES OBSERVADES EN LA NOSTRA INSTITUCIÓ:

Neoplàsies	20%
Circulatòries	65%
Respiratòries	30%
Digestives	55%
Nefro-urinàries	40%
Neurològiques	45%
Psiquiàtriques	15%
Endocrinològiques	26%
Ginecològiques	20%
Pell i mucoses	25%
Ap. Locomotor	87%
Ulls	75%
ORL	40%
Boca	50%
Dolor Crònic	68%

Podem apreciar una alta i variada presència de problemes de l'aparell locomotor i d'alteracions neurològiques amb dolors intensos, que es sobreposen els uns als altres. Les malalties oncològiques no ens creen cap problema de dolor. Tenim: neoplàsies de mama, gàstriques, de pulmó, de pàncreas, vesicals, de còlon i de recte, totes intervingudes, i neoplàsies cutànies, tan freqüents en la gent gran, en diversos graus d'evolució.

LES CAUSES DEL DOLOR

Aparell locomotor:

Coxartrosi, gonartrosi, síndrome túnel carpià, dolor dorso-lumbar, artritis reumatoide, osteoporosi, malaltia de Bekhterew, seqüeles de fractures de fèmur i húmer, aixafaments vertebrals, pròtesi de maluc i genoll, etc.

Neurologia:

AVC, Parkinson, poliomielitis.

Demències:

Alzheimer, vascular, mixta, demència-Parkinson.

Vascular:

T.E.P., varicoflebitis, amputacions.

Oncologia:

Mama, còlon, pell.

Respiratori:

Secundaris a la M.P.O.C. per sobrecarrega muscular.

Metodologia: Què es fa?

Com podem veure, el tractament de qualsevol procés en la persona gran no és una situació unitària, sinó més aviat una elaboració de decisions conjuntes en funció dels paràmetres descrits que afecten els quatre àmbits personals:

- Físic
- Funcional
- Psíquic
- Social

El nostre treball parteix de l'aportació individual de cada disciplina, a la qual cal sumar-hi el valor afegit de la integració d'aquestes en un Pla d'atenció únic, on tots sabem què passa i què podem fer per prevenir, curar i/o pal·liar el dolor, i atendre la persona gran amb dolor.

La pauta farmacològica que emprem per al tractament del dolor coincideix amb les habituals dels tres esglaons de la OMS, i no crec que necessiti que la comentem.

Medicació coadjuvant, l'habitual, com ara antidepressius, ansiolítics, anticonvulsius, esteroides, anestèsics locals, calcitonina, capsaïcina, etc.

La medicació concomitant sol ser pràcticament la norma en la majoria dels casos, per alta freqüència de pluripatologies com ara diabetis, cardiopatia, hipertensió, malaltia de Parkinson, malaltia d'Alzheimer, etc.

Però on més incidim és en els aspectes no farmacològics, és a dir, en la teràpia no farmacològica.

1º Terapèutica física, servei de rehabilitació.

2º Distracció i estimulació continuada segons protocols setmanals que s'adapten personalment a cada pacient .

Les activitats que es practiquen fins ara són:

Gimnàstica, psicomotricitat, taller de costura, animació estimulativa, grups de conversa, cistelleria, treballs manuals, reminiscència, vida creixent, coneixement de la música, puntes de coixí, cine súper 8, grup d'educació, coral, taller de postals, laborteràpia, cafè tertúlia, dinàmica de grup, revista, atenció religiosa, servei de biblioteca, esport, concert d'orgue, tertúlies de la residència, cine, excursions, festes, espectacles a l'exterior.

OBJECTIUS MARCATS PELS DIFERENTS GRUPS DE PROFESSIONALS

Professional	*Intervenció individual*	*Intervenció interdisciplinària*
Metge	Procurar que desaparegui el dolor físic. Pal·liar el dolor. Tractament farmacològic, analgèsic, coadjuvants, mètodes més agressius, determinar quins mètodes no farmacològics poden ser efectius.	
Infermeria (personal vetllador gerocultor)	Aconseguir disminuir el dolor. Augmentar el nivell de comoditat de la persona amb dolor. Disminuir el nivell d'ansietat	
Fisioteràpia	Fomentar l'activitat física com a millora de la qualitat de vida i prevenció de l'aparició del dolor. Aconseguir el màxim d'independència possible en les ABVD de la persona gran que pateix discapacitats físiques permanents o transitòries amb dolor. Augmentar el grau de comoditat. Segons la patologia sobre què s'intervingui, els objectius seran més concrets (vegeu tècniques).	*Pal·liar el patiment* Acompanyar: fer saber a la persona d'edat amb dolor que no està sola.
Psicòleg	Fomentar la promoció de la salut i la prevenció de problemes psicosomàtics. Atendre les necessitats que les persones d'edat puguin tenir pel que fa als problemes identificats. Formació i suport als membres de tot el personal.	
Assistent social	Fomentar la implicació familiar. Facilitar la comunicació entre la persona d'edat amb dolor, la seva família i el centre. Facilitar espais perquè la persona (si vol) pugui parlar de la seva situació i de com la viu. Potenciar els recursos propis de la persona. Fomentar i facilitar les relacions interpersonals (usuari / els altres).	
Animadora sociocultural	Facilitar espais on la persona d'edat es pugui continuar desenvolupant com a persona. Segons la situació i les preferències de la persona, se l'orientarà cap a unes activitats o altres, on els objectius seran més específics (vegeu tècniques).	

INTERVENCIÓ

Professional	*Intervenció individual*	*Intervenció interdisciplinària*
Metge	Diagnòstic i tractament farmacològic. Proposar altres tècniques no farmacològiques, si cal.	Compartir informacions amb la resta de membres de l'equip per fer una valoració integral i elaborar un *pla d'atenció interdisciplinari.*
Infermeria (personal vetllador gerocultor)	Administració de fàrmacs pautats. Elaboració del pla de cures d'infermeria.	Aplicació de la tècnica de relació d'ajuda.
Fisioteràpia	Aplicar la tècnica més apropiada al cas. Facilitar ajudes tècniques (adaptacions).	Es pot donar una situació que requereixi la intervenció de tots, però no sempre és així.
Psicòleg	Diagnòstic dels aspectes psicològics i psicosomàtics que intervenen, i tractament psicològic. Formació i suport sobre aspectes psicològics.	Respectem la llibertat d'elecció de la persona a la qual atenem per decidir si vol continuar o no el que se li proposa.
Assistent social	Implicació familiar. Facilitar suport social.	
Animadora sociocultural	Oferir participació en activitats . Cura de l'entorn.	

TÈCNIQUES

A continuació enumerarem les activitats, tècniques o accions en què es concreten les diferents intervencions professionals anteriorment esmentades i que vindrien a ser un menú dels recursos de l'equip.

METGE-FARMACOLÒGIC

Classificació dels fàrmacs utilitzats en el tractament del dolor:

1r esglaó: *analgèsics* antiinflamatoris no esteroides (AINE), Analgèsics-antitèrmics: paracetamol.

2n esglaó: *analgèsics opioides*, de tipus mitjà, codeïna, tramadol.

3r esglaó: *opioides, morfina oral d'alliberament immediat, morfina MST, fentanil en pegats*.

Anestèsics locals: infiltracions.

Coadjuvants: antidepressius, antipsicòtics, anticonvulsius, esteroides per via oral. (amitriptilina, paroxetina, clonazepam, prednisona, seropram, sertralina, gabapentina, calcitonina, capsaïcina, omeprazol, lansoprazol, carisoprodol).

Una vegada definit l'origen del dolor i les seves característiques (agut, crònic) així com també la història clínica del pacient, cal decidir el tipus de fàrmac analgèsic, associat o no a adjuvants.

Com a norma general l'analgèsic s'administrarà de forma pautada.

Sempre que sigui necessari es poden administrar associacions d'analgèsics amb la finalitat de potenciar-ne l'efecte, poder disminuir la dosi de cada un.

Cal preveure els efectes secundaris dels fàrmacs emprats i prendre les mesures necessàries per minimitzar-los, així com també tenir en compte que hi ha importants diferències individuals en la resposta terapèutica, raó per la qual la dosi i la pauta d'administració s'hauran d'adequar a cada cas, i s'haurà de mantenir una atenció i una vigilància exquisides perquè, a aquestes edats avançades, ens podem trobar de tot.

INFERMERIA (sempre que ens referim a infermeria hi incloem tot el personal vetllador gerocultor del centre)

- Utilitzar l'escolta activa per reconèixer el dolor.
- Valorar les descripcions del dolor i el comportament que el manifesta.
- Planificar conjuntament un pla de control del dolor, tot combinant medicació amb estratègies no invasives.
- Eliminar o reduir al mínim els factors d'estrès i les fonts de molèsties addicionals.
- Ensenyar mesures d'alleujament, com ara el massatge i els canvis de postura.
- Valorar el nivell d'ansietat i els comportaments depressius.
- Utilitzar mesures d'alleujament del dolor abans que comenci a ser intens.

- Proporcionar informació exacta sobre els medicaments i la malaltia.
- Afavorir l'expressió verbal dels sentiments sobre el dolor i el seu alleujament. Relació d'ajuda.
- Planificar les ABVD i el pla de medicació i les mesures d'alleujament no invasives.
- Cura exquisida dels peus, les ungles, la posició dels dits i les sabates. De gran transcendència en l'atenció a la gent gran, és una de les causes més freqüents de dolor invalidant.

FISIOTERAPEUTA

Tècnica	*Objetius*
Grup de gimnàstica	Guany de l'arc articular Potenciació muscular Equilibri i coordinació Millora de la capacitat de resposta d'adaptació neuromuscular Capacitat respiratòria Atenció i memòria Correcció de patrons posturals Esquema corporal Sociabilitat i relació
Electroteràpia Ultrasò Microones Infraroig T.N.S.	Antiinflamatori Cicatritzant Relaxació de la musculatura Descontracturant Disminució de les àlgies Preparació de l'enfocament d'altres tècniques
Hidroteràpia Hidromassatge Banys alterns	Descàrrega articular i muscular Relaxació Aprofitament del medi aquàtic per a l'aplicació de tècniques de kinesiteràpia
Termoteràpia	Relaxació Disminució de les àlgies
Crioteràpia	Antiinflamatori reparació de l'enfocament d'altres tècniques
Mecanoteràpia: Politges Gàbia Rocher Bicicleta estàtica Tracció cervical Taula de mans Plats de Freeman	Guanyar articular Potenciació muscular Afavorir el treball aeròbic Potenciació muscular Descoaptació vertebral

Cinesiteràpia	Treball de propiocepció Enfocament d'altres tècniques
Masoteràpia	Afavorir la circulació perifèrica Descontractura muscular Relaxació muscular Forma d'establir transferències positives mitjançant contacte manual
Traccions manuals	Disminució d'àlgies musculars
Estiraments	Descoaptació articular Guanyar arc articular Descompressió articular Alliberament de les parts toves
Mobilitzacions:	Prevenir la rigidesa i les deformitats articulars
Passives	Treball de la propiocepció i patró motriu esquema corporal
Actiu- assistides	Disminució de contractures i augment de la força muscular
Actives	Augment del fluix arterial, venós i linfàtic
Actiu- resistides	Prevenció de l'osteoporosi Forma d'establir trasferències positives mitjançant treball manual. Prevenció de deformitats articulars Reequilibri biomecànic de l'articulació
Immobilitzacions	Disminució de les àlgies Normalitació del patró postural i del moviment
Reeducació postural, marxa i transferències.	Reintegració progressiva de la persona gran a les ABVD i ajudar-la a recuperar la seva independència Millora de la qualitat de vida i de l'autoestima Mitjançant treball propioceptu, inhibició de patrons motrius incorrectes i creació de patrons de moviment correctes.
Tècniques de reeducació neuromuscular propioceptives: KABAT BOBATH	Tècnica propioceptiva activa. Cadenes musc. TOTS Tècnica reeducació propioceptiva. A.V.D

PSICÒLEG

Atenció Individual

Tipus	*A qui van adreçades*
Atenció individual davant casos de descompensació psicològica	Tots els que es produeixin
Seguiment dels residents que han patit una descompensació psicològica Connexió amb recursos externs: Hospital psiquiàtric, CAP Salut mental	Tots els que es produeixin

Atenció grupal

Tipus de grup	*Objetiu de treball*
Grup de suport per a persones grans amb estats depressius	Facilitar la capacitat d'introspecció per elaborar problemes emocionals
Tallers de manteniment de la memòria	Facilitar la comprensió i l'autoresponsabilització d'aquesta capacitat cognitiva
Grup de reminiscència	Fer un ús terapèutic dels records per facilitar l'acceptació del present
Grups de xerrada	Facilitar la relació social i la integració a la institució
Sessions de dol	Facilitar espais grupals per l'elaboració del dol
Taller d'estimulació de la memòria	Estimulació d'aquesta capacitat en els casos en què es detecta pèrdua significativa de memòria, o hi ha sospita de deteriorament cognitiu

EDUCACORA SOCIAL

Programa de vida i activitats coordinades per la

TERAPEUTA OCUPACIONAL

Funcions treballades	*Activitat*	*Tipologia de clients*	*Lloc*	*Objectius*
Físiques	Gimnàstica	Semivàlides, limitacions físiques i psíquiques.	Gimnàs	Mantenir i potenciar l'activitat física. Fomentar l'assistència a un mateix. Prevenció de caigudes.
Físiques, Cognitives	Psicomotricitat	Demència, limitacions físiques	1. S. Vicenç 2. V. Esperança 3. V. Esperança 4. Consolació 5. Centre de Dia	Utilitzar el cos com a mitjà de comunicació. Fomentar el sentiment de pertinença. Potenciar l'autoestima.
Cognitives Físiques	Taller de costura	Persones amb coneixement costura	Cosidor i habitacions	Potenciar el sentiment d'utilitat. de Donar sortida als coneixements de les persones.
Cognitives	Animació estimulativa	Demència, limitacions físiques, dificultat per relacionar-se	1. S. Vicenç 2. V. Esperança 3. V. Esperança 4. Consolació 5. Centre de Dia	A partir dels significats, treballar: relació, autoestima, sentiment de pertinença i memòria
Cognitives	Grup de conversa	Persones amb dificultat per relacionar-se Xarxes socials pobres	Biblioteca de personal	Potenciar la integració dels residents a la casa. Estimular l'interès per temes actuals.
Cognitives Físiques	Cistelleria	Persona gran	Sala d'estar (polivalent)	Aprendre una tècnica Potenciar el sentiment d'utilitat Ocupar el temps de manera creativa
Cognitives Físiques	Treballs manuals	Persona gran	Biblioteca de residents	Aprendre diferents tècniques. Potenciar la creativitat.
Cognitives	Reminiscència	Persona gran	V. Esperança Consolació Biblioteca de personal Centre de Dia	Compartir records. Potenciar sentiments de satisfacció. Acceptació de les pèrdues.

Cognitives	Puntes de coixí	Persona gran	Cosidor	Aprendre tècniques. Potenciar la creativitat.
Cognitives Físiques	Grup d'educació	Persones grans amb estats depressius	Biblioteca de personal	Treballar en grup l'acceptació de les pèrdues.
Cognitives Físiques	Coral	Persona gran	Capella	Treballar la veu i el sistema respiratori. Ocupar el temps d'una manera creativa
Cognitives Físiques	Taller de postals	Persona gran	Biblioteca de personal	Aprendre tècniques. Potenciar el sentiment d'utilitat.
AVD, Cognitives	Laborteràpia	Deteriorament cognitiu Limitacions físiques	1. S. Vicenç 2. V. Esperança 3. V. Esperança 4. Consolació	Potenciar els moviments necessaris per treballar les AVD.
Cognitives	Cafè tertúlia	Persona gran	Biblioteca de residents	Crear espais de relació
Cognitives	Revista	Persona gran	Biblioteca de residents	Consolidar un espai de creació i difusió cultural. Establir un canal de comunicació entre els residents i les persones de la ciutat.
Cognitives	Servei Biblioteca	Persona gran	Biblioteca de residents	Responsabilitzar els residents. Fomentar sentiments de pertinença.
Físiques	Jocs esportius	Persona gran amb limitacions físiques, deteriorament cognitiu	Sala d'estar o jardins	Estimular els exercicis físics des del món del joc. Obertura a l'exterior. Fomentar la companyonia.
Físiques (AVD)	Activitats Bàsiques de Vida Diària (AVD)	A tots els residents de la casa	Habitacions Menjador Bany	- Mantenir - Potenciar - Suplir l'autonomia en la realització de les AVD (quan ells no puguin)

ACTIVITATS OBERTES (LLEURE)

Activitat	*Objetius*
Conèixer la música	Aprofundir en el món de la música Treballar la memòria Gaudir del plaer d'escoltar música
Projecció d'audiovisuals de la natura en sistema Súper 8	Entrar en contacte amb la natura mitjançant reportatges
Dinàmica de grup	Fomentar la interacció i la participació dels components del grup. Crear espais de reflexió. Posar la persona gran en contacte amb persones de l'ambient extraresidencial.
Rosari	Atenció espiritual
Missa	Atenció espiritual
Vida creixent	Treballar en grup aspectes religiosos
Concert d'orgue	Estimular el gust per la música Participació directa dels residents, mitjançant les seves propostes
Cine	Estimular els records mitjançant pel·lícules de la seva època
Sortides	Mantenir el contacte amb el món extraresidencial Fomentar els coneixements culturals
Espectacles	Difondre la cultura Ocupar el temps de manera satisfactòria
Festes, exposicions, concursos, altres	Mantenir i fomentar les festes tradicionals, significatives per a les persones del centre. Potenciar el sentiment de pertinença a una família. Potenciar la implicació a la ciutat de la persona gran del centre. Donar a conèixer i potenciar el paper actiu de la persona gran del centre.

ASSISTENT SOCIAL

- Realització de les entrevistes formals tant amb la persona gran amb dolor com amb la seva família per informar, formar, contenir, clarificar, potenciar recursos propis de la persona per afrontar la seva situació, i donar suport.

- Sensibilitzar l'entorn de la persona gran amb dolor tocant a la situació d'aquesta.
- Visita a la persona gran derivada a un servei hospitalari i vetllar per l'acompanyament familiar.
- Conducció de grups de xerrada que permetin treballar relacions socials.

SUMARI I PERSPECTIVES FUTURES

El dolor és un problema comú que té un descomunal potencial d'influència en les funcions físiques i en la qualitat de vida dels últims anys de la gent gran.

Cal molta més formació i recerca per arribar a comprendre el dolor i el seu tractament en la persona gran. Els programes d'educació geriàtrica han d'insistir en objectius com ara la comoditat i el control del dolor, i mantenir la capacitat funcional, en especial per a les activitats de la vida diària, aspecte fonamental en la persona gran. D'altra banda, encara s'està investigant la identificació d'un marcador biològic del dolor. La quantificació del nivell del dolor en la persona gran és un problema no resolt, els mètodes coneguts, com l'analògic visual, no ens serveixen i, de moment, no comptem amb un mètode fàcil, senzill i unívoc, i el mètode que utilitzem per comprendre la situació global de la persona gran és la valoració de múltiples variables i l'estudi interdisciplinari d'aquestes. Però el desenvolupament d'aquesta mena d'assistència ens ha permès veure una gran diferència entre el sistema antic d'aparcament de la gent gran, amb una vida absolutament indolent i passiva, sense cap esperança, i el sistema actual, amb moltes activitats a la seva disposició, grans facilitats per elegir i per compaginar necessitats i afeccions o gustos, la creació de nous vincles, amistats i relacions socials abans insospitades, i un estil de vida comunitari en el qual l'alegria sembla ser l'ambient general, la demanda mèdica disminueix sensiblement, i la qualitat de vida és molt millor. Malgrat tot això, encara comprovem l'ús indiscriminat d'analgèsics, la dificultat per entendre el que ens volen transmetre, però també l'enorme dificultat per poder-nos comunicar amb algunes persones especialment complexes.

Augmentar les possibilitats d'acció social i de millora personal és l'objectiu de les accions recents que la institució està portant a terme:

1º Creació d'un sistema d'atenció domiciliària **S.A.D.** que aporta estudi i valoració de les necessitats de tota mena, inclosa

la coordinació amb els serveis d'assistència social de la comunitat.

2º Creació d'una nova UNITAT de tractament del DOLOR, oberta a la comunitat, i amb una funció del mateix estil que el que té a la institució. El sistema interdisciplinari és la base de l'actuació, en coordinació amb FISIOTERÀPIA, PSICOLOGIA, ASSISTENT SOCIAL I TERAPEUTA OCUPACIONAL i el suport addicional de la unitat d'ajudes tècniques .

3º Departament d'AJUDES TÈCNIQUES. S'ha creat un habitatge amb tots els problemes habituals: passadissos estrets, escales difícils, cuines i bany amb problemes... i en cadascun d'aquests espais s'hi ofereix l'ajuda imprescindible i la solució més adient per a cada persona i cada problema.

RESULTAT

Amb el tractament farmacològic podem alleujar el 20% aproximadament. Si hi afegim la fisioteràpia, arribem al 40%, i el grup més important requereix altres tècniques. Fins a un 72% es beneficia de l'aplicació d'aquest programa tan extens.

De totes les activitats de tipus distractiu, és amb les més aparentment allunyades del tema del dolor amb les que obtenim els millors resultats. En desviar l'atenció d'aquest problema cap a altres objectius (biblioteca, activitats que requereixen imaginació activa), millorem la qualitat de vida de la persona. Aquests resultats es poden superposar als de Ferrell.

