

Rev Soc Esp Dolor
2011; 18(6): 332-341

Tratamiento farmacológico del dolor abdominal visceral crónico. Evaluación crítica de la evidencia disponible

R. Peláez, S. Fernández y J. L. Aguilar

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Peláez R, Fernández S, Aguilar JL. Tratamiento farmacológico del dolor abdominal visceral crónico. Evaluación crítica de la evidencia disponible. Rev Soc Esp Dolor 2011; 18(6): 332-341.

ABSTRACT

Chronic visceral pain is one of the most common causes of morbidity in the general population. Conventional vision that visceral pain is a variant of somatic pain is based on the simplistic view that a single neurobiological mechanism is the responsible for all types of pain. Neurological mechanisms of pain visceral differ from those involving somatic pain, and therefore findings in studies on somatic pain cannot be extrapolated necessarily to visceral pain. Added to this is the role of structures no neurological in the transduction of visceral, such the urogenital system. This type of pain is addressed in the clinic by multiple specialists with various therapeutic approaches. Sometimes continues trying as a symptom and not a distinct disease entity. Although the frequency of this entity in clinical practice, there is no too many studies focusing on the pharmacological aspects of pain management visceral. In this review has been analyzed those Studies evaluating drugs with a potential effect on visceral sensation; those with based on basic experimental Studies, visceral pain relieving properties those providing data about visceral sensation in healthy volunteers or those concluded clinical efficacy data.

Financiación: Ninguna
Conflicto de intereses: No existen

Recibido: 01-08-11.
Aceptado: 15-10-11.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Abdominal visceral pain. Pharmacological treatment.

RESUMEN

El dolor visceral crónico es una de las causas más comunes de morbilidad en la población general. La visión convencional de que el dolor visceral es una variante del dolor somático está basada en la visión simplista de que un solo mecanismo neurobiológico es el responsable de todos los tipos de dolor. Los mecanismos neurológicos del dolor visceral difieren de aquellos que implican al dolor somático, y por lo tanto los hallazgos en los estudios sobre dolor somático no se pueden extrapolar necesariamente al dolor visceral. A esto se añade el papel que juegan las estructuras no neurológicas en la transducción del dolor visceral, como puede ser el urotelio. Este tipo de dolor es abordado en la clínica por múltiples especialistas con diversos enfoques terapéuticos y en no pocas ocasiones se sigue tratando como sólo un síntoma y no como una entidad nosológica distinta. A pesar de la frecuencia de esta entidad en la práctica clínica, no hay demasiados estudios centrados en el aspecto farmacológico del manejo del dolor visceral. En esta revisión se han analizado aquellos estudios que evalúan fármacos con un potencial efecto sobre la sensibilidad visceral, aquellos con propiedades analgésicas viscerales basados en estudios experimentales básicos, aquellos que ofrezcan datos acerca de la sensibilidad visceral en voluntarios sanos o aquellos que concluyan datos sobre la eficacia clínica.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Dolor abdominal visceral. Tratamiento farmacológico.

INTRODUCCIÓN

El dolor visceral crónico es una de las causas más comunes de morbilidad en la población general. Aunque los diversos tipos de dolor tienen mucho en común, los mecanismos neurobiológicos del dolor visceral no son idénticos a los mecanismos del dolor somático o neuropático (1). La visión convencional de que el dolor visceral es una variante del dolor somático está basada en la visión simplista de que un solo mecanismo neurobiológico es el responsable de todos los tipos de dolor. El dolor visceral posee varias características diferenciadoras (2):

—No todas las vísceras provocan dolor visceral. Las vísceras sólidas como el pulmón, hígado o riñón no provocan dolor.

—No siempre se asocia al daño visceral (la quemadura o el corte de la víscera no causa dolor; la distensión o la isquemia sí).

—Tiende a ser difuso y pobremente localizado dada la ausencia de vías sensoriales específicas para el dolor visceral y la baja proporción de vías aferentes primarias viscerales comparada con las vías de origen somático.

—Provoca dolor referido en otras áreas corporales. La excesiva convergencia de las aferencias con neuronas de segundo orden que reciben información de otras vísceras o de estructuras somáticas hace que el diagnóstico sea difícil.