Conclusions

Tenir una cura completa de la persona gran inclou, juntament amb els mètodes tradicionals amb fàrmacs, estructures d'educació mitjançant mètodes no farmacològics. La formació dels vetlladors en el tractament del dolor és essencial per augmentar-ne la integració a l'equip. Els mètodes no farmacològics es basen en la valoració del pacient i en les seves preferències, i els utilitzem com una ajuda al tractament farmacològic.

Allò que sí que podem afirmar de manera categòrica és que quan estan en plena activitat no es queixen de dolor. Recordem que Hipòcrates ja relata la necessitat de col·laboració entre el pacient mateix i tots els elements del seu entorn (34).

BIBLIOGRAFIA

1. Treserras M.A. Pla integral de la Gent Gran. Generalitat de Catalunya, 1993. Cap. 2-49-69.
2. Baumgartner. Las consultas diarias en Gerontología-Masson, Barcelona, 1964.
3. Ferrell B.A.-Pain Management in Ederly People. Progres in Geriatrics. J.A.G.S. 39: 64-73, 1991.
4. Ferrell B.A.-Overview of Agins and Pain. A *Pain in the Elderly. Task Force on Pain in the Elderly*-Seatlle, 1996, 1-11.
5. Esteban Moreno, S. – Calidad de vida, Dolor. Vol. 2 nº 4-Barcelona 1987 –247, 252.
6. Mulley, G.P.-Prepararse para los últimos años – The Lancet (Ed. Esp.), 27,1995-260, 264
7. Esteban Moreno, S.-L'edat madura: Alguns aspectes de Salut. Pla de preparació per a la Jubilació activa-Departament de Benestar Social, Generalitat de Catalunya, 1966-41, 60
8. Fernández Ballesteros, R.-Mitos y Realidades sobre la Vejez i la Salud-SG Editores S.A., Fundació Caja Madrid-Barcelona 1992
9. Ferrell B.A.-Pain evaluation and management in the nursing home. Ann. Intern. Med. 1993, 123-681, 687
10. Astudillo W et al.-Principios básicos para el control del dolor total.-Rev. Soc. Esp. Dolor 1998, 6 –29,40
11. Robaina F.J. et alt.-Unidad del dolor crónico no neoplásico del Hospital Nuestra Sra. Del Pino de Las Palmas de Gran Canaria – Rev. Soc. Esp. Dolor, 1999, 6-54, 57.
12. Ferrell M.J., Gibson S.J. Helme R.D. Chronic Nonmalignant pain in older people. *In Pain in the Elderly-Task Force on Pain in the Elderly* IES Press, Seattle, 1996, 81-90
13. Álvarez A.M., Quadros, R., Takase. L.H. Calidad de vida en la vejez, Gerokomos, 1998-9:3 107-114.
14. García Barreno P.-Aspectos fisiopatológicos del dolor, clínica i tratamiento, a *El Dolor. Estudios interdisciplinarios*. Actas de las reuniones de la Asociación Interdisciplinar José d'Acosta. Fundació La Caixa. Madrid 1992-88, 109.
15. Corrant T.M. Farell, et al. (Clasificación de los pacientes con dolor crónico) La edad com factor contribuyente.
16. Cátala E. Reig E.-Estudio sobre la prevalencia del dolor en España-Encuesta S.E.D.98
17. Miralles Pardo. F. 150 Soluciones en el tratamiento del dolor. Barcelona, Edit. M.C.R. 1998.
18. Rochon P.A., Gurwitz J.H. Tratamiento farmacològico. The Lancet (ed. Esp.). 1995; 346: 32,36.
19. Miralles F. et el. –Investigación en el dolor, dolor experimental, medición y valoración del dolor, calidad de vida. Medicina del Dolor. Masson S.A., 1997-19,33.
20. Monsalve V. de Andres S.A. Estructura del Servicio de Psicología en una Unidad de Dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor 1998, 5-343, 438.

21. Ferrell, B. R. Patient Education and Nondrugs Interventions in Pain, in the Elderly-*Task Force on Pain in the Elderly*. I.A.S.P. Press. Seattle 1996; 35,44.
22. WHO. Cancer Pain Relief. Ginebra: WHO 1986.
23. Ventafridda V., Tamburini M. Caraceni A. et al. Validation Study of the WHO methode for cancer pain relief. Cáncer 1987; 59-851, 856.
24. Deconno. F. El dolor crónico en oncología, 1986 (versión espanyola) Edición Lab. Dr. Esteve.
25. OMS-Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer –Series Informes Técnicos 804, 1990-21,26.
26. Beauvoir. S. De la vejez, Ed. Edhasa Barcelona, 1989.
27. Aliaga L. et al. Protocolos de la Unidad de Terapia del Dolor del H.U. de la S.C. i San Pablo de Barcelona.
28. Twycross S.S. Lack-Terapia sintomatica del cancro avanzato, controllo del dolore (Ediciones Italiana a cura de V. Ventafridda), 1985-55, 71.
29. Gómez Sancho, M. Rentabilidad de los cuidados paliativos. Boletín UPSA del Dolor. Septiembre 1998, 2-1, 7.
30. Saunder, C.M.- Cuidados de la enfermedad maligna terminal (Ed. Española) Barcelona 1980; 259-272.
31. Hanks G.W. et al.-Eficacia y farmacometría de un nuevo comprimido de morfina de liberación controlada de 200 mgs. Elsevier, París, per a la versió espanyola. Journal of Paris and Sinpton Management 1995, 10-6, 12.
32. Joyce, C.R.B. Placebo y Medicina Alternativa-The Lancet (Ed. Española), 1995- 26, 4-55, 57.
33. Gonzálo L.M. La reflexoterapia en el tratamiento del Dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor, 1998, 5:461, 466.
34. Aforismos de Hipócrates. Editorial Publicaciones Controladas 1969-Madrid-Trad. del grec de García Suelto el 1840.
35. Minois G. Historia de la vejez. De la Antigüedad al Renacimiento. Edit. Nerea, Madrid, 1987.
36. Llor Esteban B., Prieto Numora J., Godoy C., i Morales J.M. Baremo del cuestionario I.B.Q. en población clínica española. Actas Luso-Españolas. Neurol. Psiquiat., 19,5 (263-267). 1991.
37. Pilowsky I. Pain and illness behaviour: assessment and management, a *Textbook of Pain*. Vicall i Melzak.- p. 980-988. 1989.
38. Morales J.M., Prieto J., Gil J.M., Llor B. Conducta de enfermedad en pacientes geriátricos.
39. Pilowsky I. Pain and Chronic Ilness Behavior, a *The Management of Pain*. John Bonica, 2a edició. Lea Febiger, p. 300-309. 1990.

CAPÍTOL XXIV

Dolor en pediatria

Dr. J. Marco Valls, Dr. E. Hansen Ferrer y Dr. J. Torres Font
Servei d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

INTRODUCCIÓ

El tractament del dolor en el nen ha estat el gran oblidat. El perjudicaven una sèrie de mites falsos, que feien que el nen rebés sovint un tractament analgèsic insuficient. Es deia que el nen tenia poca capacitat de sentir el dolor, degut a un pobre desenvolupament del sistema nociceptiu. A més a més, es tenia por als efectes indesitjables dels analgèsics opioides i no es coneixien bé els perfils farmacocinètics d'aquests fàrmacs.

En l'última dècada, però, s'ha vist que el nen és capaç de sentir el dolor i té respostes semblants a les de l'adult. A més, s'ha avançat molt en el coneixement dels analgèsics i han aparegut noves tècniques terapèutiques (PCA, tècniques locoregionals...), que han millorat el confort del nen enfront del dolor.

Aquí revisarem breument el grau de desenvolupament de la nocicepció en el nen, la possibilitat de memòria del dolor, les respostes secundàries al dolor --tant de tipus conductual i fisiològic com neuroendocrines--, els mètodes de valoració i les possibilitats terapèutiques.

Encara que els tractaments analgèsics els podem administrar en tots els processos clínics de dolor pediàtric, en aquest article farem referència especialment al dolor agut, tant de tipus mèdic com, principalment postoperatori. Per les limitacions de la monografia, no entrarem tant de ple en el tractament del dolor crònic i oncològic, que tenen unes particularitats diferencials.

RESPOSTA DEL NEN ENFRONT DEL DOLOR

Avui, en parlar de les respostes del nen enfront del dolor, encara ens trobem qui diu que aquestes respostes no tenen transcendència, perquè els nens no tenen un desenvolupament del sistema nerviós central complet i, conseqüentment, no senten tant el dolor com l'adult. Sovint també es diu, en referència als nens més petits, que encara que poguessin sentir el dolor, no hi ha cap problema ja que després no tindran la capacitat de recordar-lo. Abans de tot hauríem de demostrar, doncs, que el nen té la mateixa capacitat de sentir dolor que l'adult. De fet, en els nens tenim algunes dificultats per verificar-ho. Així, si tenim en compte la definició del dolor com "tota experiència emocional desagradable que pot ser comunicada", en els nens petits trobem fortes limitacions, ja que encara no tenen desenvolupats els seus aspectes emocionals i de comunicació. Per això, per aprofundir en el tema, cal que considerem els efectes a llarg termini que pot produir el dolor en el sistema nociceptiu (tal com veurem més endavant) i així podrem dir que, fins i tot, una manca de resposta no necessàriament indica que el nen no té dolor (1).

Veurem de forma resumida quines són les respostes immediates enfront del dolor (conductuals, fisiològiques i neuroendocrines) i després revisarem els importants canvis a llarg termini tant des del punt de vista clínic (estudis de seguiment clínic), com neuroanatòmic (estudis sobre l'evolució del sistema nociceptiu), que ens poden ajudar a demostrar que el nen sent i recorda el dolor a partir del moment del naixement.

RESPOSTES IMMEDIATES

Les respostes immediates tenen una gran importància en els nens petits (fase preverbal) perquè són les úniques que permeten mesurar indirectament el grau de dolor.

Els **canvis de conducta** associats al dolor varien segons l'edat (2-4). Durant la lactància les conductes que més s'han valorat són l'expressió facial, els crits i el plor i els moviments corporals, com a resposta als procediments dolorosos. S'han descrit expressions facials típiques de dolor, així com formes de plor i crits amb to disfònic o fort, i de duració prolongada, que són respostes a situacions d'estrès o dolor. Els moviments corporals com a resposta a estímuls dolorosos varien segons l'edat, i evolucionen amb moviments generalitzats en el nadó, amb reflexos específics de retirada en el lactant, fins a mecanismes de protecció o evitació en el nen més gran.

Les **respostes fisiològiques** s'han valorat principalment en intervencions quirúrgiques efectuades sense anestèsia i també en procediments mèdics invasius com les puncions venoses i la intubació traqueal (3,5-6). En aquests procediments, es donen importants canvis cardiovasculars (augment de la freqüència cardíaca i de la tensió arterial), respiratoris (alteració del ritme respiratori i de la saturació d'oxigen) i altres manifestacions neurovegetatives (aparició de suor palmar). Aquestes alteracions es donen ja en el nadó i fins i tot en el prematur, que és capaç de reaccionar de forma diferent segons que el procediment sigui dolorós o no(7,8). En el cas de la intubació traqueal sense anestèsia, en el nadó augmenta molt el risc d'hemorràgia intracranial per augment de la pressió intracranial, ja que s'ha de tenir en compte que en aquesta edat els plexes coroides són molt fràgils (9).

Com en l'adult , en el nen les agressions traumàtiques i quirúrgiques comporten canvis locals de tipus inflamatori i canvis generals, que s'agrupen amb el terme de **resposta a l'estrès o resposta neuroendocrina**. Aquests canvis, que a curt termini són beneficiosos, a llarg termini aboquen a una situació d'hipercatabolisme (hiperglicèmia, alliberació d'aminoàcids, acidosi làctica...) per augment de les hormones d'estrès (catecolamines, cortisol i glucagó...), que pot ser molt perjudicial, amb isquèmia regional, alteració de la funció immune i augment de la morbilitat (5-6,10). S'ha demostrat que una correcta analgèsia permet reduir aquestes complicacions i millorar per tant els resultats postoperatoris (10).

Els canvis neuroendocrins es donen ja en la vida fetal, tal com han demostrat Giannakoulopulos et al (11), els quals han trobat augments del cortisol i beta-endorfines després de la cateterització prolongada de la vena umbilical a través de la paret abdominal. No s'han d'escatimar esforços per protegir el fetus i el nadó de totes aquestes agressions.

RESPOSTES A LLARG TERMINI: CANVIS EN EL SISTEMA NOCICEPTIU

Estudis clínics

Els primer estudis que valoren els efectes del dolor a llarg termini, fan referència a la circumcisió neonatal. Així s'ha vist que, quan aquesta intervenció es fa amb una correcta anestèsia, els nadons no estan tan irritables i tenen millor qualitat de son que els nadons que no han estat ben anestesiats (1). Però el treball

més concloent respecte als efectes del dolor a llarg termini és el de Taddio (12-13), ja que va demostrar que els nens que havien estat circumcidats en néixer sense cap tipus d'anestèsia, en ser vacunats als 4 – 6 mesos, tenien respostes de dolor (crits, plors i respostes fisiològiques) més augmentades que els nens que no havien estat circumcidats. Existeix doncs com un cert grau de sensibilització, que posteriorment es va demostrar que podia durar fins i tot 6 mesos després de l'agressió. Aquesta sensibilització es podia prevenir si la circumcisió neonatal es feia amb crema anestèsica EMLA (13).

Grunau et al (14), en un altre estudi sobre els efectes del dolor a llarg termini, va avaluar la sensibilitat del dolor dels nens exprematurs, que havien estat ingressats força temps en les unitats de neonatología. Va trobar que als 18 mesos d'edat, en valorar aspectes del desenvolupament cognitiu i del temperament, aquests nens tenien un cert grau de sensibilització i una major tendència a la somatització (major incidència de mal de cap, mal de panxa i dolor a les extremitats).

Desenvolupament nociceptiu

Tots aquests estudis clínics confirmen l'existència de memòria del dolor, que evidentment sols pot ser possible si hi ha un cert grau de desenvolupament nociceptiu.

Sistema activador

Avui sabem que en el moment de néixer, el nadó ja té els seus mecanismes de percepció del dolor (nociceptors o terminacions nervioses lliures i fibres A-delta i C) en disposició per conduir les sensacions nociceptives. Així, les fibres C i els neurotransmissors (substància P), que són a la dermis en néixer augmenten en nombre i arriben a l'epidermis a les dues setmanes de vida (1,15-16).

Al nivell de la banya dorsal medul·lar, les fibres A-delta i C estan distribuïdes de forma difusa i és a partir del naixement quan es localitzen a la substància gelatinosa. El mateix passa amb els receptors per als neurotransmissors del dolor (neurocinines per a la substància P i NMDA per al glutamat), que es concentren en aquesta zona a partir de la segona setmana de vida (1,15-16)

A nivell central cortical ja hi ha connexions talamocorticals i, encara que no es coneix del tot, sembla que en l'època neonatal hi ha progressivament una especialització neuronal evidenciada per un consum més alt de glucosa en àrees sensitives corticals.

Sistema inhibidor

L'existència d'aquest sistema aferent desenvolupat contrasta amb un sistema inhibidor descendent poc efectiu (16). Això es deu principalment a tres fets:

- Pobre desenvolupament de les interneurones inhibitòries al nivell de la banya dorsal medul·lar.
- Mínima acció de la noradrenalina i la serotonina com a inhibidors amb poca alliberació d'elles quan s'estimula la substància grisa periaqüeductal.
- Acció contrària del sistema GABA, que en aquestes etapes de la vida actua més com a sistema excitador que inhibidor.

Tot plegat fa que els nens no sols estiguin preparats per sentir el dolor, sinó que fins i tot el puguin sentir més que l'adult.

Memòria del dolor: estats de sensibilització o hiperalgèsia

A partir d'aquest punt, la pregunta que ens fem és: ¿Quins són els mecanismes neurobiològics responsables de la memòria del dolor en el nen? . Tot apunta a pensar que els estats de sensibilització en el nen es desenvolupen de forma molt semblant al que succeeix en l'adult. Així, a grans trets, podríem dir que l'estimulació repetida i intensa de les fibres C, comporta l'activació dels receptors NMDA i activen els mecanismes anomenats d'hiperalgèsia. Però en el nen, com que està en una fase de creixement actiu, aquests mecanismes poden contribuir més fàcilment en el desenvolupament i les posteriors modificacions del sistema nociceptiu: augment de connexions de fibres C a la banya dorsal medul·lar i canvis a aquest nivell amb augment dels camps receptius per aquestes fibres. Tots aquests canvis donen una amplificació de la resposta a nous estímuls posteriors amb sensibilització. Podríem dir doncs que el nen té un major grau de neuroplasticitat (possibilitat de canvis en el sistema nociceptiu)(16).

Segons ha demostrat M. Fitzgerald (16-18), mitjançant l'estimulació repetida del taló del nadó, els mecanismes de sensibilització es desenvolupen ja en el prematur, instaurant poc temps després (24-48 hores) d'aquesta agressió una disminució del llindar del dolor.

En el cas del dolor postoperatori, la intensitat i la duració de l'agressió quirúrgica juguen també un paper molt important en la instauració d'aquests estats d'hiperalgèsia. En aquests casos, hem d'anar doncs a prevenir el dolor (acció analgèsica prèvia a l'estímul dolorós), per disminuir els estats d'hiperalgèsia.

VALORACIÓ DEL DOLOR

La dificultat per valorar correctament el dolor és un dels principals problemes a l'hora d'instaurar un tractament analgèsic correcte. En general, i sobretot en el dolor postoperatori, el que fem és mesurar la intensitat del dolor (1,4,8). En el dolor de tipus cancerós, en el dolor crònic i en els procediments mèdics invasius derivats del tractament, prenen més rellevància altres aspectes psicològics més globals, que McGrath(4) classifica així:

- Aspectes que fan referència a la situació, el moment, el lloc i l'entorn.
- Factors lligats al comportament i la conducta del nen, apresos a vegades de forma negativa per l'actitud dels pares i la poca sensibilitat dels professionals sanitaris.
- Factors emocionals propis dels nens, com la por, la depressió, l'ansietat i la frustració. Aquestes situacions accentuen el dolor, ja que el nen no entén per què ha de sentir dolor.

A més a més, hem de considerar sempre l'edat, el nivell cultural i les experiències prèvies, sense perdre de vista el caràcter eminentment subjectiu del dolor, que fa que sempre s'hagi de valorar de forma indirecta. Per això, els mètodes autovaloratius (el nen informa de la seva pròpia experiència) són els més indicats, encara que estan limitats en els nens petits.

Segons l'edat podem utilitzar els següents mètodes:

- En els nens en fase preverbal estem obligats a utilitzar mètodes conductuals, que mirin les variacions de l'expressió facial, dels moviments corporals i de la vocalització. Associats als canvis en els paràmetres fisiològics ja comentats. Hi ha diverses escales de valoració, tant per al dolor postoperatori com neonatal (4)
- A partir dels 3 anys, podem començar a utilitzar mètodes autovaloratius de fàcil aplicació, com les escales numèriques verticals o termòmetres del dolor i les escales horitzontals de colors (2). S'han utilitzat altres escales que fan servir cares, o fotogrames (com la d'Oucher) o la senzilla escala de valoració verbal. En aquestes edats, la manifestació del dolor per aquest mètode es pot confondre amb l'expressió d'altres emocions com la tristesa, la por.....
- A partir dels 7 anys, la majoria de nens ja poden utilitzar adequadament les escales analògiques visuals dels adults.

En els nens, es detecta sovint una discordança en les respostes segons la situació. Així, poden exagerar el dolor davant dels pares buscant la seva sobreprotecció, o poden dissimular-lo davant dels metges, per la por a les injeccions o als tractaments agressius.

Sigui quin sigui el mètode elegit per valorar el dolor, ha de ser sensible, vàlid per al nen i el tipus de dolor, versàtil i fàcil d'aplicar.

TRACTAMENT DEL DOLOR

Farem referència principalment al dolor postoperatori que és el que més sovint hem de tractar a l'hospital, encara que la majoria de mètodes que comentarem poden ser útils per als altres tipus de dolor.

Tal com hem dit abans, més que tractar el dolor, hem de començar fent-ne una prevenció eficaç per evitar els estats de sensibilització o hiperalgèsia. Les possibilitats d'actuació que tenim a l'abast són les següents:

– Mètodes generals no farmacològics
– Mètodes farmacològics
– Tècniques especials de tractament
– Sedació per procediments invasius

MÈTODES GENERALS NO FARMACOLÒGICS

El dolor no és un fenomen exclusivament biològic; l'experiència dolorosa integra aspectes sensorials, emocionals i cognitius, que modulen la sensació nociceptiva. Això explica que després d'un mateix estímul la resposta al dolor sigui diferent segons l'individu. Hem d'establir doncs mesures de suport durant tots els processos per ajudar a disminuir el dolor. La preparació dels nens anirà encaminada a combatre l'angoixa i l'ansietat davant del desconeixement. Els programes de preparació psicològica han d'incidir en els següents punts(4,16):

1. Informació uniforme i apropiada a l'edat sobre l'origen del dolor (per exemple: una intervenció quirúrgica), perquè el nen pugui comprendre les causes i els efectes adversos. Aquesta informació es dóna en la visita preparatòria la qual, a més, ha de servir per familiaritzar el nen amb els professionals sanitaris. A banda de la simple informació s'ha demostrat que poden ser útils, especialment en els nens més petits (< 5 anys), els programes de preparació (19)

que inclouen: - la demostració, mitjançant el joc, dels materials que s'utilitzen per a la inducció de l'anestèsia (material de punció, mascaretes, maneguet de pressió, pulsímetre...); - descripció dels procediments de manera senzilla, amb l'ajuda de nines, o contes de fàcil comprensió; - visita conjunta (grups de nens i professionals) del quiròfan i de la sala de recuperació, on els nens poden conversar tranquil·lament.

2. Reducció del temps d'espera abans dels procediments invasius (punció venosa...) i utilització de terapèutiques de distracció. Pot ser útil que els pares o els professionals distreguin el nen, fent-lo pensar en altres coses: joguines, música, parlem amb ell, o fent-li imaginar una altra situació divertida o interessant per a ell.
3. Aplicar mesures de terapèutica física, com el massatge, la fisioteràpia o els apòsits freds. L'estimulació de terminacions nervioses aferents no nociceptives i l'estimulació general de diferents regions del cos, pot reduir el dolor.
4. Ensenyar petites estratègies de comportament per reduir el dolor, com pot ser la relaxació (relaxació dels punys), la respiració profunda… que poden disminuir el dolor a la punció.

En conclusió, els programes d'educació aconsegueixen disminuir l'ansietat perioperatoria, amb disminució també de les necessitats d'analgèsics en el postoperatori.

MÈTODES FARMACOLÒGICS

Principis Generals

La utilització d'analgèsics en els nens té unes particularitats pròpies que es basen en diferències biofarmacèutiques, farmacocinètiques i farmacodinàmiques(20). Des del punt de vista biofarmacèutic, cal recordar que els nens odien les injeccions i que, per tant, cal evitar sempre que sigui possible la via intramuscular. És preferible la via oral o rectal, encara que aquesta última tampoc no agrada a alguns nens i sovint va acompanyada d'una absorció erràtica. En seleccionar la via oral, hem de tenir en compte que els nens petits tenen dificultat d'ingerir formes sòlides. Per això s'aconsellen preparacions líquides (solucions o gotes), encara que no sempre hi ha especialitats disponibles. A més, algunes preparacions tenen un sabor desagradable, que fa

que els nens les rebutgin amb fermesa tot dificultant el tractament terapèutic. En canvi, quan els preparats tenen un sabor agradable poden ser motiu d'intoxicació voluntària per ingesta massiva.

Les diferències farmacocinètiques més importants, que fan referència principalment als nadons i lactants, poden alterar la vida mitjana d'alguns principis actius a causa de:

a) Dèficit de sistemes enzimàtics implicats en el metabolisme de fàrmacs com són la glucuronoconjugació, la sulfoconjugació i l'oxidació.
b) Major percentatge d'aigua corporal, amb un major volum de distribució per als fàrmacs hidrosolubles.
c) Filtració glomerular disminuïda durant les primeres setmanes de vida.
d) Menors concentracions d'albúmina i d'alfa-1-glicoproteïna àcida, amb major fracció de fàrmac lliure per actuar en els receptors i més risc de toxicitat.

Aquests aspectes, juntament amb probables diferències quant a la sensibilitat farmacodinàmica en els nens més petits, els fan més sensibles als efectes dels fàrmacs, en particular dels opioides (depressió respiratòria) i dels anestèsics locals (càrdio i neurotoxicitat).

Tot es complica encara més per la inexistència d'assaigs clínics controlats en nens, fet que acaba perjudicant-los(3). Així, molts fàrmacs s'utilitzen sense una evidència clara de l'eficàcia o de la toxicitat, fent una simple extrapolació de les dades obtingudes en els adults. A més, tot i l'evidència que les pautes posològiques s'han d'ajustar segons la superfície corporal del nen, en la pràctica diària el càlcul de les dosis es fa, com a mal menor, segons el pes corporal, desaconsellant la dosificació segons l'edat o utilitzant altres criteris com preparats per a "lactants" o per a "nens", els quals porten sovint a una infradosificació.

Analgèsics no opioides

Davant la gran varietat de fàrmacs d'aquest grup utilitzats en l'adult, la disponibilitat en nens és molt limitada. En el nostre medi, existeix una llarga tradició en la utilització d'àcid acetilsalicílic, paracetamol i pirazolones, a les quals s'ha afegit últimament l'ibuprofé.

Els analgèsics no opioides estarien indicats principalment en el dolor d'intensitat lleu i en el dolor de tipus inflamatori, encara que també són molt útils com a coadjuvants dels opioides.

Paracetamol

És l'analgèsic antipirètic més utilitzat en pediatria i presenta l'avantatge que el podem trobar en diverses formes farmacèutiques com les solucions, els supositoris i també l'endovenosa. Existeixen, però, pocs assaigs clínics que valorin la seva eficàcia en el dolor pediàtric, cosa per la qual la dosificació aconsellada es basa en la seva utilització com antitèrmic.

L'absorció rectal del paracetamol és més lenta i erràtica que l'oral, per tant les dosis necessàries per aconseguir nivells terapèutics són més altes (dosi inicial de 40 mg/kg seguida de 20 mg/kg cada 6 hores) (21). A causa del retard que s'observa en el pic de concentració plasmàtica de paracetamol, el fàrmac s'hauria d'administrar d'una a dues hores abans de l'agressió quirúrgica si volem aconseguir efectes analgèsics en el postoperatori (22). Les dosis recomanades per via oral són una inicial de 20 mg/kg, seguides de dosis de manteniment de 15 mg/kg cada 4-6 hores.

L'aclariment renal està reduït en els nadons, especialment si són prematurs, per la qual cosa les dosis repetides s'han d'administrar a intervals més llargs (8-12 hores) o bé disminuint la dosi diària total per evitar l'increment progressiu de les concentracions plasmàtiques (23). En nadons s'aconsella una dosi oral de càrrega de 20 mg/kg, seguida de 20 mg/kg cada 8 hores, i per via rectal 30 mg/kg seguida de 20 mg/kg cada 8 hores. No hi ha, però, dades sobre toxicitat en tractaments prolongats amb aquestes dosis (24).

L'administració de propacetamol per via endovenosa resulta molt útil en el tractament del dolor postoperatori. Aquest fàrmac és un precursor del paracetamol que s'hidrolitza ràpidament per les esterases plasmàtiques, de manera que un gram de propacetamol allibera 500 mg de paracetamol. Els estudis realitzats amb propacetamol endovenós en el nadó troben unes concentracions plasmàtiques de paracetamol més elevades, una vida mitjana allargada i un aclariment disminuït, per la qual cosa la dosi recomanada de propacetamol en nadons (15 mg/kg/6 hores) és la meitat de la dels nens (30 mg/kg/6 hores) (25).

Comparativament als adults, els nadons i lactants serien més resistents a l'hepatotoxicitat del paracetamol, encara que també són capaços de produir els metabòlits reactius intermedis responsables de la lesió hepatocel.lular, especialment després de dosis múltiples i en pacients en mal estat general (26).

Àcid Acetilsalicílic

És un fàrmac molt utilitzat en nens com a analgèsic i antitèrmic, encara que en presentar-se en comprimits l'ajustament de la dosificació resulta dificultós. La seva utilització en pediatria s'ha vist limitada per la seva relació amb la síndrome de Reye i els seus possibles efectes adversos (disfunció plaquetària, gastritis...). La dosi habitual és de 10-15 mg/kg/4-6 hores per via oral.

Pirazolones

Malgrat les potencials complicacions hematològiques de les pirazolones, en el nostre medi s'utilitzen amb freqüència en pediatria, probablement per la manca d'alternatives. Els dos fàrmacs més utilitzats són la propifenazona i el metamizol. Si la informació disponible sobre l'eficàcia i la seguretat dels analgèsics és escassa, en el cas de les pirazolones és quasi inexistent i es fonamenta bàsicament en la informació derivada del seu ús empíric.

El metamizol és un bon analgèsic i antitèrmic, que s'utilitza per via oral, rectal o parenteral a dosis de 20 mg/kg/6-8 hores o superiors. Té un efecte relaxant de la musculatura llisa, i això fa que estigui indicat en dolors de tipus còlic. Pesa sobre aquest fàrmac el seu efecte com a productor de agranulocitosi, encara que la incidència d'aquesta complicació és molt baixa (27)

Altres AINE (Analgèsics Antiinflamatoris no esteroides)

L'ibuprofé és un antiinflamatori que es presenta en forma de solució líquida que en permet la utilització en nens a dosis de 10 mg/kg/6-8 hores per via oral. És una alternativa en aquells pacients que no toleren l'Àcid acetilsalicílic i que precisen d'un fàrmac antiinflamatori. Generalment és ben tolerat i la freqüència d'efectes indesitjables sembla inferior a l'adult.

En alguns estudis s'ha proposat la utilitat d'altres AINE com la indometacina (28), el diclofenac (29) i, últimament el ketorolac (30-31) en el tractament o fins i tot la prevenció del dolor postoperatori en nens. De totes maneres, l'experiència és encara massa limitada per aconsellar el seu ús de forma habitual i rutinària.

Opioides

Hi ha dos factors importants que han limitat la utilització dels opioides en pediatria. En primer lloc, la idea que els nens metabolitzen aquests fàrmacs de forma diferent, cosa que els fa més

sensibles als seus efectes depressors. En realitat, aquesta afirmació solament es podria aplicar en el nadó, ja que a partir d'aquesta edat l'aclariment i l'eliminació són similars a l'adult. En segon lloc, la referència que es fa al poder adictogen d'aquests fàrmacs en els nens. Aquesta suposició no se centra en cap dada científica i probablement el risc de farmacodependència als opioides podria ser menor en els nens que en els adults. No hi ha doncs dades científiques per restringir l'ús d'aquests fàrmacs en nens, encara que la seva utilització en nadons precisi de cures especials.

Els opiodes són d'elecció per el tractament del dolor intens, especialment de tipus visceral. Aquests fàrmacs es metabolitzen en el fetge mitjançant mecanismes d'oxidació i glucuronoconjugació, dependents del citocrom P450, sistema que és deficitari fins el primer o segon mes de vida. En el nadó, tal com s'ha comentat, la vida mitjana d'eliminació dels opioides està allargada a causa del major volum de distribució i el menor aclariment renal.

Morfina

La morfina és l'opioide més utilitzat per a l'analgèsia postoperatòria, encara que la utilització en nens ha estat restringida pels motius que ja s'han comentat. En el nadó, la disminució de l'aclariment de la morfina fa que la vida mitjana d'eliminació estigui allargada (6-7 hores) si la comparem amb els lactants més grans i els adults (3 hores) (32). L'aclariment de la morfina augmenta amb l'edat fins arribar als 6 mesos de vida a valors propers als de l'adult (33). El factor més important que fa que augmenti l'aclariment de la morfina és la millora contínua de la glucuronoconjugació amb l'edat. Alguns treballs suggereixen que les variacions en la resposta clínica a la morfina durant el període neonatal estarien també relacionades amb l'augment de la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica, l'elevada concentració de pèptids opioides endògens en sang, una proporció diferent de receptors μ1/μ2 (34) i la variabilitat en la producció de metabòlics de la morfina, especialment la morfina-6-glucurònid que és un potent analgèsic (35). A causa d'aquests factors, en el nadó l'acció d'una dosi única de morfina pot prolongar-se i durant les infusions contínues la morfina pot acumular-se donant efectes indesitjables com la depressió respiratòria o les convulsions. Això no significa que el nadó no s'hagi de tractar, sinó que s'han d'extremar els controls en aquests pacients. És recomanable una

especial cura en prematurs i nadons amb alteracions neurològiques o pulmonars que poden presentar apnees amb facilitat. En pacients en ventilació assistida, s'elimina el risc de depressió respiratòria i la morfina pot ser útil per millorar l'adaptació al respirador i disminuir la necessitat de relaxants musculars.

En un estudi de Lynn en pacients menors de 2 anys tractats amb una infusió de morfina per l'analgèsia postoperatòria, es va demostrar que els efectes respiratoris observats en els lactants no depenien de l'edat del nen sinó dels nivells plasmàtics de morfina, de manera que nivells superiors a 20 ng/ml s'associaven a una major depressió respiratòria (36).

Posteriorment Lynn va trobar que els lactants amb un sistema cardiovascular normal tenien un aclariment més augmentat comparat amb pacients de la mateixa edat intervinguts de cirurgia cardíaca. Per tant els pacients amb cardiopatia funcional tenien una afectació del flux hepàtic i renal, que explicava la gran variabilitat en l'aclariment de la morfina els primers sis mesos de vida. A partir d'aquesta edat, hi ha una normalització en el metabolisme de la morfina que permet dosificar-la en funció del pes, sense existir més risc que l'observat en l'adult. En base a aquests resultats Lynn recomana utilitzar la morfina en infusió contínua a dosis de 5 – 15 mcg/kg/h, tenint en compte l'edat i la patologia cardiovascular per intentar aconseguir concentracions plasmàtiques de morfina inferiors als 20 ng/ml (37). En el postoperatori de cirurgia major neonatal en pacients que no estiguin intubats, es recomanen dosis de 5 – 7 mcg/kg/h, tenint en compte que els pacients s'han de controlar en unitats de vigilància intensiva.

En lactants més grans i nens, es poden utilitzar infusions de 10 – 30 mcg/kg/h, fins i tot després d'un bolus inicial de 50 mcg/kg, individualitzant la dosi segons la resposta i el tipus de cirurgia.

L'administració de morfina per via endovenosa s'utilitza de preferència en el dolor agut, ja sigui en bol, en infusió contínua o en forma de PCA (analgèsia controlada pel pacient). La via oral s'utilitza més en el dolor crònic, en forma de solucions, xarops o comprimits (en els nens més grans), especialment en el dolor oncològic. La via subcutània pot utilitzar-se en els pacients que no toleren la via oral (38), encara que està contraindicada en pacients deshidratats o hipovolèmics, ja que es pot produir una depressió respiratòria per absorció massiva en rehidratar el pacient. La morfina per via subcutània també s'ha administrat en el dolor postoperatori en nens, tant de forma intermitent com en infusió contínua i PCA (39).

Fentanil

El fentanil és un fàrmac molt utilitzat en anestesiologia i cures intensives. La seva elevada potència i la poca capacitat hipnòtica fan que sigui d'elecció en situacions de dolor intens.

El fentanil, en ser molt liposoluble es distribueix ràpidament en els teixits, cosa per la qual el seu curt efecte és més depenent d'aquesta redistribució que de l'eliminació del fàrmac. Altes o repetides dosis poden portar a una prolongació del seu efecte. En plasma, el fentanil es lliga en gran proporció a l'alfa-1-glicoproteïna àcida, que està molt disminuïda en el nadó i el lactant, augmentant per tant la fracció lliure del fàrmac (40). A més a més, en el nadó l'eliminació pot estar allargada si hi ha una disminució del flux hepàtic ja sigui per malaltia aguda o cirurgia abdominal.

El fentanil és una bona alternativa a la morfina, especialment en casos d'inestabilitat hemodinàmica i d'alliberació d'histamina. En el lactant, el fentanil també té una vida mitjana allargada (233 min), quasi el doble que l'adult (129 min), amb major risc d'acumulació (41). També s'ha vist que els pacients de cures intensives tenen una variabilitat de fins a 10 vegades en les necessitats de fentanil per aconseguir nivells similars de sedació. Per tant, el fentanil ha de dosificar-se segons l'efecte clínic (42).

Dosis de fentanil d'1-2 mcg/kg/h acostumaran a ser suficients per al control del dolor postoperatori en nens. En els lactants ventilats mecànicament, les infusions de 2-4 mcg/kg/h s'associen a una bona estabilitat hemodinàmica, afavorint també el control de la hipertensió pulmonar (43). S'ha vist que la utilització continuada d'infusions de fentanil en el nadó, comporta sovint un ràpid desenvolupament de tolerància (44).

En ser tan lipofílic, el fentanil s'absorbeix ràpidament per totes les membranes biològiques, les mucoses i fins i tot la pell. Per via transdèrmica s'ha estudiat en el tractament del dolor postoperatori, encara que degut al temps de latència prolongat, el seu ús s'ha limitat al dolor crònic (45) i no es disposa avui de suficient experiència per a la seva utilització sistemàtica.

Per via oral (absorció a través de la mucosa), s'ha donat com a premedicació sedant abans dels procediments dolorosos. Els nens l'accepten bé, les dosis oscil·len entre 10 i 15 mcg/kg, amb una efectivitat als 20 minuts i una duració d'unes 2 hores, encara que s'associa amb una elevada incidència de nàusees i vòmits (46-47).

Respecta a l'**alfentanil** i el **sufentanil**, l'experiència en pediatria és escassa i tots dos fàrmacs tenen un allargament de la vida mitjana d'eliminació en prematurs i nadons (43).

La majoria de treballs amb **remifentanil** fan referència a la seva utilització intraoperatòria (48). Els estudis farmacocinètics en nens de 2-12 anys, demostren que el remifentanil té un perfil similar al de l'adult, per la qual cosa representa una alternativa interessant a causa de la seva rapidesa d'eliminació (49).

Codeïna

Utilitzada en pediatria per al tractament del dolor lleu i moderat, bé sola o associada a paracetamol, aprofitant el sinergisme d'aquesta associació. Les dosis habituals són d'1 mg/kg/6-8 hores i es pot administrar per via oral, rectal i intramuscular. L'administració endovenosa no és aconsellable a causa del risc d'apnea i hipotensió. En els nens es recomanen les solucions o la via rectal. Tot i la seguretat d'aquest fàrmac, s'ha descrit que dosis repetides podrien produir depressió respiratòria en lactants menors de 3 mesos.

L'inici de l'efecte analgèsic té lloc als 20 minuts de l'administració oral i arriba a un màxim als 60-120 minuts. Una gran part de l'efecte analgèsic de la codeïna és deguda a la seva transformació en morfina i, com que hi ha una gran variabilitat interindividual en la seva biotransformació, existirà un percentatge de població en què la codeïna no és eficaç com a analgèsic (50). També en les primeres etapes de la vida, la immaduresa dels sistemes metabòlics podrien reduir l'eficàcia de la codeïna(51).

Meperidina

Hi ha pocs estudis farmacocinètics en nens i no sembla tenir avantatges clars sobre la morfina a dosis similars. Produiria menor espasme de la via biliar, per la qual cosa podria estar indicada en els còlics biliars o les crisis drepanocítiques (1). En pediatria es desaconsella utilitzar-la per via intramuscular, per tant el seu ús es limita a bols o infusió contínua en pautes curtes o en pacients al·lèrgics que no toleren la morfina.

Una tercera part de la meperidina es transforma en normeperidina, que és un actiu convulsivant i que, per tant, no s'ha d'administrar als lactants petits per la immaduresa de la seva funció renal. En nens es dóna a dosis d'1 mg/kg/3-4 hores (52).

Metadona

Té unes característiques farmacocinètiques que la diferencien de la resta dels opioides (en nens majors d'un any la vida mitjana d'eliminació de la metadona és de 19 hores) (53). La lenta eli-

minació permet que es pugui administrar cada 8-12 hores, però de forma continuada hi ha risc d'acumulació. Pot utilitzar-se la via oral (dolor crònic) o parenteral (dolor agut). La pauta d'administració aconsellada seria començar amb dues dosis de 0.1 mg/kg separades per un interval de 4 hores i seguir amb dosis de 0.05 mg/kg cada 6 hores.

Tramadol

És un analgèsic central amb baixa afinitat per als receptors opioides, que també tindria una acció inhibidora sobre la recaptació de monoamines (54). És útil en el tractament del dolor agut moderat o sever.

La seva utilització en nens a partir d'un any està acceptada en molts països europeus. Hi ha preparats per a l'administració oral o parenteral, per la qual cosa és útil per al tractament del dolor postoperatori pediàtric, buscant un efecte menys depressor sobre la ventilació. Les dosis comunes són d'1-2 mg/kg/6-8 hores (55). No sembla que hi hagi diferències significatives en la farmacocinètica del tramadol entre nens d'1-12 anys i els adults després de l'administració de dosis intravenoses de 2 mg/kg (56). Els efectes adversos més freqüents en nens són les nàusees i els vòmits, els quals sovint es poden prevenir amb l'administració lenta i l'associació profilàctica d'antiemètics. La sobredosis en nens produeix depressió respiratòria i també símptomes d'excitació del sistema nerviós central, com ara les convulsions.

TÈCNIQUES ESPECIALS DE TRACTAMENT DEL DOLOR

En aquest apartat es consideraran l'administració d'opioides en forma d'analgèsia controlada pel pacient (PCA) i els bloqueigs amb anestèsics locals, principalment per al tractament del dolor postoperatori.

PCA (Analgèsia controlada pel pacient)

Amb l'administració endovenosa de bols d'opioides aconseguim lluitar inicialment contra el dolor agut, però per cobrir tots els períodes de dolor necessitem administrar-los en forma d'infusió contínua. En tenir, però, el dolor una intensitat canviant, podem passar per períodes de sedació excessiva seguits a vegades de períodes de dolor. En aquest sentit, la PCA seria la tècnica ideal ja que oferiria una analgèsia efectiva en tot moment, amb l'única limitació que representa l'edat o tota incapacitat que no

fes possible la seva utilització. Aquesta tècnica s'adapta a la gran variabilitat interindividual al dolor i a la resposta als opioides (57-59). La PCA funciona a través d'un microprocessador que controla una bomba capaç d'administrar un volum prefixat d'analgèsic en prémer el pacient un botó, cosa que permet ajustar l'administració d'analgèsic segons el grau de dolor.

Perquè la PCA sigui efectiva en nens, tant el pacient com la seva família han de ser ensenyats sobre el seu funcionament. El nen ha de ser capaç de prémer el botó de la bomba, entendre la relació entre pulsació i administració de la medicació, saber que la dosi és segura i que l'objectiu de la tècnica és el control del dolor i no la seva supressió total. La PCA pot començar-se a utilitzar a partir dels 5-6 anys d'edat, encara que els nens necessiten una preparació prèvia i un suport continu. La principal indicació de la PCA és l'analgèsia postoperatòria, però també s'ha utilitzat amb èxit en malalts oncològics afectes de mucositis, en politraumàtics, en cremats, en la SIDA i en les crisis drepanocítiques.

En pacients incapaços d'utilitzar la PCA perquè són petits o tenen un retard psicomotor s'ha utilitzat com alternativa l'analgèsia controlada per la infermera (NCA)(60). De totes maneres, s'ha de tenir en compte que la infermera pot subestimar el dolor i administrar menor quantitat d'analgèsics (60).

En alguns centres, els pares han estat ensenyats en la utilització de la PCA perquè puguin ajudar els seus fills si són massa petits per utilitzar la bomba, amb bons resultats (58).

La morfina és el fàrmac més utilitzat en la PCA. Els bols oscil·len entre 10-25 mcg/kg, amb un interval de tancament de 5 a 15 minuts. També pot administrar-se una infusió contínua basal (4-20 mcg/kg/h de morfina) amb la qual cosa milloraria la continuïtat de l'analgèsia i es milloraria el descans nocturn (61). De totes maneres, hi ha autors que qüestionen la utilitat de la infusió contínua juntament amb la PCA (59).

També poden utilitzar-se altres opioides en PCA. En el nostre hospital estem utilitzant fentanil en PCA, generalment infusions d'1-1.5 mcg/kg/h, amb bols de 0.3-0.4 mcg/kg cada 10-15 minuts, amb un bon control del dolor postoperatori en nens.

Efectes adversos dels opioides

No hem d'oblidar que tots els opiacis poden produir, en més o menys intensitat, nàusees, vòmits, disminució del peristaltisme, sedació, pruïges i depressió respiratòria. A dosis de similar potència tots poden produir depressió respiratòria i solament

s'haurien d'utilitzar si disposem d'una monitorització adequada i personal entrenat per a la reanimació immediata. En els casos d'administració contínua i PCA, els nens s'han de valorar cada hora controlant la freqüència respiratòria, el volum de fàrmac administrat, el dolor i el grau de sedació, recordant que la sedació excessiva pot ser un signe precoç de depressió respiratòria. Alguns autors fins i tot recomanen la utilització de la pulsioximetria contínua, especialment en els períodes de son.

Han estat descrits problemes de dependència i síndrome d'abstinència en nadons tractats amb opioides després de diversos dies o setmanes de tractament, per això és necessari disminuir la infusió contínua de forma gradual, juntament amb una estreta observació per evitar una síndrome d'abstinència (62).

Tècniques locoregionals

Generalment es practiquen com un complement a l'anestèsia general (tècniques combinades), que pot ser més superficial. En prematurs d'alt risc i en determinades situacions (urgències, patologia respiratòria) poden aplicar-se com a tècnica única. El principal avantatge és l'analgèsia postoperatòria, ja que el nen es desperta ràpid i sense dolor.

En els lactants (< de 6 mesos), hi ha risc de toxicitat pels anestèsics locals a causa de la disminució del metabolisme i la farmacocinètica pròpia:

- Menor proporció de proteïnes plasmàtiques i, per tant, més fàrmac lliure
- Disminució de les colinesterases plasmàtiques (afecta el metabolisme dels èsters)
- Menor activitat microsomal hepàtica (afecta el metabolisme d'amides)

D'altra banda, en els lactants, l`escassa mielinització, la menor distància internodal i les menudes dimensions de les fibres nervioses permet que petites concentracions d'anestèsics locals siguin ja efectives per bloquejar la conducció nerviosa.

Els prematurs i els nadons tenen menors concentracions de metahemoglobinreductasa, amb tendència a la metahemoglobinèmia després de l'administració de prilocaïna. Això podria limitar la utilització d'EMLA en el prematur, encara que clínicament s'ha utilitzat de forma segura (63).

Abans de practicar qualsevol bloqueig és imprescindible calcular la dosi d'anestèsic local per no sobrepassar la dosi màxima recomanada.

La descripció detallada dels bloqueigs locoregionals queda fora de l'abast d'aquest capítol, per la qual cosa solament comentarem els més habituals amb les principals indicacions i les dosis utilitzades.

Bloqueig Caudal (64-65)

És el més utilitzat (fins els 7 anys d'edat), està indicat en tot tipus de cirurgia infradiafragmàtica. S'utilitzen concentracions baixes per evitar la toxicitat i el bloqueig motor important (bupivacaina 0.25 o 0.125 %), ja que els nens no toleren bé la sensació de no poder moure les cames. Per arribar a nivells alts, són necessaris volums de 0.75-1 ml/kg .

En el nadó i el lactant, els catèters per via caudal poden avançar fins a nivells toràcics, amb bons resultats. Això és degut al fet que, en aquest espai, la grassa és més gelatinosa i el plexe vascular és menys desenvolupat. Aquests catèters poden utilitzar-se per proporcionar analgèsia postoperatòria contínua, encara que s'ha de controlar sempre el risc d'infecció. Una altra possibilitat seria la cateterització de l'espai epidural a través de l'interespai sacre S2-S3, possible en els nens per la incompleta ossificació del sacre.

Últimament s'ha introduït la ropivacaïna, que produeix menys bloqueig motor i menor toxicitat neurològica i cardiovascular. En el bloqueig caudal s'utilitza al 0.2% a volums de 0.75-1 ml/kg. Per prolongar la durada del bloqueig s'ha associat tant amb clonidina (2 µg/kg) com amb ketamina lliure de conservants (0.5 mg/kg), aconseguint que la durada de l'analgèsia es multipliqui 2 o 3 vegades (66). En infusió contínua epidural, la ropivacaïna s'ha utilitzat a dosis de 0.4 mg/kg/h (0.2 ml/kg/h d'una solució de 2 mg/ml). Quan es dóna a lactants per sota de 6 mesos, fins que no es tinguin més estudis, s'aconsella disminuir la dosi i limitar la infusió a 36-48 hores per evitar el risc d'acumulació.

Bloqueig Epidural (65)

Es pot practicar en nens de totes les edats, quan es vol deixar un catèter (més de 2 dies) per l'analgèsia postoperatòria. També té altres indicacions com el bloqueig simpàtic en nens amb insuficiència vascular i vasoconstricció, en oncologia quan no hi ha resposta als tractaments convencionals i en les crisis vasooclusives en la drepanocitosi. Generalment es dóna bupivacaïna al 0.1-0.125 % en infusió contínua (0.2-0.3 ml/kg/h) associada a fentanil 1-2 mg/ml, aconseguint una bona analgèsia. En nens grans es pot augmentar fins a 0.4 ml/kg/h, però en nadons no s'ha de passar de 0.2 ml/kg/h un màxim de 48 hores.

Tal com passa amb el bloqueig caudal, el bloqueig epidural s'associa a mínims canvis hemodinàmics en els nens menors de 8 anys, probablement a causa d'una immaduresa del sistema simpàtic i un relatiu menor volum intravascular en les extremitats inferiors.

Bloqueig intradural (67)

S'ha proposat com la tècnica d'elecció en el nadó d'alt risc respiratori (apnees). A més s'aconsegueix un nivell adequat d'analgèsia sense risc de toxicitat. Es pot utilitzar la tetracaïna 1% hiperbàrica (0.2-0.6 mg/kg) i la bupivacaïna (0.5% hiperbàrica o isobàrica) a volums de 0.65-1 ml. La medul·la espinal acaba en el nadó a un nivell més baix, per la qual cosa s'aconsella fer la punció a nivell de L4-L5 en pacients menors d'1 any.

Opioides espinals

La presència de receptors opioides espinals, permet aconseguir una analgèsia prolongada (12-24 hores), quan la morfina s'administra per via epidural caudal o lumbar, pot ser útil per a la cirurgia de les extremitats inferiors, urològica, abdominal i fins i tot toràcica. La dosi òptima (duració d'analgèsia i menys efectes indesitjables) sembla ser de 33 µg/kg (68). De totes maneres, s'ha de monitoritzar els nens durant 24 hores després de l'última dosi, per tal de detectar una possible depressió respiratòria.

Bloqueigs perifèrics (64)

Citarem únicament els més usuals els quals, associats a anestèsia general superficial, són indicats quasi sempre per al tractament del dolor intra i postoperatori.

Tant el bloqueig **ilioinguinal-iliohipogàstric** com la simple infiltració de la ferida, proporcionen una excel·lent analgèsia postoperatòria tant en l'herniorràfia com l'orquidopèxia. Les dosis de 0.4 ml/kg de bupivacaïna 0.25% amb adrenalina 1/200.000 són suficients per a l'analgèsia.

El bloqueig dels **nervis dorsals del penis** (69), estaria indicat en la circumcisió i l'hipospàdies distal. Generalment s'administren d'1 a 5 ml de bupivacaïna sense adrenalina. Una alternativa senzilla és la infiltració subcutània circumferencial de la base del penis. En el postoperatori es pot aplicar també anestèsia tòpica.

El bloqueig del **nervi femoral** resulta útil en les fractures de fèmur, s'utilitzen dosis de 0.2-0.3 ml/kg d'anestèsic local. El bloqueig 3 en 1 permet ampliar la zona d'analgèsia (femoral, femorocutani i obturador); en aquest cas, el volum a administrar ha de ser més gran (0.5-0.7 ml/kg) (bupivacaina).

Per últim, el bloqueig del **plexe braquial,** que generalment s'utilitza per via axil·lar, és indicat tant per reduir les fractures

de l'avantbraç com per la cirurgia de la mà. També pot ser apropiat en el tractament del dolor crònic quan cal un bloqueig simpàtic en la microcirurgia. Les dosis aconsellades oscil·len entre 0.5-0.7 ml/kg de bupivacaïna.

SEDACIÓ PER PROCEDIMENTS INVASIUS (70)

La sedació, diferentment de l'analgèsia, serveix per tractar l'ansietat, donant més o menys grau de depressió del nivell de consciència. Haurem de buscar sempre un equilibri entre sedació-analgèsia segons el procediment i el grau de profunditat que necessitem (Taula I). Tot i que els procediments són molt diversos (punctions, fibroscòpies, radiologia intervencionista, sutures...) (Taula II) sempre s'han de fer amb el màxim de seguretat. A la pràctica, això vol dir que farem una revisió mèdica acurada del nen (excloent aquells que presentin patologia respiratòria important) (Taula III), respectarem un dejuni mínim (5 hores) i monitoritzarem tots els pacients (pulsioximetria) (Taula IV). S'han de tenir els dispositius per efectuar una eventual reanimació (aspirador, font d'oxigen, ambó...) i conèixer els procediments de suport vital bàsic (70).

Els fàrmacs per a la sedació poden ser múltiples, però si considerem únicament la sedació conscient (pacient despert, col·laborador i sense perdre el control de la via aèria), una bona opció és la utilització del **midazolam** (71) (benzodiazepina d'eliminació ràpida), ja que és ansiolític i amnèsic, té un gran marge de seguretat i es pot administrar per totes les vies. Per via nasal (0.2-0.3 mg/kg), el temps de latència és de 10-15 minuts, amb una duració de 30-60 minuts. Per via oral (0.3 mg/kg), l'inici d'efecte es retarda fins uns 30 minuts aproximadament. La via intravenosa, necessita una disminució de la dosi (0.03-0.1 mg/kg), que comença a ser efectiva als 2 minuts. En cas de reinjeccions, es pot passar fàcilment de sedació conscient a profunda, així com si utilitzem associacions de fàrmacs (midazolam-fentanil) (72).

En tots els procediments, es poden associar cremes anestèsiques del tipus EMLA (63) (mescla eutètica d'anestèsics locals: prilocaïna/lidocaïna; dosi: 1gr=1 cm), encara que la seva aplicació s'ha de fer com a mínim 60 minuts abans del procediment (efecte màxim a les 2 hores) amb un apòsit oclusiu per afavorir l'absorció i l'anestèsia de l'epidermis. En el cas de les ferides es poden instil·lar o infiltrar amb anestèsics locals. Cal utilitzar agulles de 25-27 G.

La sedació profunda es reserva a especialistes en anestesiologia-reanimació, que de forma contínua i com a única responsabilitat controlen el nen. Es poden utilitzar molts fàrmacs depenent del procediment i del costum de l'especialista (Taula V).

Taula I. Nivells sedació

	Sedació conscient / Ansiòlisi moderada	**Sedació profunda / Anestèsia General**
Resposta verbal	Normal o amb estimulació tàctil mínima	Estimulació vigorosa o sense resposta
Vía aèria	No afectada	Possible obstrucció
Ventilació espontània	No afectada	Inadequada
Funció cardiovascular	Mantinguda	Pot quedar afectada

Taula II. Procediments o intervencions més habituals que necessiten sedació/analgèsia en infants

Procediments no dolorosos

- **Radiologia:** TAC, RM, ECO, Radioteràpia

Procediments dolorosos

- **Puncions:** Venoses, Arterials, PVC, Cateterisme diagnòstic i intervencionista, Punció Lumbar, Punció d'aspiració de medul·la òssia, Drenatge Toràcic, Gastrostomia, Biòpsies, puncions articulars.
- **Fibroscòpies:** Gastroscòpia, Colonoscòpia, Broncoscòpia.
- **Radiologia intervencionista:** Angiografia, embolització, angioplàstia, mielografia.
- **En emergències:** Sutures, reducció de fractures, reducció d'hèrnies, invaginació

Taula III. Casos d'exclusió de pacients del protocol de Sedació Conscient

- **Problemes de la via aèria:** alteracions congènites, deformitats craniofacials i apnea del son
- **Procediments endoscòpics que poden produir obstrucció de la via aèria**
- **Problemes neurològics:** retard mental, augment de la pressió intracranial i convulsions
- **Malalties cardiovasculars:** cardiopaties congènites cianòtiques
- **Oncologia:** masses mediastíniques i toràciques
- **Reumatologia:** afectació de l'articulació temporomandibular (artritis reumatoide juvenil)
- **Malalties multisistèmiques**
- **Emergències**
- **Exprematuritat:** problemes d'apnees

Taula IV.
Equip i controls per a la pràctica de sedació conscient

	Normes obligatòries	Normes aconsellables
Equip, Sala procediments	Aspiració, Font d'oxigen, ambó.	Carro d'anestèsia complet, desfibril·lador.
Monitors	Pulsioximetria	ECG, Tensió arterial, capnografia, temperatura.
Professionals	Metge amb coneixements de suport vital bàsic	Coneixements de suport vital avançat
Controls	Observació del nen i pulsioximetria contínua	Registre intermitent de la resta de constants.

Taula V.
Fàrmacs més comunament utilitzats per a sedació profunda, posologia aconsellada, efectes i complicacions més freqüents

FÀRMAC	DOSI	EFECTES I COMPLICACIONS MÉS FREQÜENTS
Hidrat de Cloral	50-100 mgr/kg v.o. o rectal	Durada 30–90 min, més efectiu en <2 anys, no és analgèsic. Sedació prolongada. Escàs efecte cardiorespiratori.
Metohexital	30 mgr/kg rectal	Inici 8 min. Poden produir depressió respiratòria, excitació paradoxal
Midazolam-Fentanil	0.05 mgr/kg 0.5mg/kg iv	Es poden utilitzar dosis repetides, però augmenta el risc de depressió respiratòria. Estabilitat hemodinàmica.
Cetamina	1-2 mgr/kg iv	Anestèsia dissociativa, manté ventilació i tensió. (5mgr im)Augmenta les secrecions orals. Fenòmens excitació i terrors postprocés.
Propofol	0.5-3 mgr/kg (Bols)	Possible en infusió contínua. Risc d'apnea després de bol i una certa depressió cardíaca. Ràpida recuperació.
Còctel lític	associació	Meperidina 1mgr/kg, prometacina 1 mgr/kg, clorpromacina 1mgr/kg. Llarga durada i depressió prolongada. No útil actualment.
Remifentanil	0.05 mgr/kg /min infus. contínua	Potent i ràpid analgèsic. Útil en fibroscòpies, associat a midazolam o propofol. Possibilidad de rigidesa.
Sevoflurà	Anestèsia inhalatòria	Rápids inici i recuperació. Necessitat d'equip vaporitzador específic.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolf AR. Pain, nociception and developing infant. Paed Anaesth 1999; 9:7-17
2. Maunuksela EL, Olkkola KT, Korpela R. Measurement of pain in children with self reporting and behavioral assessment. Clin Pharmacol Ther 1987; 42:137-41
3. Owens ME. Pain infancy: conceptual and methodological issues. Pain 1984; 20:213-230
4. McGrath PA. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. Pain 1987; 31:147-176
5. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. N Engl J Med 1987; 317:1321-1329
6. Anand KJS, Phil D, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysilogogy, and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborn and children. Pediatr Clin North Am 1989; 36:795-822
7. Moss AJ, Duffie ER. Blood pressure and vasomotor reflexes in the newborn infant. Pediatrics 1963;32:175-179
8. Gonsalves S, Mercer J. Physiological correlates of painful stimulation in preterm infants. Clin J Pain 1993; 9:88-93
9. Teixeira J, Fogliani R. Fetal haemodynamic stress response to invasive procedures. Lancet 1996; 347:524
10. Anand KJS, Hickey PR. Halothane-morphine compare with higher dose sufentanil for anaesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. New Engl J Med 1992; 326:1-9
11. Giannakoulopoulos X, Sepúlveda W, Kourtis P et al. Fetal plasma cortisol and B-endorphine response to intrauterine needling. Lancet 1994; 344:77-81
12. Taddio A, Goldbach M, Ipp M et al. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. Lancet 1995; 345:291-292
13. Taddio A, Katz J, Ilersich AL et al. Effects of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet 1997; 349: 599-603
14. Grunau RVE, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity and temperament in extremly low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. Pain 1994; 58:341-346
15. Marsh DF, Hatch DJ and Fitzgerald M. Br J Anaesth 1997; 79:789-795
16. Marco Valls J. Com preparem els nens quan s'han d'intervenir? Maneig pre i post anestèsic. Pediatria Catalana 2001; 61:s36-s40
17. Fitzgerald M. Neurobiology of fetal and neonatal pain. A: Melzack R, Wall PD (eds) Textbook of pain. 3ª ed. Edimburg: Churchill-Livingstone 1994; 153-163
18. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields and effects of contralateral stimulation. Pain 1994; 56:95-101
19. Hatava P, Olsson GL and Lagerkranser M. Preoperative psychological preparation for children undergoing ENT operations: a comparison of two methods. Paed Anaesth 2000; 10:477-486
20. Graham-Smith DG, Aronson JK. Oxford textbook of clinical pharmacology. Oxford: Oxford Univ. Press 1992

21. Anderson BJ, Holford NHG, Woollard GA et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. Anesthesiology 1999; 90:411-421
22. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45:20-29
23. Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JME et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80:F59-F63
24. Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. Paediatr Anaesth 1998; 8:451:460
25. Autret E, Dutertre JP, Breteau M et al. Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol chlorhydrate. Dev Pharmacol Ther 1993; 20:129-134
26. Roberts I, Robinson MJ, Mughall MZ et al. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. Br. J Clin Pharmacol 1984; 18:201-206
27. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M et al. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. Nova York, Oxford University Press 1991;170-203
28. Maunuksela EL, Olkkola KT, Korpela R. Intravenous indomethacin as a postoperative analgesic in children: acute effects on blood pressures, heart rate, body temperature and bleeding. Ann Clin Res 1987; 19:359-363
29. Dommerby H, Rasmussen OR. Diclofenac: pain relieving effect after tonsillectomy. Acta Otolaryngol 1984; 98:185-192
30. Maunuksela EL, Kokki H, Bullingham RES. Comparison of intravenous ketorolac with morphine for postoperative pain in children. Clin Pharmacol Ther 1992; 52:436-443
31. Lebovitz DJ, Blumer JL. Sedation and analgesic therapy for critically ill children. Curr Opinion Pediatr 1992; 4:305-312
32. Lynn AM, Slattery JT. Morphine pharmacokinetics in early infancy. Anesthesiology 1987; 66:136-139
33. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK et al. The maturation of morphine clearance and metabolism. AJDC 1992; 146:972-976)
34. Bhatt Mehta V. Current guidelines for the treatment of acute pain in children. Drugs 1996; 51:760-776
35. Bhat R, Abu-Harb M, Chari G et al. Morphine metabolism in acutely ill preterm newborn infants. J Pediatr 1992; 120:795-799
36. Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE et al. Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants and children after cardiac surgery. Anesth Analg 1993; 77:695-701
37. Lynn A, Nespeca MK Bratton SL et al. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. Anesth Analg 1998, 86:958-963
38. Miser AW, Davis DM, Hughes CS et al. Continuous subcutaneous infusion of morphine in children with cancer. Am J Dis Child 1983; 137:383-385
39. McNicol R. Postoperative analgesia in children using continuous s.c. morphine. Br J Anaesth 1993; 71:752-756
40. Yaster M, Nicholas E, Maxwell LG. Opioids in pediatric anesthesia and in the management of childhood pain. Anesthesiology Clinics of North America 1991; 9:745-762

41. Tyler DC. Pharmacology of pain management. Pediatr Clin Nort Am 1994; 41:59-72
42. Katz R, Kelly HW. Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children. Crit Care Med 1993; 21:995-1000
43. Bhatt-Mehta V, Rosen DA. Management of acute pain in children. Clin Pharm 1991; 10:667-685
44. Arnold JH, Truog RD, Orav EJ et al. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. Anesthesiology 1990:73:1136-1140
45. Yaster M, Galloway K. Management of acute pain. En: Lippincott Williams & Wilkins eds. Current issues in pediatric anesthesia. Filadèlfia 1998:507-520
46. Schechter NL, Weisman SJ, Rosenbaum M et al. The use of oral transmucosal fentanyl citrate for painful procedures in children. Pediatrics 1995; 95:335-339
47. Epstein RH, Mendel HG, Witkowski TA et al. The safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate for preoperative sedation in young children. Anesth Analg 1996; 83:1200-1205
48. Pinsker MC, Carroll NV. Quality of emergence from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanil in a pediatric population. Anesth Analg 1999; 89:71-74
49. Davis PJ, Ross A, Stiller RL et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized children 2-12 years of age. Anesth Analg 1995; 80:S93
50. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L et al. Codeine and morphine in extensive and poor metabolisers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. Eur J Clin Pharmacol 1996; 51:289-295
51. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. Br J Anaesth 2001; 86:413-421
52. Graukroger PB. Pediatric Analgesia. Which Drug? Which Dose? Drugs 1991; 41:52-59
53. Berde CB, Sethna NF, Holzman RS et al. Pharmacokinetics of methadone in children and adolescents in the perioperative period. Anesthesiology 1987; 67:A519
54. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther 1993, 267:331-340
55. Schäffer J, Hagemann H, Holzapfel S et al. Untersuchung zur postoperativen schmerztherapie bei kleinkindern mit tramadol. Fortschr Anästh 1989; 3:42-45
56. Murthy BVS, Pandya KS, Booker PD et al. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. Br J Anaesth 2000; 84:346-349
57. Berde CB, Beate ML, Yee JD, Sethna NF, Russo D. Patient-controlled analgesia in children and adolescents: a randomized, prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia. J Pediatr 1991; 118:460-466
58. Broadman LM, Rice LJ, Vaughan M, Ruttimann UE, Pollack MM. Parent-assisted PCA for postoperative pain control in young children. Anesth Analg 1990; 70:534

59. Parker RK, Holtmann B, White PF. Patient-controlled analgesia: does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? JAMA 1991; 266:1447-1452

60. Weldon BC, Connor M, White PF. Pediatric PCA: the role of concurrent opioid infusions and Nurse-Controlled Analgesia. Clin J Pain 1993; 9:26-33

61. Doyle E, Harper I, Morton NS. Patient-controlled analgesia with low dose background infusions after lower abdominal surgery in children. Br J Anaesth 1993; 71:818-822

62. Kartz R, Kelly HW, His A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. Crit Care Med 1994; 22:763-767

63. Marco J, Torres J. Utilización del EMLA en pediatría. Dolor 1995; 10:169-175

64. Murat I. Anesthésie locorégionale chez l'enfant. Ann Fr Anesth Réanim 1997; 16:985-1029

65. Rowley DA, Doyle E. Epidural and subarachnoid blockade in children. Anaesthesia 1998; 53: 980-1001

66. Cook B, Doyle E. The use of additives to local anaesthetic solutions for caudal epidural blockade. Paediatr Anaesth 1996; 6:353-359

67. Tobias JD. Spinal anaesthesia in infants and children. Review article. Paediatr Anaesth 2000; 10:5-16

68. Krane EJ, Tyler DC, Jacobson LE. The dose response of caudal morphine in children. Anesthesiology 1989; 71:48-52

69. Serouf F, Cohen A, Mandelberg A, Mori J, Ezra S. Dorsal penile nerve block in children undergoing circumcision in a day care surgery. Can J Anaesth 1996; 43:954-8

70. Marco J, Torres J, Ortells J i Orteg AB. Sedación-analgesia para procedimientos médicos invasivos. Actualizaciones en dolor 2000; 1(4):203-212

71. Fösel TH, Hack C, Knoll R, Kraus GB, Larsen R. Nasal midazolam in children, plasma concentrations and the effect on respiration. Paediatric Anesthesia 1995; 5:347-353

72. Yaster M, Nichols DG, Deshpande JK, Wetzel RC. Midazolam-fentanyl intravenous sedation in children: case report of respiratory arrest. Pediatrics 1990; 86:463-7

CAPÍTOL XXV

Aspectes psicològics del dolor

Dra. C. Jethà
Especialista en Psiquiatria. Universitat Nova de Lisboa

C. Ryan Ph. D.
Psicòleg. Saybrook Graduate School and Research Center.
San Francisco. California

Dra. M.ª V. Ribera Canudas
Servei d'Anestesiologia. Unitat de Dolor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

PRÒLEG

"O poeta é um fingidor.
Finge tão completament
Que chega a fingir que é dor
A dor que deveres sente."
Fernando Pessoa
POESIAS, Auto-psicografia, 1932.

Molt abans del naixement de la medicina moderna, els curanderos ja utilitzaven la introspecció per ajudar les persones que patien alguna mena d'afecció. El xamanisme, conjunt de coneixements i tècniques en ús des de fa més de 20.000 anys i que podríem considerar com l'antecessor de la medicina alopàtica de mètodes científics –així com també de la psicoteràpia–, és molt eficaç pel que fa a alleujar una gran diversitat de malalties, sovint mitjançant la manipulació de l'estat mental, dels estats de consciència i dels sistemes de creences del pacient (Krippner, 2000). Si bé els clínics d'avui dia compten amb un arsenal impressionant d'analgèsics i antiàlgics, no fem als pacients, ni ens fem a nosaltres mateixos, cap favor si ignorem els aspectes crítics del patiment que es produeix en la ment del pacient –i que,

per tant, cal abordar amb sofisticats mètodes psicològics. El dolor és molt més que una interacció entre estímul i resposta en la qual hi està implicat el sistema nerviós; el dolor és una interacció complexa que implica l'estructura de la personalitat, les sensacions, els pensaments, els sentiments, les creences i les emocions. En dissenyar un protocol de tractament adequat, s'han de tenir en compte tots aquests aspectes del pacient. En la primera edició de l'obra clàssica de Bonica sobre el tractament del dolor (1953), aquest investigador va destacar la importància dels aspectes psicològics i del perill que suposa basar-se excessivament en un model mecanicista del dolor:

> Fa molt poc que hem començat a prestar atenció a la crucial influència que exerceixen els factors psicològics i ambientals en el dolor d'un nombre significatiu de pacients. Com a conseqüència, s'ha arribat a traçar un esquema del sistema del dolor amb els seus receptors, i les seves fibres conductores i funció estàndard que, en principi, es pot aplicar a qualsevol circumstància. Tanmateix, sense adonar-se'n, la medicina ha passat per alt el fet que l'activitat d'aquest sistema està constantment sotmesa a la influència canviant i constant de la ment.

Fixem-nos en l'última paraula d'aquesta cita. En escriure *ment* i no *cervell*, Bonica reafirma que és la *personalitat* del pacient allò que resulta crucial tant per a l'experiència com per al tractament del dolor (en la Part II d'aquest capítol comentarem la importància de la *personalitat del metge* per al tractament del dolor). De fet, un dels aspectes més frustrants del dolor consisteix en la freqüència amb què el patiment del pacient sembla no tenir un origen fisiològic orgànic. En aquests casos, molts metges són incapaços d'explicar o d'alleujar aquest patiment tan tristament real. L'objectiu d'aquest capítol consisteix a servir d'orientació i d'introducció per als metges que es trobin en aquests casos, i a analitzar molts components fascinants, encara que en general ignorats, d'un tractament eficaç del dolor.

INTRODUCCIÓ

No ens identifiquem mai amb l'ombra que projecta el nostre cos, ni amb el seu reflex, ni amb el cos que veiem en somnis o en la nostra imaginació. Per això, tampoc no ens hauríem d'identificar amb aquest cos viu.

--SHANKARA (any 788-820 d.C.), Viveka Chudamani (*Escriptures vèdiques)*

Per entendre millor el patiment del cos viu, imaginem que vostè es troba en un somni. En el somni, camina descalç per un camp sadollat de flors silvestres vermelles, blaves i grogues. Sent la suavitat de la brisa a la cara, la calidesa de la terra sota el peus i l'herba fresca que els hi acaricia. De sobte sent un dolor intens al peu dret. Mira cap a terra i veu una serp que acaba de clavar les dents a la carn rosada del peu i un fil de sang calenta i d'un roig intens que se li escola sobre la pell.

Fins a quin punt aquesta experiència és *real*? La majoria de nosaltres, si som estrictament objectius, estaríem d'acord que el camp, les flors i la serp no són *reals*; que només existeixen en la nostra ment. Però què passa amb el terror que es pot haver sentit davant la mossegada de la serp? No hi ha cap dubte, l'organisme ha respost com si la por fos real: el cor li bategava més de pressa, l'adrenalina li ha pujat, potser hagi cridat mentre dormia. De fet, pot ser que només llegint aquest paràgraf ja hagi experimentat totes o algunes d'aquestes respostes fisiològiques. Sembla clar que, encara que el somni no ha representat cap perill real per a l'organisme, l'experiència de la por ha estat bastant real. Podríem afirmar que la por pertany a una mena de fenòmens que només existeixen en el món de l'experiència. O, el que ve a ser el mateix, que la por existeix en la mesura en què la sentim, independentment de la realitat del suposat perill. Del dolor, podríem dir-ne la mateixa cosa. Sempre que hi ha patiment, hi ha dolor. Potser ens hauríem de preguntar en quina mesura –si és que és així– el *dolor imaginari* és qualitativament diferent del *dolor real*.

Els metges que han tractat casos de síndrome del membre fantasma saben que, per sentir dolor i/o altres sensacions en una extremitat físicament inexistent, ni tan sols cal que l'organisme posseeixi les estructures neurològiques corresponents. Que aquest fenomen no sempre es pot atribuir a un traumatisme o una lesió neurològica, ens ho confirma el fet que els nens nascuts

sense una extremitat poden arribar a experimentar la síndrome del membre fantasma en el lloc on l'haurien de tenir (Ramachandran, 1994; 1996). De la mateixa manera, els pacients hipnotitzats sovint presenten respostes fisiològiques a estímuls inexistents (aparició de butllofes com a resposta al fet que se'ls hagi "cremat" amb un llapis), així com també la capacitat d'ignorar estímuls que podrien considerar-se extremament dolorosos en circumstàncies normals (Hilgard & Hilgard, 1983). L'organisme sol respondre més a un fet que *creiem que ha succeït* que a allò que potser hagi succeït en realitat. Aparentment –i no només en somnis– **podem sentir, i sentim, un organisme simbòlic que no és el nostre veritable organisme fisiològic**.

Com indiquen aquests exemples, afirmar que el dolor *només* es troba *en la nostra ment* pot ser tant cert com fals. Potser sigui cert en el sentit que el dolor pot ser psicogen[i]; tanmateix, és fals perquè implica que el dolor és, en certa manera, *irreal*. Per dir-ho amb altres paraules, en el context del tractament del dolor, potser els metges s'haurien de replantejar les seves idees sobre els pacients que fan veure que estan malalts. Donada la complexitat i la impenetrabilitat del concert simbòlic que caracteritza qualsevol personalitat, és pràcticament impossible –per no dir immoral o poc ètic– asseverar que qualsevol dolor, amb lesions tissulars o sense, és, en certa mesura, *irreal*. De la mateixa manera que a un pacient que té esgarrifances en un calorós dia d'estiu no se li diu que es fixi en la temperatura ambient i no se li recomana que torni a casa, hem d'evitar seguir patologitzant el patiment tristament real del pacient en dubtar de la seva veracitat. Com comentarem detalladament a continuació, el dolor sol constituir una expressió de problemes no físics –allò que podríem anomenar *traumatismes psicològics*– i a vegades és més encertat veure'l com un intent del subconscient de cridar l'atenció vers (o, en el cas contrari, d'ocultar) una font de patiment psicològic. Atès que no és el nostre objectiu avorrir el lector amb una llarga disquisició filosòfica sobre la natura de la realitat, tanmateix ens agradaria recordar-li que, des de temps remots, els filòsofs han pro-

---

i La paraula *psicogen* ha substituït el terme perfectament correcte *psicosomàtic* a causa de les connotacions negatives que aquest darrer ha acumulat amb el pas del temps. Com es postula en aquest article, no hi ha cap motiu per suposar que un fenomen mental-orgànic (psicosomàtic) és menys real només perquè la seva etiologia i el seu tractament siguin més complexos i més difícils d'entendre que en el cas d'altres afeccions.

vat de demostrar que hi ha una determinada realitat *objectiva* en tots nosaltres que escapa al marc de la nostra percepció. Encara no ha aconseguit demostrar-ho ningú. Tanmateix, l'ansietat, la intensitat i la profunda –o transitòria– realitat dels nostres somnis ens recorden aquesta paradoxa que constitueix tota una lliçó d'humilitat.

Al llar d'aquest article analitzarem el fenomen del dolor des de diferents punts de vista. En la Part I analitzarem les tres eines psicològiques esmentades anteriorment en el context del xamanisme: *estat mental, sistema de creences* i *estats de consciència*. Aquests plantejaments, que han sobreviscut al pas del temps, ofereixen als metges d'avui dia moltes oportunitats d'alleujar el patiment dels seus pacients. En la Part II esbossarem una breu visió general del dolor des d'una perspectiva evolutiva, i ens preguntarem perquè i com apareix la nostra experiència del dolor. A continuació, analitzarem succintament algunes de les implicacions que això representa per al metge o el personal d'infermeria que treballa en una unitat de control del dolor. Aquest últim aspecte és especialment adient perquè l'experiència dels professionals sanitaris és un aspecte pràcticament absent de la literatura mèdica. En qualsevol professió que impliqui ajudar els altres, saber com protegir-se ha de ser sempre una qüestió de màxima prioritat i –donats els perills psicològics evidents que comporta el fet d'assistir durant molt de temps al tràfec constant de pacients que pateixen– estem convençuts que aquest aspecte rep molta menys atenció de la que es mereix en la literatura i en l'educació mèdica.

Part I.

ESTAT MENTAL, SISTEMA DE CREENCES I ESTATS DE CONSCIÈNCIA

El dolor com a símptoma de conversió

La majoria de psicòlegs i psiquiatres mantenen una relació complicada amb l'obra de Sigmund Freud. Tan aviat el venerem com se'n riuen, l'estimen com l'odien, el temen com el menyspreen. Tanmateix, independentment del veredicte que la història pronunciarà davant l'obra de Freud en general, el fet que reconegués els *símptomes de conversió* adquireix una importància primordial. Tot partint d'aquesta introspecció, els psicòlegs han demostrat que moltes malalties aparentment *físiques* comportaven un patiment psicològic que es *convertia* en una expressió corporal. La major part de les anàlisis en les quals s'associen les

emocions reprimides amb el dolor s'ha centrat en les emocions percebudes, com ara la *por*, l'*ansietat*, la *ira* o la *tristesa* (anàlisis que comentarem més endavant). De tota manera, cal tenir en compte que els sentiments **inconscients** també poden estar implicats en els quadres de dolor –sobretot en els de dolor crònic– així com també altres processos d'etiologia desconeguda (vegeu més endavant). Segons la interpretació de Freud, l'aparició d'aquests quadres respon a un intent de distreure l'atenció del veritable problema. Si un pacient que pateix un trastorn obsessiu- compulsiu s'ha de rentar les mans *exactament* cinquanta vegades cada dia (i sempre a intervals de deu minuts) tindrà poc temps o poques energies per pensar en problemes més transcendents. De la mateixa manera, sovint el dolor pot servir per desviar l'atenció de conflictes molt arrelats que continuen irresolts a la psique. Encara que aquest dolor a vegades es pugui alleujar amb tractament farmacològic o amb placebo, és probable que el símptoma torni a aparèixer quan es deixi d'administrar el tractament, o que es manifesti sota la forma d'un altre símptoma (Sarno, 1998). En aquest cas, allò que sí que és clar és que els símptomes psicògens no només són frustrants i misteriosos; també **tenen una finalitat.** El dolor és un missatge. Tot i que el missatge pot transmetre una lesió tissular o alguna dificultat de la psique, l'ignorem o el silenciem sense resoldre'l, i només aconseguim una curació a curt termini, simptomàtica –que pot violar, sense que ens n'adonem, el primer jurament hipocràtic: no fer mal. En el cas del dolor d'etiologia desconeguda, o quan el metge no entén les característiques del dolor, anar a un psicòleg/psiquiatra pot ser una ajuda inestimable. De fet, **creiem fermament que un psiquiatra i/o psicòleg constitueix una part essencial de qualsevol unitat de control del dolor ben equipada**. Sense el coneixements que només un professional de la salut mental ben format pot oferir en aquests casos, és més que probable que s'elaborin diagnòstics erronis. Per exemple, molts metges de gran prestigi han suggerit que cal considerar que tots els quadres de dolor lumbar crònic són psicògens mentre no es demostri el contrari (Sarno, 1981, 1998; Weil, 1990). La mateixa cosa es pot dir d'un gran nombre de trastorns que inclouen, sense estar-hi limitats, la fibromiàlgia, les afeccions de l'articulació témporo-mandibular, la síndrome del túnel carpià, molts quadres de dolor crònic, molts trastorns dermatològics, la síndrome de còlon irritable, la síndrome de fatiga crònica, els trastorns de l'alimentació, l'insomni, la disfunció sexual, etc.

Sigui quin sigui l'origen del patiment dels pacients, és important que, a l'hora de determinar el millor protocol de tractament, en tinguem en compte l'estat mental, el sistema de creences i el(s) estat(s) de consciència. Si el dolor és d'origen psicogen, aquestes consideracions adquireixen una importància primordial, ja que tot plantejament fisiològic resultarà infructuós, en el millor dels casos, i fins i tot podria ser nociu, en el pitjor. Com passa amb el dolor no psicogen, amagar el símptoma sense entendre completament el *missatge* del dolor pot provocar fàcilment altres lesions.

Encara que el dolor no sigui psicogen, no hi ha dubte que l'experiència del dolor per part del pacient es veurà afectada –i generalment, augmentada– per aquests factors i, per tant, aquesta experiència quedarà oberta a una modificació mitjançant els mateixos factors psicològics. En un llibre publicat fa poc que analitza els avenços en el tractament del càncer (Lerner, 1998) llegim, per exemple, que "és inqüestionable que, en opinió de molts clínics que treballen en l'àmbit del dolor neoplàsic, molts dels enfocaments psicològics…solen reduir, o a vegades fins i tot eliminar, el dolor neoplàsic" (p. 482). L'autor divideix aquests enfocaments psicològics del tractament del dolor neoplàstic en les cinc categories següents:

1. Psicoteràpia, tot partint del supòsit que la percepció del dolor es produeix en un context personal i interpersonal. El supòsit bàsic, generalment, és que si s'aborden problemes crítics intrapersonals i interpersonals, es redueix l'impacte del dolor.
2. Hipnosi.
3. Tècniques de relaxació i bioregulació. Entre les tècniques de relaxació hi hem d'incloure diverses tècniques de ioga, meditació i relaxació muscular progressiva, així com també tècniques de relaxació autògena en què s'utilitzen suggestions com ara l'augment de pes de l'organisme, o una calidesa o relaxació d'aquest. En la bioregulació s'utilitzen instruments per incrementar la consciència dels estats corporals (pressió arterial, freqüència cardíaca, temperatura corporal, activitat de les ones cerebrals, etc.).
4. Enfocaments cognitius, com ara la valoració de les creences, les expectatives i les pors.
5. Tècniques conductuals que se centren en el protagonisme del reforç ambiental del dolor.

Totes aquestes tècniques són igualment valuoses per al tractament del dolor no neoplàstic.

En repassar aquest llistat de tècniques que poden ajudar a configurar un protocol de tractament, podem apreciar com en són, d'importants, les estructures de creences en la interiorització i l'experiència del dolor per part del pacient. De fet, potser la millor descripció del *patiment* sigui l'estructura narrativa i el significat que atorguem al dolor. A vegades, aquesta narrativa pot modificar de manera important l'experiència del dolor. Un exemple que se sol citar d'aquest fenomen el tenim en els estudis realitzats amb soldats americans ferits a Corea i Vietnam. Els soldats amb ferides de poca importància susceptibles de tractament local van descriure un dolor *pitjor* que el descrit per els que presentaven ferides més greus i eren enviats als Estats Units per rebre-hi tractament. Aparentment, *el significat de la ferida va augmentar el dolor en els que haurien de tornar al front una vegada curats, i el va disminuir en el cas dels que eren enviats a casa –independentment de la gravetat real de les ferides*. En un estudi de pacients que patien dolor crònic (Riley, et. al, 1988) es va observar que, independentment dels nivells de dolor descrits, els que creien que el dolor podria inhibir el seu àmbit de moviment van presentar la màxima inhibició de moviment. En altres paraules, *la creença que el dolor implica discapacitat va ser un determinant més important de la incapacitat que el dolor mateix*. Sovint els pacients atribueixen un significat maladaptatiu a la seva experiència del dolor. Poden interpretar el dolor com un càstig pels seus errors a la vida, o es poden veure com a víctimes innocents d'un món cruel. Poden expressar el seu dolor (de forma conscient o inconscient) amb reaccions de fúria contra els seus pares i germans, o el seu cònjuge. Aquestes narratives inhibeixen la capacitat del pacient de respondre a una possible intervenció o rehabilitació. L'assistència psicològica resulta essencial per reconèixer i abordar aquestes interpretacions que podríem denominar autodestructives.

De tota manera, no tots els factors que influeixen en el patiment del pacient són estrictament interns. En un estudi original publicat a *Science* (Ulrich, 1984), s'analitzava de quina manera altres factors sensorials podien modular la sensibilitat del dolor. En aquest estudi retrospectiu es van analitzar deu anys d'informació d'un hospital d'una zona residencial, amb anotació de la quantitat d'analgèsics que demanaven els pacients que es recuperaven de cirurgia de la vesícula biliar. Els pacients allotjats en habitacions des de les quals podien veure arbres demanaven una

quantitat significativament menor d'analgèsics que els que no tenien aquestes vistes. En altres estudis molt coneguts s'ha demostrat que les variables psicològiques, com ara el fet de tenir un cert control del tractament, també alteren espectacularment la necessitat d'analgèsics (Jully i Sibbald, 1981; Citron, et al., 1986; Chapman i Hill, 1989). Als Estats Units, molts hospitals tenen, a les habitacions, televisors amb diversos canals que emeten programes còmics les 24 hores del dia, perquè s'ha comprovat mitjançant una sèrie d'investigacions que riure redueix la gravetat del dolor referida pels pacients, i que la desesperació la incrementa (DeVillis i Blalock, 1992). Atès que els sentiments com ara la tristesa, la por, l'ansietat i l'avorriment tendeixen a influir negativament en l'experiència que els pacients tenen del dolor, ens hem d'interrogar sobre la influència de l'entorn hospitalari en el seu pronòstic. Pocs llocs hi ha on aquestes emocions es trobin més marcades. Tenint en compte aquestes consideracions sobre el dolor, sembla lògic i recomanable en general donar d'alta els pacients (de seguida que sigui clínicament possible) i referir-los a tractament ambulatori.

Tanmateix, enviar el pacient a casa pot plantejar altres problemes psicològics que cal tenir en compte. Si el dolor està associat en alguna mesura a unes relacions problemàtiques entre els membres de la família, és probable que es creï un cercle viciós per virtut del qual els altres membres de la família consideraran el patiment del pacient com una càrrega o acusació (es poden establir diàlegs molt complexos a nivell subconscient sense que cap dels interlocutors sigui plenament conscient de què es comunica) i respondran a la defensiva, traient importància a l'experiència del pacient. Aquest últim aspecte, al seu torn, pot agreujar la situació en el cas de les malalties cròniques i/o augmentar la freqüència de les crisis agudes. Quan el metge s'adona d'aquesta dinàmica familiar, ha d'aplicar urgentment assistència psicològica.

Per complicar les coses encara més, no podem comentar els aspectes psicològics del dolor sense tenir en compte la importància del gènere. Tothom sap que els homes i les dones experimenten el dolor (i pràcticament tot) de forma molt diferent. Tant si es tracta de diferències biològiques com culturals, és ben sabut que les dones tendeixen a presentar uns llindars del dolor més alts que els homes. Els homes també poden tendir a veure més problemàtica la seva situació com a pacients, perquè la vulnerabilitat inherent a aquesta situació per a molts d'ells sol implicar un sentiment bastant poc familiar i amenaçador. De la mateixa

manera, pot ser que els homes provin d'amagar la gravetat del seu dolor, o de treure-hi importància, per por a semblar menys masculins. Irònicament, tanmateix, aquesta por pot ampliar el dolor que intenten amagar. Com en el cas del gènere, hem d'intentar ser conscients del fet que, en un món cada vegada més heterogeni, les diferències culturals i ètniques entre els nostres pacients poden modificar significativament el procés de la seva valoració psicològica i el seu tractament, així com també la seva experiència del dolor (Turner i Romano, 2001).

Com il·lustra el nostre somni freudià, la configuració de la consciència adquireix una importància vital a l'hora de determinar quan, i en quina mesura, un estímul concret es viu com dolor, o simplement, es viu. Si bé la medicina alopàtica utilitza poc la profunda relació entre la sensació i la consciència, el vincle resulta evident en molts altres contextos. Pràcticament totes les tradicions religioses/espirituals conegudes incorporen uns quants rituals de desafiament del dolor –des de rituals com ara l'autoflagel·lació, el dejuni i agenollar-se sobre freds terres de pedra durant un temps prolongat, que són comuns a les tradicions judeocristiana i musulmana, fins a rituals menys coneguts com ara la Dansa del Sol (en la qual els seguidors es perforen la carn i dansen durant hores o dies sense parar) o les cerimònies a la Casa de la Suor (on la temperatura pot arribar als 100ºC durant breus períodes) de les tribus de les planures dels Estats Units (vegeu Weil, 1980). En les tradicions budistes hi ha molts exemples de cerimònies en les quals es demostra i/o es facilita una alteració de la consciència, en sotmetre els éssers humans a un fred o una calor extrems, o adoptant posicions difícils durant un temps prolongat (a Murphy, 1992, hi ha una anàlisi excel·lent d'aquestes pràctiques). Quan s'estudien arts marcials, normalment s'han d'aprendre diverses tècniques per superar el dolor mitjançant una reestructuració del *significat* d'aquest dolor. Fins i tot els culturistes proven de replantejar-se el significat del dolor amb l'expressió: "Sense dolor, no hi ha recompensa". En l'àmbit de la sexualitat, molts associen l 'experiència del propi dolor (masoquisme) o la del dels altres (sadisme) amb un plaer extrem.

El 16 de novembre de 1895, els editors del Journal of the American Medical Association van expressar per escrit el que consideraven l'acta de defunció de la hipnosi en medicina: "Abans que passin molts anys, la professió mèdica descartarà la hipnosi com a teràpia" (JAMA, 1895; 25: 867-868). Afortunadament, pel que fa al futur de la hipnosi terapèutica es

van equivocar. Hilgard (1979) va recopilar el següent llistat d'intervencions quirúrgiques realitzades entre 1955 i 1974 en les quals es va utilitzar la hipnosi per alleujar el dolor sense administrar analgèsics ni anestèsics:

- Apendicectomia (Tinterow, 1960)
- Cesària (Kroger i DeLee, 1957; Taugher, 1958; i Tinterow, 1960)
- Gastrostomia (Bonilla et al., 1961)
- Mamoplàstia (Mason, 1955)
- Resecció de tumors de mama (Kroger, 1963)
- Escissió de teixit mamari (Van Dyke, 1970)
- Empelts cutanis, desbridament, etc. (Crasilneck et al., 1956; Tinterow, 1960; i Finer i Nylen, 1961)
- Cirurgia cardiovascular (Marmer, 1959; i Tinterow, 1960)
- Escissió cardiovascular (Ruiz i Fernandez, 1960)
- Fractures i luxacions (Goldie, 1956; i Bernstein, 1965)
- Implantació cervical de radi
- (Crasilneck & Jenkins, 1958)
- Raspat per endometritis (Taugher, 1958)
- Histerectomia vaginal (Tinterow, 1960)
- Circumcisió en casos de fimosi (Chong, 1964)
- Resecció de la pròstata (Schwarcz, 1965)
- Resecció transuretral (Bowen, 1973)
- Ovariectomia (Bartlett, 1971)
- Hemorroïdectomia (Tinterow, 1960)
- Reparació del nervi facial (Crasilneck & Jenkins, 1958)
- Tiroïdectomia (Kroger, 1959; Chong, 1964; i Patton, 1969)
- Lligadura i flebectomia (Tinterow, 1960)

A més d'aquests casos documentats, en la bibliografia clínica són nombroses les referències a la utilització de la hipnosi com a analgèsic durant els parts. El metge americà R. V. August, per exemple, va indicar que en el 58% d'un total de 850 parts dels quals va ser responsable, no va caldre cap mena de medicació, mentre que en el 38% dels casos només es van administrar analgèsics suaus, com ara Demerol, i només en el 4% (36 dels 850) va caldre un anestèsic local o general (August, 1961). En un estudi de 210 parts descrit en el *British Medical Journal*, les dones a les quals s'havia ensenyat autohipnosi van patir significativament menys dolor durant el part que les dones a les quals s'havia ensenyat relaxació i control de la respiració o les que no havien rebut

cap mena de formació (Davidson, 1962). Estudis més recents han arribat a les mateixes conclusions. En un estudi recent d'un equip d'experts convocat pels Instituts Nacionals de la Salut dels EUA, s'han trobat indicis molt sòlids que apuntaven cap a l'ús de tècniques de relaxació i d'hipnosi (1996).

Com que encara se'n desconeix el mecanisme o mecanismes d'acció, molts metges dubten a l'hora de referir els pacients a teràpia hipnòtica, tot i que les tècniques no tenen cap efecte secundari potencialment nociu. Tot i que sembla ser una reacció lògica davant d'un fenomen una mica misteriós, cal que no oblidem que tampoc entenem del tot el mecanisme d'acció de molts dels medicaments que administrem amb regularitat. Agafem com a exemple el medicament més popular de la terra per a l'alleujament del dolor l'aspirina®, el mecanisme de la qual no vam arribar a comprendre del tot fins més de mig segle després que se'n generalitzés l'ús. O el Prozac®, un dels fàrmacs més venuts de la història de la medicina, que els neuròlegs encara van descobrint com funciona. De fet, són moltes les pràctiques mèdiques acceptades que se sotmeten a revisió a mesura que es popularitza la Medicina Basada en l'Evidència (MBE). Els resultats suggereixen que *entendre malament* el mecanisme d'acció genera més problemes que no entendre'l. O, el que ve a ser el mateix, la reticència que senten molts metges pel que fa a la hipnosi pot ser deguda més al fet que no hi ha cap hipòtesi d'acceptació popular sobre el seu funcionament, que no pas a l'absència de dades concloents que avalin tal hipòtesi. En realitat, probablement hi hagi moltes pràctiques mèdiques que no comprenem tan bé com ens pensem. Segons un article publicat ara fa poc a la revista Patient Care, "alguns experts calculen que només el 20% de les pràctiques mèdiques es basen en evidència obtinguda a partir d'investigacions rigoroses" (Flaherty, 2001).

Malgrat totes les coses que no sabem sobre la hipnosi, hi ha una cosa que **sí** que sabem. Per exemple, sembla ser que els efectes hipnòtics no son deguts a l'alliberament d'endorfina. Hilgard i els seus col·laboradors van administrar naloxona, un bloquejador de l'endorfina, a subjectes sotmesos a suggestió per a l'alleujament del dolor. Donat que el fàrmac no va alterar significativament l'analgèsia, sembla ser que els mecanismes que actuen en la suggestió hipnòtica no són les endorfines. Aquests resultats també es van veure confirmats per altres experiments (Goldstein i Hilgard, 1975; i Spiegel i Albert, 1983). També sabem que els efectes hipnòtics depenen en gran mesura de la capacitat hipnòtica del pacient, cosa que pot ser una altra raó de la reticència

dels metges. Qualsevol psicòleg o psiquiatra format adientment pot avaluar sense dificultats la capacitat hipnòtica abans d'utilitzar les tècniques pertinents. Així, tot i que pugui haver-hi una certa polèmica i una aura de misteri sobre **com** funciona la hipnosi, durant més d'un segle s'ha anat demostrant de manera reiterada que, sovint, funciona.

Part II
L'EVOLUCIÓ DEL DOLOR

Perquè el dolor?

Quan hi ha una lesió tissular, la funció del dolor és clara. Les persones que pateixen *asimbòlia del dolor* –que són incapaces de sentir el dolor com a tal– poques vegades superen els trenta anys, a causa del deteriorament articular i altres problemes. És impossible controlar l'estat i el funcionament del propi organisme sense el mecanisme de regulació que el dolor constitueix. De tota manera, tal com hem posat de manifest en l'apartat anterior d'aquest article, el dolor pot ser molt més que una simple advertència que l'organisme físic ha patit una lesió o un mal. Moltes de les activitats o dels elements lesius per a l'organisme no són gens dolorosos: begudes alcohòliques, tabac, sedentarisme prolongat, etc. I tots sabem que hi ha activitats perfectament saludables que poden resultar doloroses. Així, pot resultar que el dolor físic –que sembla molt més senzill que el psicogen– no ho sigui tant, de senzill.

> *No deixa de sorprendre'm que la compassió vers el patiment dels altres pot provocar llàgrimes amb més facilitat que el nostre propi patiment; i, d'això, no n'hi ha cap dubte. Molts homes el propi patiment dels quals mai no els faria plorar, han vessat llàgrimes davant del patiment d'un amic estimat.*
>
> *--- Charles Darwin, "L'expressió de les emocions en els animals i en l'home". (1872, p. 216)*

Començant per Charles Darwin, la compassió ha estat un problema per als científics especialitzats en l'evolució (a Ridley, 1996, es comenta el problema detalladament). Quin avantatge evolutiu suposa sentir el dolor d'altres? Tots patim molt de dolor –tant físic com emocional– al llarg de les nostres vides; per què afegir al nostre dolor el dolor d'altres? Al llarg de la història, se n'han ofert diferents explicacions sense que cap hagi resultat

concloent. La pregunta continua oberta i deixa bastant perplexos els qui cerquen una racionalitat consistent amb el disseny de la naturalesa humana. Sigui quina sigui la causa i la finalitat de la compassió, el fet indubtable és que existeix, i uns dels millors llocs on trobar-la són els hospitals.

A Europa, els estudiantes que volen guanyar molts diners no solen estudiar medicina. En aquest continent és poc probable que algú s'acabi fent ric amb l'estudi i la pràctica de la medicina. La lluita és la mateixa: molts anys estudiant sense parar, professors exigents, molta competència entre els estudiants davant les limitadíssimes places disponibles per estudiar una especialitat, nits sense dormir, etc. De tota manera, no és probable que entre la llista de les possibles recompenses que esperen que rebran, hi figurin les cinc places de pàrking, la piscina interior i la casa de deu dormitoris en què pensen molts estudiants de medicina americans quan necessiten motivar-se per continuar treballant. Quina mena de persona por decidir sotmetre's a tanta pressió i estrès per ser metge a Europa?

Pensem en les persones amb les quals vam treballar, les persones amb les quals vam estudiar a la Facultat de Medicina. Com eren? Tenen alguna característica en comú? Segons la nostra experiència, els metges en general –i, especialment, els metges europeus– tendeixen a ser persones molt motivades per la compassió. Decideixen estudiar la carrera de medicina perquè volen ajudar els altres. Siguin quins siguin els orígens d'aquesta misteriosa emoció, la majoria de metges la senten de tot cor.

No hi ha cap dubte que no n'hi ha prou amb sentir empatia pel nostre proïsme per passar per la Facultat de Medicina i la formació en hospitals. S'ha de ser una persona centrada, seriosa, responsable, amb capacitat de sacrifici, i molt intel·ligent. S'ha de respectar l'autoritat i aprendre a assimilar una gran quantitat d'informació sense perdre gaire temps ni esforços en posar la font en dubte. S'ha de tenir molta fe en la ciència. A més, i potser això sigui el més important, s'ha de tenir molta fe en un mateix i en les pròpies capacitats per afrontar situacions de vida o mort. Els pacients confien en els metges com no confien en cap altra persona, i això significa molta responsabilitat.

Totes aquestes qualitats tan encomiables tenen un preu. Si és cert que hi ha un determinat perfil de personalitat comú a molts metges –i nosaltres creiem que sí– un dels seus elements centrals és l'empatia. L'empatia és essencial per tranquil·litzar els pacients, necessària per aconseguir una anamnesi completa, i vital per al complicat art del diagnòstic. Tanmateix, l'empatia

també pot tenir conseqüències catastròfiques per als metges. El patiment dels pacients pot arribar a penetrar en la nostra vida personal i a convertir-se en el nostre propi patiment. Com va dir Darwin fa molt de temps, compartir el patiment dels altres és –de forma incògnita però inequívoca– un component essencial de la naturalesa humana.

Molts metges que han patit a la pròpia carn els perills de l'empatia decideixen interposar un mur entre ells mateixos i els seus pacients. De tota manera, sentir molt poca empatia també pot crear problemes importants. Els pacients ho poden percebre com fredor i arrogància, pot crear barreres a una comunicació oberta i interferir amb l'elaboració d'un diagnòstic precís. De la mateixa manera, aquesta mena de distància emocional no resol el problema principal i, com ja s'ha comentat, els problemes emocionals que s'ignoren o es reprimeixen sense resoldre'ls, tornen a aparèixer sota altres formes.

Els metges que treballen amb el dolor es troben en una situació especialment perillosa pel que fa a la seva salut psicològica. Si l'empatia és essencial a la naturalesa humana, **el simple fet de presenciar el dolor és, de si mateix, ineludiblement dolorós**. No es pot actuar sobre aquesta dimensió humana ni negar-la. Aquest problema, en l'educació mèdica se sol resoldre ignorant-lo completament, o ensenyant als estudiants que han de cultivar l'e*mpatia* i han d'evitar la *compassió*. De tota manera, què distingeix un sentiment de l'altre? ¿En quina mesura podem *comprendre* el dolor d'un pacient sense *compartir-lo,* encara que només sigui en part? ¿Fins a quin punt seríem capaços d'entendre el concepte de "salat" si no haguéssim tastat mai la sal –a fi de poder-ne recordar l'experiència– nosaltres mateixos? En aquest àmbit, el forat entre psicologia i medicina és especialment desafortunat. Als metges –mentre estudien la carrera i, més tard, durant la seva vida professional– se'ls ensenya a negar i ignorar els efectes a vegades traumàtics que pot tenir en ells la pràctica de la medicina. És una situació similar a la tristament habitual del metge que fa dies que no dorm, que només menja un entrepà de tant en tant a la cafeteria de l'hospital i que només surt a fora per fumar una cigarreta i, al mateix temps, sermoneja els seus pacients sobre la importància de l'alimentació, del son i de l'exercici. Tant és així, que quan el metge comença a notar físicament els efectes d'aquesta vida malsana i plena d'estrès, en molts casos ni tan sols està en condicions de demanar ajuda als seus companys perquè, si ho fes, sortiria a la llum el secret compartit dels perills inherents a la pràctica de la medicina.

Amb l'esperança d'oferir encara que només sigui una petita ajuda en aquesta situació tan difícil, ens agradaria fer les següents observacions:

- Resulta simplement *impossible* no veure's afectat pel patiment dels pacients.
- Podem dir que no ens sentim afectats; podem interposar murs entre nosaltres i els pacients i dins nostre mateix, però és una resposta purament simptomàtica. En última instància, el conflicte trobarà la seva expressió somàtica (hipertensió, cardiopatia, alopècia, trastorns dermatològics, etc.) o psicològica (sensació d'haver-se "cremat", depressió, problemes amb l'alcohol o altres drogues, problemes sexuals i de socialització, insomni, etc.).
- Els metges –sobretot els que treballen amb el dolor– han de ser conscients que treballen en un entorn psicològic *altament tòxic*. Com si fossin professionals que treballen amb material radioactiu, els metges han de comprovar constantment que no presentin senyals d'una exposició perillosa, i, si cal, han de prendre les mesures oportunes.
- Hem d'admetre que no som infal·libles. Si el que ens motiva és ajudar els nostres pacients, hem d'acceptar que la nostra capacitat d'ajuda es deteriora quan estem sotmesos a massa estrès, treballem massa hores i atenem massa pacients. Encara que sembli una contradicció, amb una cosa tan senzilla com prendre'ns uns quants dies de repòs farem un favor als pacients i als nostres companys.
- Encara que ens necessitin tant els nostres pacients com els nostres companys, *no som imprescindibles*. Per ajudar els altres hem de ser una mica egoistes.
- Ens hem de reservar una mica de temps per desfer-nos de l'estrès de la nostra vida professional. L'exercici, la meditació, la relaxació guiada i el hatha ioga son formes excel·lents de deixar de pensar en els problemes, encara que només sigui provisionalment.
- Si creiem que poden presentar-se problemes, no hem de tenir vergonya ni dubtes a l'hora de sol·licitar ajuda psicològica. Encara que ens puguem curar amb relativa facilitat nosaltres mateixos una infecció o altres trastorns de poca importància, els nostres problemes psicològics els ha de tractar una altra persona. És essencial el punt de vista d'algú altre.

Treballar amb pacients que pateixen un dolor considerable –independentment de la seva etiologia– comporta perills psicològics per al metge que s'han d'identificar a fi de poder-se'n protegir. Resulta essencial per ajudar al nostres pacients i per mantenir la nostra pròpia salut saber de quina manera es pot manifestar el patiment psicològic en l'organisme i en la conducta. Si bé el dolor pot ser una de les afeccions més difícils de tractar, l'oportunitat de contribuir a alleujar el patiment d'un pacient és tan important i gratificant com difícil.

BIBLIOGRAFIA

August, R. V. *Hypnosis in obstetrics*. McGraw-Hill, 1961.

Bonica, J. *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1953.

Chapman, C. i Hill, H. Prolonged morphine self-administration and addiction liability: evaluation of two theories in a bone marrow transplant unit. *Cancer* 1989;63: 1636.

Citron, M., Johnston-Early, A., Boyer, M., et al. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Archives of Internal Medicine* 1986;146: 734.

Davidson, J. A. An assessment of the value of hypnosis in pregnancy and labour. *British Medical Journal* 1962;4: 951-53.

DeVillis, B. E., i Blalock, S. J. Illness attributions and hopelessness depression: the role of hopelessness expectancy. *Journal of Abnormal Psychology* 1992;101: 257-264.

Flaherty, R.J. www.montana.edu/wwebm/home.htm.

Goldstein, A., i Hilgard, E. Lack of influence of the morphine antagonist naloxone on hypnotic analgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1975; 72: 2041-43.

Hilgard, E., i Hilgard, J. *Hypnosis in the relief of pain*. William Kaufmann, 1983.

Jully, C., i Sibbald, A. Control of postoperative pain by interactive demand analgesia. *British Journal of Anaesthesiology* 1981;53: 385.

Hilgard, J. *Personality and hypnosis: a study of imaginative involvement*. University of Chicago Press, 1979.

Krippner, S. The epistemology and technologies of shamanic states of consciousness. *Journal of Consciousness Studies* 2000;7: 93-118.

Lerner, M. *Choices in healing: integrating the best of conventional and complementary approaches to cancer*. MIT Press, 1998.

Loeser, J. (ed.). *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams & Williams, 2001.

Murphy, M. *The future of the body: explorations into the further evolution of human nature*. Jeremy P. Tarcher, 1992.

National Institutes of Health Technology Assessment Panel. Integration of behavioral and relaxation approaches into the treatment of chronic pain an insomnio. JAMA. 1996; 276: 313-18.

Ramachandran, V. S. Phantom limbs, neglect syndromes, repressed memories and Freudian psychology, *Int Rev Neurobiol* 1994;37: 291-333.

Ramachandran, V. S. What neurological syndromes can tell us about human nature: some lessons from phantom limbs, Capgras' syndrome, and anosognosia. *Cold Spring Harbor Symposia* 1996;LXI: 115-134.

Ridley, M. *The origins of virtue: human instincts and the evolution of cooperation*. Viking, 1996.

Riley, J. F., Ahern, D. K., i Follick, M. J. Chronic pain and functional impairment: assessing beliefs about their relationship. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1988;69: 579-82.

Sarno, J. Etiology of neck and back pain: an autonomic myoneuralgia? *Journal of Nervous and Mental Disease* 1981;69: 55-59.

Sarno, J. *The mindbody prescription: healing the body, healing the pain*. Warner Books, 1998.

Spiegel, D., Albert, L.H. Naloxone fails to reverse hypnotic alleviation of chronic pain. Psychopharmacology. 1983; 81: 140-43.

Turner, J. A., i Romano, J. M. (2001). A Loeser, J. (ed.). *Bonica's management of pain*, 329-341. Lippincott Williams & Williams, 2001.

Ulrich, R. View through a window may influence recovery from surgery. *Science* 1984;224: 420.

Weil, A. The marriage of the sun and the moon: A guest for unity in consciousness. Houghton Mifflin Company. 1980.

Weil, A. *Natural health, natural medicine: a comprehensive manual for wellness and self-care*. Houghton Mifflin Company, 1990.

CAPÍTOL XXVI

Actituds terapèutiques basades en l'evidència. Rellevància en el dolor crònic no cancerós en pacients adults i amb exclusió de les cefalees.

Dra. M.ª D. Ferrer García
Servei d'Anestesiologia, Reanimació i Tractament del Dolor
Unitat de Tractament de Dolor
Hospital de l'Esperança. IMAS. Barcelona

GENERALITATS SOBRE LA MEDICINA BASADA EN L'EVIDÈNCIA

El tractament del dolor crònic és una necessitat cada dia més freqüent. Si ens basem en la definició de la IASP (International Association for the Study of Pain), gairebé la meitat de la població pateix dolor crònic i, a més, aquest dolor és sever o discapacitant gairebé en la meitat.[1] Sabem que no es tracta tota la població que pateix dolor i que, quan es tracta, l'alleugeriment és insuficient i la demanda és major a mesura que l'edat mitja de la població va en augment. El dolor crònic és complex, en diferents síndromes la fisiopatologia no està clara i el tractament és difícil. Les estratègies en el tractament del dolor crònic haurien de ser avaluades per assaigs controlats aleatoris, per al disseny i interpretació dels quals cal tenir en compte els estudis epidemiològics de dolor crònic realitzats en el nostre àmbit assistencial[2].

Per altra part, la Medicina Basada en l'Evidència (MBE) no és més que una eina al servei d'una millor pràctica clínica. Per tant, estudiar, parlar, escriure sobre la MBE és un exercici purament acadèmic i socialment estèril si no sabem traslladar-lo a la pràctica clínica. La pràctica de la MBE significa la integració de l'experiència clínica personal amb la millor evidència científica disponible procedent de la recerca sistemàtica, i amb els interessos i valors del pacient[3].

Per tal de millorar l'atenció als nostres pacients, i des de les societats de professionals en el tractament del dolor, és útil mirar d'aplicar els principis de la MBE. L'aplicació de la MBE en la pràctica clínica diària suposa un canvi i requereix un abordatge molt estructurat de les cures clíniques. La MBE ens aporta les eines necessàries per a una avaluació sistemàtica de l'evidència en la presa de les nostres decisions clíniques. Com millor coneguem la qualitat de l'evidència, més capacitats estarem per a jutjar si l'evidència hauria d'incorporar-se a la nostra pràctica clínica.

El primer pas en l'aplicació de la MBE és la recerca dels articles publicats. Hi ha tècniques que milloren l'eficiència en la recerca de la literatura mèdica publicada en les grans bases de dades accessibles a través d'Internet. Tanmateix, aquesta recerca sempre és complexa, per la qual cosa molts clínics utilitzen estratègies alternatives per a accedir a la literatura clínica rellevant i que condensa la informació, per a facilitar la seva revisió crítica.

Una estratègia eficient per a cercar la millor evidència científica és utilitzar bases de dades electròniques, d'informació ja seleccionada, com la Llibreria Cochrane i, ja concretament en dolor, la Oxford Pain Research Database[4]. Hi ha una traducció al castellà, *Bandolero*[5].

ELEMENTS DE METODOLOGIA

Quan analitzem problemes de tractament, i concretament de dolor, hem de parlar en primer lloc d'eficàcia. Com a norma general, es considera eficaç un tractament determinat quan l'alleugeriment del dolor obtingut és igual o superior al 50%. En termes descriptius equival a absència de dolor, o dolor lleuger quant a intensitat, i a un alleugeriment excel·lent, bo o moderat.

Les escales d'alleugeriment del dolor poden ser més convenients que les escales d'intensitat del dolor, probablement perquè els pacients presenten el mateix alleugeriment basal (zero) i la intensitat basal del dolor és diferent (usualment moderat o

sever). Les escales d'alleugeriment són més fàcils de comparar i poden ser més sensibles que les escales d'intensitat del dolor.

Entre les possibilitats disponibles hi ha l'Escala Numèrica Verbal. Els pacients donen un número a la intensitat del dolor o a l'alleugeriment. En intensitat, el dolor 0 representa l'absència de dolor, i 10 el màxim dolor possible. Quant a l'alleugeriment, l'alleugeriment 0 representa absència d'alleugeriment, i 10 alleugeriment complet. És fàcil, ràpida d'usar i es correlaciona bé amb les escales analògiques visuals[6].

Per tal que els estudis siguin vàlids, i prenent el dolor agut com a exemple, hi ha diferents criteris que ens poden ajudar: el pacient ha de tenir, a l'inici, un dolor entre moderat i sever; el dolor ha de ser mesurat amb les "escales" estàndard cada 4-6 hores; i com a un dels objectius del tractament ha de considerar-se un alleugeriment del dolor del 50%. Probablement en el dolor crònic un alleugeriment del 50% és un objectiu difícil d'assolir i cal valorar, a més, altres resultats, com el grau de discapacitat, les hores i la qualitat del son i paràmetres de qualitat de vida.

NNT

Quan es consideren les eines d'anàlisi de les revisions sistematitzades, el primer concepte a introduir és el de NNT (*Number Needed to Treat*). El NNT és una mesura de l'eficàcia d'un tractament. És a dir, quants pacients cal tractar per a aconseguir un resultat favorable? El NNT és la inversa de la reducció de risc absolut (ARR) que es defineix com la diferència en risc entre el grup de pacients control i el grup de pacients tractats. Un NNT d'1 significa un resultat favorable en cada pacient a qui s'aplica el tractament, però no en el pacient del grup control. En estudis de tractament, xifres de NNT de 2 o 3 indiquen que el tractament és eficaç. Signifiquen, respectivament, que la intervenció controla el dolor en un de cada dos o de cada tres casos.

L'Interval de Confiança (IC) és l'interval dins del qual es troba la magnitud vertadera de l'efecte amb un grau prefixat de seguretat. Sovint es parla "d'interval de confiança al 95%". Això significa que dins d'aquest interval es trobaria el valor vertader en el 95% dels casos.

Vegem-ne un exemple. Podem demanar-nos: són eficaços els anticonvulsivants en la neuropatia diabètica? Amb això ens estem fent una pregunta concreta, senzilla, específica per al pacient, contestable i útil per a resoldre el nostre problema. La recerca de la literatura ens ha adreçat a una metaanàlisi titulada *Anticonvulsivants en el tractament del dolor crònic*. Els estudis

de carbamazepina, controlats amb placebo en la neuropatia diabètica, tenen un NNT (IC del 95%) combinat per a la carbamazepina de 2,3 (IC 1,6-3,8) i per a gabapentina de 3,8 (IC 2,4-8,7). Això significa que de cada 2-3 pacients amb neuropatia diabètica tractats amb anticonvulsivant, un d'ells obtindrà un alleugeriment del dolor del 50%.

El NNT és una eina que s'ha d'utilitzar apropiadament. Per tal que els NNT siguin comparables, s'ha de definir molt bé la patologia del pacient i la seva severitat, la intervenció, els resultats i la durada dels resultats. Encara que els anticonvulsivants, com a exemple, s'utilitzen àmpliament en dolor crònic, sorprenentment pocs assaigs mostren la seva eficàcia analgèsica.

NNH

El NNH (*Number Needed to Harm*) és el nombre de tractaments necessaris per a induir un efecte indesitjable. Indica el risc d'un tractament, no el seu benefici. El NNH s'expressa per a efectes secundaris majors i menors. Si recorrem a l'exemple anterior, podríem formular-nos la pregunta següent: si a un pacient diagnosticat de neuropatia diabètica li administro un anticonvulsivant (NNT = 2,5), quina és la incidència d'efectes adversos? El NNH per a efectes adversos menors és de 3,7 (IC 2,4-7,8) per a la carbamazepina i de 2,5 (IC 2-3,2) per a la gabapentina. Això significa que de cada tres pacients que es tractin amb un anticonvulsivant, un d'ells patirà efectes adversos menors. Tanmateix, aquests efectes adversos són menors, ja que els efectes adversos majors no es presenten més, des del punt de vista estadístic, en comparar qualsevol dels fàrmacs amb placebo.

Quan es prenen decisions, bé sigui per als nostres pacients o per a realitzar una guia de pràctica clínica, s'haurien d'aplicar sempre els mateixos principis. L'eficàcia relativa davant de la seguretat de les possibles intervencions. A més, el cost hauria de ser el tercer element determinant.

DIAGRAMA DE L´ABBÉ

El diagrama de l´Abbé expressa diferències entre fàrmac i control (un altre fàrmac o bé placebo). Dóna una visió qualitativa de les dades sorprenentment senzilla. A l'eix de la X es representa el percentatge de "curacions" (resultats positius) en el grup control, i a l'eix de la Y el percentatge de "curacions" en el grup de tractament. Si es projecta cada valor, en el punt d'intersecció queda representat un assaig. L'àrea d'aquest punt és major o menor segons el nombre de pacients de l'estudi.

En la pràctica, com més amunt i a l'esquerra en el diagrama, el resultat és millor, tot i que de vegades les projeccions sobre els eixos són a la inversa. La diagonal és l'efecte neutre i, per tant, el tractament no aporta millora. Els diagrames donen una informació ràpida de la homogeneïtat entre els estudis. Un exemple és la utilització d'antidepressius en la neuropatia diabètica. 6 de 13 assaigs amb 9 antidepressius diferents van mostrar una millora significativa davant del placebo. Els millors NNT corresponen a desipramina i tricíclics. El NNT global fou de 3,0 (IC 2,4-4,0)

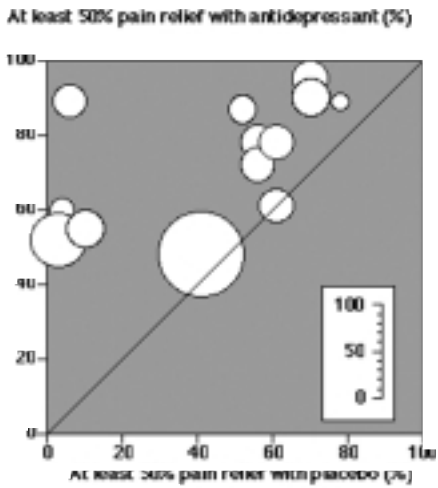


Figura: Almenys un 50% d'alleugeriment del dolor amb antidepressius comparats amb placebo en la neuropatia diabètica

REVISIÓ SISTEMATITZADA I METAANÀLISI

La revisió sistematitzada és una visió "de conjunt" de diferents assaigs sobre el mateix tractament utilitzat per a la mateixa patologia, en la qual l'evidència ha estat sistemàticament identificada, criticada i resumida d'acord amb uns criteris.

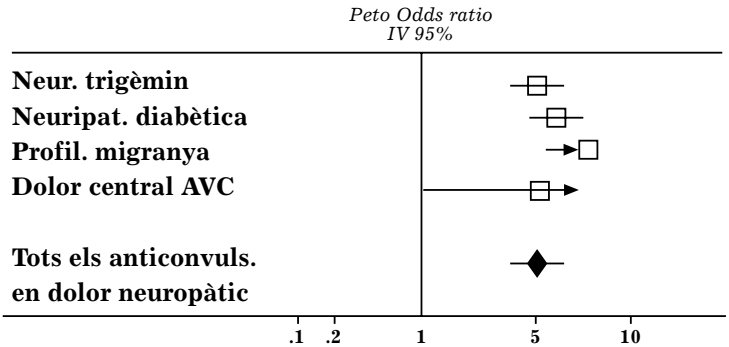
Cal considerar el disseny i la dimensió dels assaigs clínics. Si el que volem en un assaig amb analgèsics són resultats creïbles des de la clínica, no només es necessita significació estadística, sinó que necessitem més de 500 pacients per grup[7].

El problema de les revisions sistematitzades és el biaix. Pot radicar en l'aleatorització, en el doble cec o en la duplicació de la literatura. A més, els estudis estan fets en general amb pocs pacients i amb freqüència són de baixa qualitat [8-9].

La metaanàlisi és una tècnica estadística que permet integrar els resultats de diferents estudis en un i que dóna més pes als resultats dels estudis més grans. Permet obtenir un resultat "resum" anomenat Peto Odds. La dimensió de l'efecte es mesura en valors relatius, el risc relatiu o *Odds Ratio* (OR). La odds es defineix com el quocient entre la probabilitat que un esdeveniment ocorri i la possibilitat que no ocorri. Una OR igual a 1 significa que l'efecte del tractament no és diferent de l'efecte del control. Si la OR és major (o menor) que 1, l'efecte del tractament és major (o menor) que el del control. Cal anar amb compte perquè l'efecte que s'està mesurant pot ser advers (per exemple, dolor) o desitjable (per exemple, alleugeriment del dolor). En una metaanàlisi és bàsic: identificar tots els estudis, valorar la qualitat dels estudis, organitzar els estudis en subgrups i sumar els resultats[10].

Aquest gràfic il·lustra el resultat d'agrupar 4 estudis diferents (les línies horitzontals representen els intervals de confiança corresponents). L'efecte global (rombe) és estadísticament significatiu, indicat perquè es troba a la línia esquerra de la línia vertical (*Odds Ratio* = 1) i no hi entra en contacte.

Anticonvulsivants per al dolor neuropàtic



Cockrane Library Systematic review

ANÀLISI D'ALGUNS TRACTAMENTS DISPONIBLES

Els antidepressius (AD) s'utilitzen en el tractament del dolor neuropàtic. El dolor neuropàtic es caracteritza per la presència de dolor espontani, alodínia, disestèsia, hiperalgèsia, i efecte sumació amb o sense dèficit sensorial (Backonja 1998)[11]. La impressió clínica és que els AD són útils en el dolor neuropàtic crònic[12-17]. Concretament en:

Neuropatia diabètica. En 13 estudis amb AD, milloren 180 de 260 pacients del grup que prenen AD i 73 de 205 pacients del grup placebo. El benefici relatiu és 1,9 (1,6-2,4) i el NNT és 3 (2,4-4)

Neuràlgia postherpètica. En 3 estudis amb AD, milloren 43 de 77 pacients del grup que pren AD i 8 de 68 del grup placebo. El benefici relatiu és 4,8 (2,4-9,4) i el NNT 2,3 (1,7-3,3)

Dolor facial atípic. En dos estudis amb AD, milloren 62 de 88 pacients del grup que pren AD i 30 de 85 del grup placebo. El benefici relatiu és 2 (1,5-2,8) i el NNT 2,8 (2-4,7)

Dolor central. En un estudi amb AD, milloren 10 de 15 pacients del grup que pren AD i 1 de 15 del grup placebo. El benefici relatiu és 10 (1,5-69) i el NNT 1,7 (1,1-3,0)

El NNH basat en 19 estudis és de 3,7 (2,9-5,2) per a efectes adversos menors i de 22 (14-58) per a efectes adversos majors. Els efectes secundaris són menors per als AD selectius (fluoxetina i paroxetina) que per als AD tricíclics (ADT).

Hi ha pocs estudis aleatoritzats sobre l'eficàcia dels Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina (ISRS) en el tractament del dolor crònic. Les dades de què disposem, a més, són conflictives. La incidència d'efectes adversos que limiten el tractament és baixa. Per tant, són necessaris més estudis per a valorar millor l'eficàcia dels ISRS en el dolor crònic.

En una metaanàlisi, els autors estudien l'efecte analgèsic dels AD en el dolor psicogènic i en els trastorns dolorosos somatoformes i conclouen que el tractament amb AD, en comparar-lo amb placebo, redueix el dolor de forma estadísticament significativa. Els comentaris fan referència al fet que només s'han tingut en compte articles en anglès i no s'han inclòs, per tant, alguns estudis rellevants. No s'informa sobre com es van seleccionar aquests estudis per a la seva inclusió o si es va realitzar una valoració qualitativa dels estudis inclosos. Els resultats dels estudis individuals inclosos es presenten com a valors de "p" i la informació és poca.

Recentment s'han publicat almenys tres metaanàlisis sobre l'ús d'antidepressius en la fibromiàlgia,[18-20] encara que només ens donen una idea aproximada ja que aquests assaigs són de mostra petita, els criteris diagnòstics no estan ben definits i tan sols en una revisió es descriu la qualitat i validesa dels estudis combinats. Com a resultat, per a millorar els símptomes d'un pacient amb fibromiàlgia, cal tractar-ne quatre (IC 2,9-6,3) amb antidepressius. Hi ha millora significativa de la fatiga, de la qualitat del son i del dolor, però no millora el dolor dels *Trigger Points* (TP), és a dir, els criteris diagnòstics definits. Si utilitzem el criteri d'11 punts dolorosos per a definir la fibromiàlgia, el tractament més eficaç no canvia el nombre de TP. L'evidència que els antidepressius són útils és moderada. Però no coneixem ni quin és el millor fàrmac, ni la dosi òptima, ni què tractem exactament d'una patologia tan freqüent.

S'ha estudiat el risc de fractura de maluc associat amb l'ús d'ISRS comparat amb l'ús d'ADT en persones ancianes, i s'observa que els ISRS s'associen a un major risc de fractura que els ADT [21]. La *Odds Ratio* ajustada és de 2,4 i 1,8 a 30 i 90 dies per a ISRS, i de 1,5 i 1,1 a 30 i 90 dies per als ADT.

Els resultats són difícils d'interpretar. S'utilitzen "dosis baixes" en el 58% dels pacients tractats amb ADT i en un 11% dels que prenen ISRS. És difícil comparar ambdós grups de pacients, però l'estudi és útil per a valorar el benefici/risc dels AD. El consell que es podria concloure d'aquesta revisió és evitar els ADT en pacients ancians, sempre que sigui possible.

Els fàrmacs **anticonvulsivants** s'utilitzen en el tractament del dolor des de 1960. La impressió clínica és que són útils en el dolor neuropàtic crònic, especialment quan el dolor és lancinant o es manifesta com a cremor[22-24].

En valorar l'eficàcia i els efectes adversos dels anticonvulsivants en el tractament del dolor crònic s'obtenen els següents resultats:

Neuràlgia del trigemin. Combinant tres estudis controlats amb placebo, el NNT és 2,5 (IC 2,0-3,4).

En un sol estudi de gabapentina, controlat amb placebo, en neuràlgia postherpètica, el NNT fou de 3,2 (IC 2,4-5,0).

En neuropatia diabètica, el NNT per a la carbamazepina és 2,3 (IC 1,6-3,8), per a gabapentina és 3,8 (IC 2,4-8,7) i per a fenitoïna és 2,1 (IC 1,5-3,6).

El NNH es calcula, sempre que és possible, combinant els estudis de cada fàrmac i de cada entitat dolorosa.

El NNH per a la carbamazepina és 3,7 (IC 2,4-7,8), per a gabapentina és 2,5 (IC 2,0-3,2) i per a fenitoïna és 3,2 (IC 2,1-6,3). Els NNH per a efectes adversos majors no són estadísticament significatius per a cap fàrmac en comparar-lo amb placebo.

La fenitoïna no és eficaç en la síndrome de colon irritable i la carbamazepina té escassa eficàcia en el dolor postACV.

El clonazepam és eficaç en un estudi de disfunció de l'articulació temporomandibular.

Els revisors conclouen que, si bé els anticonvulsivants s'utilitzen àmpliament en el tractament del dolor crònic, sorprenentment pocs estudis mostren la seva eficàcia analgèsica. No hi ha estudis que comparin diferents anticonvulsivants[24].

Anestèsics locals. Nombrosos estudis demostren que els anestèsics locals, administrats per via sistèmica, són eficaços en el dolor neuropàtic. Una revisió sistematitzada d'anestèsics locals administrats per al tractament del dolor crònic (Kalso, 1998)[25], que inclou 17 estudis i 450 pacients, conclou que la lidocaïna i anàlegs són eficaços en el dolor neuropàtic com la neuràlgia postherpètica, mentre que l'eficàcia en la Síndrome Dolorosa Regional Complexa (SDRC) I i II i en el dolor central és menys clara i requereix més recerca.

S'ha valorat també l'eficàcia de la lidocaïna i anàlegs per via oral (mexiletina) [26-27] en el tractament del dolor neuropàtic, en diferents situacions, i els resultats són els següents:

Trauma nerviós perifèric. Hi ha dos estudis que comparen lidocaïna (ev. de 2 a 5 mg/kg en 45 min.) amb placebo en una sola dosi i demostren més alleugeriment del dolor amb la lidocaïna. Un dels estudis demostra una disminució significativa de l'alodínia. Un altre estudi demostra més alleugeriment del dolor amb mexiletina oral fins a 750 mg/dia que amb placebo.

Neuropatia diabètica: un dels assaigs demostra un alleugeriment del dolor significatiu de fins a 8 dies, amb lidocaïna (endovenosa, 5 mg/kg en 30 min.), en comparar-la amb placebo, i un alleugeriment significatiu de la disestèsia alodínia. Un altre estudi demostra més alleugeriment del dolor amb mexiletina oral fins a 750 mg/dia que amb placebo.

Neuràlgia postherpètica. Un dels assaigs demostra que la lidocaïna (2,4 –6,0 mg/kg, ev. en 1 hora) és superior al placebo de forma significativa, però inferior a la morfina ev.

Disestèsies per trauma de cordó espinal. En comparar mexiletina oral (450 mg/dia) amb placebo, no es demostra una disminució de les disestèsies en el trauma de cordó espinal.

Quant a efectes adversos, no es van detectar arítmies amb la lidocaïna en perfusió. 21 de 134 infusions es van associar amb efectes adversos (cefalea, somnolència, nàusees i parestèsies periorals). Els efectes adversos van ser lleugers en 16 de 85 pacients tractats amb mexiletina.

AINE per via tòpica. Els AINE per via tòpica són eficaços en el control de dolor crònic en patologies reumatològiques, amb un NNT de 3,1 (IC, 2,7-3,8), i a més causen menys efectes adversos gastrointestinals que els AINE per via oral. No hi ha evidència que identifiqui l'AINE tòpic més eficaç [28].

Capsaïcina tòpica. La capsaïcina tòpica alleugereix el dolor associat amb neuropatia diabètica, osteoartritis i psoriasi[29]. El NNT per a alleugerir el dolor és 4,2 (2,9-7,5), 3,3 (2,6–4,8) i 3,9 (2,7–7,4) respectivament. No s'ha recollit informació d'efectes adversos. Queda per establir si la capsaïcina és beneficiosa en la neuràlgia postherpètica i en el dolor postmastectomia. L'evidència actual suggereix que no hi ha benefici.

Cannabis per al tractament del dolor crònic. S'inclouen en una revisió sistematitzada dos assaigs de N=1 en dos pacients amb dolor crònic no maligne i 5 assaigs amb 128 pacients de càncer[30]. Els assaigs no estan ben dissenyats i el nombre de pacients inclosos és escàs. L'eficàcia analgèsica del cannabis és similar a 60 mg de codeïna amb un NNT d'aproximadament 16, xifra poc favorable ja que disposem d'altres analgèsics que tenen un NNT de 2. Presenten a més una elevada incidència d'efectes secundaris i, per tant, els cannabinoides, amb les formulacions actuals, no semblen tenir lloc en l'analgèsia.

Alleugeriment del dolor i infiltracions. Per a valorar l'eficàcia del tractament amb infiltracions en pacients amb **lumbàlgia** de més d'un mes de durada es va realitzar una anàlisi de subgrup (placebo i fàrmac) i de diferents subgrups tenint en compte els diferents llocs d'injecció: l'articulació facetària, l'epidural i la injecció local, així com resultats a curt i llarg termini[31]. La revisió no va demostrar que les tres tècniques siguin eficaces, però tampoc ineficaces. En valorar els resultats positius i els efectes secundaris menors recollits en els estudis, per ara no hi ha justificació per a abandonar aquestes tècniques en pacients amb lumbàlgia. En una altra revisió sistematitzada[32] es va observar

que els corticoides epidurals són eficaços en el tractament a curt termini del dolor lumbar i la ciàtica amb un NNT de 6 (95% IC: 4,12) amb un alleugeriment del dolor superior al 75% als 60 dies. El NNT, per a un alleugeriment del dolor superior al 50% a llarg termini (de 12 setmanes a un any) és 11 (95% IC: 6, 90).

Són necessaris estudis controlats, ben dissenyats (grups comparables en el moment de la inclusió, randomització, anàlisis d'intenció de tractar, presentació de les freqüències dels objectius principals i nombre de pacients adequat) i, a més, centrar l'objectiu en l'alleugeriment del dolor a llarg termini, i no a curt termini.

Neurotomia per radiofreqüència. S'ha avaluat l'eficàcia de la neurotomia per radiofreqüència percutània en l'alleugeriment del dolor en pacients amb dolor crònic en l'articulació zigapofisària[33-34]. L'ús de procediments de radiofreqüència (RF**)** en el SNP per a tractar el dolor espinal és controvertit. Recentment han aparegut estudis aleatoritzats controlats i ha augmentat l'ús d'aquestes tècniques. En una revisió sistematitzada d'assaigs controlats aleatoritzats de procediments de RF per a dolor espinal[35], només sis assaigs complien els criteris d'inclusió, encara que amb heterogeneïtat clínica i tècnica. Tots els estudis, de qualitat elevada o baixa, comuniquen resultats positius. Els autors conclouen que hi ha una evidència moderada que la RF en la denervació facetària lumbar és més efectiva per a la lumbàlgia crònica que el placebo. Existeix evidència limitada de l'eficàcia de la neurotomia per RF, a nivell cervical, en el dolor articular zigapofisari després d'un trauma amb flexió - extensió. Hi ha una evidència limitada que la RF del gangli de l'arrel dorsal sigui més eficaç que el placebo en la cervicobraquiàlgia crònica.

Un assaig recent, prospectiu, aleatoritzat, controlat amb placebo i doble cec per a valorar l'eficàcia de la radiofreqüència en la denervació articular facetària en la lumbàlgia[36], en el qual la variable principal era la discapacitat funcional, valorada per les proves de Roland-Morris i l'Oswestry i la intensitat del dolor valorada per l'escala analògica visual, demostra certa millora a curt termini en la discapacitat funcional a les 4 setmanes, sense efecte a les 12 setmanes i ineficaç en l'alleugeriment del dolor ni a les 4 ni a les 12 setmanes. Sembla prudent que, en ser un tractament no provat i el benefici en magnitud i durada del qual no és clar, els pacients que s'adhereixen a aquest tractament haurien de participar en estudis amplis i dissenyats rigorosament.

Cirurgia. S'ha avaluat l'eficàcia de la intervenció quirúrgica per al tractament de l'espondilosi degenerativa lumbar[37]. El disseny dels estudis no és adequat. O no estan randomitzats, o manca grup control. Tampoc no existeix una valoració dels resultats per una persona independent. Hi ha multitud de biaixos. Molts dels resultats que es publiquen són objectius tècnics i quirúrgics sense escales de valoració clínica. Només en un nombre escàs de pacients se centra l'objectiu en el dolor, la discapacitat o la capacitat de tornar a la feina. Molt freqüentment hi ha una manca d'objectius a llarg termini. No es compara la cirurgia amb un tractament conservador, i tampoc no es compara la fusió instrumentada amb la no instrumentada. Els assaigs clínics són pocs i heterogenis. Les conclusions, per tant, són molt limitades. En comparar amb la història natural el placebo o el tractament conservador, no hi ha per tant evidència sobre l'eficàcia de qualsevol forma de descompressió o fusió per a l'espondilosi degenerativa lumbar.

S'ha avaluat també l'efecte de la intervenció quirúrgica en el tractament de la protrusió discal[38] (27 estudis randomitzats o gairebé randomitzats). Es conclou que la quimionucleòlisi és més eficaç que el placebo. A més, és menys invasiva però menys eficaç que la discectomia quirúrgica. La discectomia quirúrgica en pacients seleccionats, amb ciàtica per protrusió discal, ofereix un alleugeriment més ràpid en la fase aguda que amb el tractament conservador, encara que els resultats a llarg termini no són clars.

Estimulació Elèctrica Transcutània (EET). No hi ha evidència de l'eficàcia en l'ús de l'EET en el tractament de la lumbàlgia crònica[39]. Són necessaris estudis que analitzin la influència de quatre factors importants: el tipus i lloc d'aplicació dels elèctrodes, la durada del tractament i les intensitats i freqüències òptimes.

Com que no existeix un tractament curatiu per a l'artrosi, els principals objectius del tractament són l'alleugeriment del dolor, mantenir o millorar la capacitat funcional i minimitzar la deformitat. En assaigs per a valorar l'eficàcia de l'EET en el tractament de l'artrosi de genoll[40], els autors conclouen que l'EET i l'AL-EET (semblant a l'acupuntura) són eficaços en l'alleugeriment del dolor. Tanmateix, els estudis inclosos són heterogenis, amb importants diferències en el seu disseny. Són necessaris, per tant, estudis més ben dissenyats, amb protocols estandarditzats i amb un nombre adequat de participants per a concloure sobre l'eficàcia de l'EET en l'artrosi de genoll.

Estimulació elèctrica percutània. Hi ha diferents estudis sobre l'eficàcia de l'estimulació percutània amb un únic canal i doble elèctrode[41-43]. Tots els estudis inclosos són sèries de casos, i el 82% són retrospectives. Dels estudis prospectius, pocs defineixen els criteris d'inclusió i exclusió i les dades del seguiment no són clares. En 22 estudis, un dels objectius és un alleugeriment del dolor d'almenys un 50%. En aquests estudis la mitjana de resultats positius és del 59% (IC 15-100 %) de pacients en algun moment del seguiment, si bé probablement aquesta mitjana no fou ben calculada, encara que no s'explica.

Al cap d'un any, catorze estudis recullen una eficàcia mitjana del 62% (15%-100%). Als dos anys, cinc assaigs comuniquen una eficàcia mitjana del 64% (55%-74%). Als cinc anys, tres estudis comuniquen una eficàcia mitjana del 53% (50%-55%). Als deu anys, un estudi comunica una eficàcia del 35%.

Quant als efectes adversos, en 13 estudis hi va haver almenys una complicació en el 42% de pacients (entre 20% i 75%), predominantment problemes amb l'estimulador o els elèctrodes, que es van presentar en un 30% i un 24% respectivament. La infecció fou menys freqüent, en el 5% de pacients en els 20 assaigs que es va comunicar (0%-12%). Moltes de les complicacions foren menors.

Per tant, són necessaris estudis prospectius aleatoritzats per a demostrar l'eficàcia del neuroestimulador quant a alleugeriment del dolor, millora de la discapacitat funcional i de la situació laboral, disminució en l'ús de medicació i l'ús de recursos sanitaris.

En moltes indicacions, l'evidència existent és massa inconsistent com per a extreure'n conclusions. L'evidència més robusta suggereix que la neuroestimulació pot ser eficaç en el tractament de l'angor i en la vasculopatia perifèrica, i en menor grau en la síndrome postlaminectomia.

En un assaig aleatoritzat recent, la neuroestimulació sembla disminuir el dolor i millorar la qualitat de vida en pacients amb SDRC[44], seleccionats amb cura. El comentari és que l'evidència és lleugera. Els estudis són molt heterogenis. L'evidència està basada en una sèrie de casos, els estudis no estan ben identificats i els diferents objectius no són clars. Els suggeriments dels autors per a futurs estudis són els següents: 1) Assaigs controlats aleatoritzats i comparatius. 2) Seguiment de tots els pacients inclosos en l'estudi i mateixos temps des de la implantació. 3) Seguiment per un observador independent. 4) Descripció en el article de les característiques demogràfiques i clíniques rellevants. 5)

Utilització de paràmetres validats? widely used valid and reliable measures; 6) Valoració de diferents objectius, inclosos la lumbàlgia, del dolor irradiat a la cama, la capacitat funcional, l'ús de medicació, la situació laboral, les cures sanitàries i la qualitat de vida.

Opioides administrats per via intratecal. S'han valorat 114 estudis amb informació de més de 2000 pacients[45], amb les dades extretes de sèries de casos o de casos clínics, ja que no es van trobar assaigs aleatoritzats i controlats. El fàrmac més utilitzat fou la morfina, seguida de la combinació de morfina i bupivacaïna. En un total de 53 estudis s'observa que els sistemes d'infusió intratecal són eficaços quant a l'alleugeriment del dolor. Els riscos del tractament inclouen els efectes adversos dels fàrmacs utilitzats (amb una incidència del 3 al 26%) i les complicacions mecàniques de la bomba de perfusió (fins a un 20%). La informació sobre els costos indica que, en comparar amb altres teràpies, la relació cost - eficàcia pot ser bona, però això depèn de les circumstàncies individuals del pacient.

L'evidència, tanmateix, és incompleta. No hi ha estudis randomitzats. Els objectius són variables, la població d'estudi és heterogènia, els tipus de bombes utilitzades són diferents i els fàrmacs també varien fins i tot per al mateix pacient. Tot això fa difícil l'anàlisi global d'eficàcia. Tanmateix, algunes dades disponibles indiquen un efecte positiu en general del tractament i una incidència d'efectes secundaris en aproximadament una quarta part dels pacients, encara que és difícil extreure conclusions més concretes ja que la qualitat de les dades és baixa.

Acupuntura.[46-48] En una revisió sistematitzada s'ha valorat l'eficàcia de l'acupuntura en el tractament del dolor crònic (lumbàlgia, cervicàlgia, artrosi, Raynaud, angina, NPH, cefalees, espondilitis anquilosant, fibromiàlgia i altres patologies). Es van incloure 51 assaigs aleatoritzats i controlats sobre un total de 2423 pacients. La mitjana de la mostra fou de 18 pacients per grup, i la moda 15. Els autors conclouen que l'evidència de l'eficàcia de l'acupuntura en el tractament del dolor crònic és limitada. Els autors recomanen en les futures recerques: 1) Assaigs de major qualitat per a demostrar la seva eficàcia en el tractament del dolor crònic; 2) Assaigs amb més pacients per a valorar que l'acupuntura "real" és més eficaç que l'acupuntura "*sham*"; 3) Examinar les sessions adequades i el procediment òptim; 4) Investigar l'eficàcia de l'acupuntura en el dolor muscular, que és

un tema prometedor; 5) Valorar, en estudis futurs, el grau de malestar dels pacients i si s'és capaç de predir un benefici posterior; 6) Incorporar el nombre de punts estimulats.

Miscel·lània. No hi ha evidència de l'eficàcia de la relaxació en el dolor crònic. El bloqueig simpàtic regional endovenós amb guanetidina no s'ha demostrat eficaç en el dolor crònic. No és eficaç la infiltració amb corticoides per a l'omàlgia. El NNT és 17 (no està demostrat l'IC al 95%). Quant a tractaments psicològics, hi ha una evidència consistent que la teràpia cognitiva conductual millora els objectius en nombrosos problemes de salut mental associats amb dolor crònic [49].

Com a conclusió, manquen evidències en el tractament del dolor crònic. Es disposa de poca informació de la relació cost/benefici en els tractaments del dolor crònic. L'evidència limitada suggereix que les clíniques del dolor disminueixen els costos directes d'assistència en aproximadament 500 euros per pacient i any, cosa que genera un estalvi directe per al sistema sanitari que equival al doble del cost. En altres paraules, es gasten 500 euros però se n'estalvien 1000. Un millor coneixement de les eines de la MBE, l'aprenentatge en la recerca de la informació, la valoració crítica de la seva validesa (aproximació a la veritat) i de la seva utilitat (aplicabilitat clínica) ens ajudarà a extreure'n el missatge clínic, a aplicar els resultats als nostres pacients, i a millorar el disseny dels nostres propis assaigs, una vegada enumerats alguns dels defectes dels ja existents. Aquests assaigs requereixen un nombre elevat de pacients, per la qual cosa són necessaris els estudis multicèntrics nacionals i internacionals amb un protocol comú que ens permetin obtenir una evidència robusta i un consens futur de guies de pràctica clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. AM Elliott et al. The epidemiology of chronic pain in the community. Lancet 1999; 354: 1248-52.2
2. Bassols A, Bosch F, Campillo M, Cañellas M, Baños JE.An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain). Pain 1999; 83(1): 9-16
3. The Evidence-Based Medicine Working Group.Users´guides to the medical literature. Essentials of evidence-based clinical practice. JAMA & Archives Journals.Editado por Guyatt G, Rennie D.
4. Moore RA, McQuay HJ. Bandolier. Disponible en http://www.ebandolier.com.
5. http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/bandolera.html
6. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 1997; 72:95-7.
7. Moore RA, Gavaghan D, Tramèr MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. Pain 1998; 78:209-16.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17:1-12.
9. Jadad AR, Carroll D, Moore A, McQuay H.Developing a database of published reports of randomised clinical trials in pain research. Pain 1996; 66:239-46
10. Edwards J. Moore RA. Smith LA. McQuay HJ. Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? Pain 2001; Mar.91(1-2):189-94
11. Backonja MM, Galer BS. Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. Neurol Clin North Am 1998; 16:775-90
12. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. Pain 1992; 49:205-19.
13. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SF, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. NEJM 1992; 326:1250-1256
14. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996; 68:217-227.
15. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain.J Gen Intern Med.1997;Jun;12(6):384-9.
16. Fishbain DA, CutlerRB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. Psychosomatic Medicine 1998, 60 (4): 503-9
17. Luxenberg JS. ACP Journal Club. Nov-Dec, 1998
18. PG O'Malley et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. Journal of General Internal Medicine 2000 15: 659-666.

19. .LM Arnold et al. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. Psychosomatics 2000 41: 104-113.
20. LA Rossy et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. Annals of Behavioural Medicine 1999 21: 180-191.
21. Liu B, Anderson G, Mitmann N et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. Lancet.1998 351:1303-7
22. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. BMJ 1995; 311:1047-52.
23. Backonja M. Beydoun A. Edwards KR. Schwartz SL. Fonseca V. Hes M. LaMoreaux L. Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus:a randomized controlled trial. JAMA. 1998; 280(21):1831-6
24. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, 4, 2001.
25. Kalso E, Tramèr M R, Moore RA, McQuay HJ. Systemic local anaesthetic type drugs in chronic pain: a qualitative systematic review. Eur J Pain. 1998; 2: 3-14.
26. Tremont-Lukats IW, Teixeira GM, Backonja MM. Systemic lidocaine and oral analogs for neuropathic pain (Cochrane Review).En: The Cochrane Library, Issue 4, 2001.
27. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action.Pain 1999;83:389-400.
28. Moore RA, Carroll D, Wiffen PJ, Tramer M, McQuay HJ A systematic review of topically-applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 1998;316:333-8.
29. McQuay HJ, Moore RA. Chapter 33, Topical Capsaicin. An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, 1998
30. Campbell FA. Tramer MR. Carroll D. Reynolds DJ. Moore RA. McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. BMJ. 323(7303):13-6, 2001 Jul 7.
31. Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM.Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. Spine 1998;18:2128-56.
32. Epidural Injection therapy para la lumbalgia subaguda y crónica benigna. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3, 2001.
33. Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, McDonald GJ, Bogduk N.Percutaneous radio-frequency neurotomy for chronic cervical zygapophyseal-joint pain. N Engl J Med. 1996 Dec 5;335:1721-6.
34. Radio-frequency neurotomy provided lasting relief for chronic cervical joint pain.ACP Journal Club. v126: p.71, May-Jun, 1997.
35. Geurts JW, Van Wijk RM, Stolker RJ, Groen GJ. Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: A systematic review of randomized clinical trials. Reg Anesth Pain Med 2001;26:394-400.

36. Leclaire R, Fortin L, Lambert R, Bergeron IM, Rossignol M. Radiofrecuency facet joint denervation in the treatment of low back pain. A placebo controlled trial to assess efficacy . Spine 2001; 13:1411-1417
37. Gibson, JNA; Waddell, G; Grant, IC. Surgery for degenerative lumbar spondylosis.Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3, 2001.
38. Gibson, JNA; Grant, IC; Waddell, G. Surgery for lumbar disc prolapse. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3, 2001.
39. Milne, S; Welch, V; Brosseau, L; Saginur, M; Shea, B; Tugwell, P; Wells, G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3, 2001.
40. Osiri, M; Welch, V; Brosseau, L; Shea, B; McGowan, J; Tugwell, P; Wells, G. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3, 2001.
41. Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature analysis. Neurosurgery 1995; 37(6): 1088-1095.
42. Tomlinson J et al. Spinal cord stimulation in the management of chronic pain. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research, 1997
43. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. Lancet 1996; 348:1698-701.
44. Kemler MA. Barendse GA. van Kleef M. de Vet HC. Rijks CP. Furnee CA. van den Wildenberg FA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. NEJM. 343(9): 618-24, 2000 Aug 31.
45. Williams J E, Louw G, Towlerton G. Intrathecal pumps for giving opioids in chronic pain: a systematic review. Health Technology Assessment 2000: Vol.4: No.32
46. Haigh C. Review: limited evidence suggests that acupuncture is more effective than no treatment for chronic pain. Evidence-Based Nursing 2001;4:17.
47. Smith LA. Oldman AD. McQuay HJ. Moore RA. Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. Pain. 86(1-2):119-32, 2000 May
48. Moore RA. McQuay HJ. Oldman AD. Smith LE. BMA approves acupuncture. BMA report is wrong. [Letter] BMJ 2000; 321:1220-1
49. Morley S. Eccleston C. Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. Pain. 80(1-2):1-13, 1999 Mar