—Se acompaña de reflejos autonómicos y motores.

—A pesar de que los mecanismos precisos del dolor visceral difieren entre los distintos órganos o sistemas parece que hay varios principios comunes aplicables a cualquiera (3):

- Los mecanismos neurológicos del dolor visceral difieren de aquellos que implican al dolor somático, y por lo tanto los hallazgos en los estudios sobre dolor somático no se pueden extrapolar necesariamente al dolor visceral. El sistema nervioso entérico puede mostrar signos de disfunción dando síntomas relativos a la función motora intestinal. Nuevos conceptos en neurogastroenterología implican la disfunción a diversos niveles del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso entérico (SNE) como causas subyacentes de los síntomas de los cuadros funcionales gastrointestinales (4). El SNE es un “minicerebro” que maneja la información necesaria para gestionar los patrones de comportamiento intestinal, y la parte entérica del sistema nervioso autónomo organiza la coordina-

ción y actividad del sistema efector para adaptarse a los diferentes estados de la digestión. Las neuronas del SNE configuran un sistema nervioso independiente con mecanismos eficaces para la integración y transmisión de la información con aquellas del SNC tanto a nivel medular como cerebral.

- La percepción y el proceso psicológico del dolor visceral también son distintos a los del dolor somático. Uno de los hallazgos relevantes que pueden explicar algunas diferencias es el papel que juegan estructuras no neurológicas en la transducción del dolor visceral.

- La resonancia magnética funcional (RMNf) y la tomografía por emisión de positrones (PET) están siendo de utilidad en el estudio del procesamiento de la información dolorosa a nivel de centros cerebrales superiores. Los resultados de los estudios de imagen sugieren que la sensación/información somática se representa en la corteza somatosensorial primaria. Sin embargo, la sensación somática visceral está principalmente representada en la corteza somatosensorial secundaria. Las diferencias en el proceso en estas dos regiones podrían contribuir a la escasa capacidad del individuo para localizar el dolor visceral frente al dolor somático. Al margen de estas diferencias, las imágenes de la RMNf y PET muestran una representación tanto del dolor visceral como del somático en las regiones límbicas y paralímbicas del córtex, áreas relacionadas con el componente emocional y cognitivo del dolor (5). Por otro lado hay estudios que apoyan la hipótesis de que la hipersensibilidad visceral justifica una mayor vivencia de la actividad gastrointestinal, postulándose el beneficio de aquellos fármacos que reduzcan la sensibilización tanto periférica como central (3).

Este tipo de dolor es abordado en la clínica por múltiples especialistas con diversos enfoques terapéuticos. A pesar de esto en ocasiones se sigue tratando el dolor visceral como sólo un síntoma y no como una entidad nosológica. A pesar de su frecuencia en la práctica clínica, no hay demasiados estudios centrados en el aspecto farmacológico del manejo del dolor visceral.

En este artículo hemos revisado las publicaciones encontradas en Pubmed, durante el periodo 1999-2009, introduciendo las palabras clave *abdominal visceral pain and pharmacological treatment*. Se han seleccionado revisiones, metaanálisis, guías y estudios randomizados. Se han descartado editoriales, cartas al director o casos clínicos. Se han seleccionado aquellos estudios que evalúan fármacos con un potencial efecto sobre la sensibilidad visceral y opciones farmacológicas que:

—Posean propiedades analgésicas viscerales tal y como se ha demostrado en estudios experimentales básicos.

—Ofrezcan datos acerca de la sensibilidad visceral en voluntarios sanos.

—Concluyan datos sobre la eficacia clínica.

DOLOR VISCERAL ABDOMINAL CRÓNICO. GENERALIDADES

Desde el punto de vista del abordaje farmacológico es necesario diferenciar el dolor visceral con causa diagnosticada (sea oncológico o benigno) del dolor visceral funcional.

En el paciente oncológico el dolor visceral puede formar parte del dolor maligno como paradigma del dolor mixto. La compresión, distensión o estiramiento de vísceras huecas y cápsulas de vísceras sólidas a nivel torácico, abdominal o pélvico secundarios a la infiltración del proceso canceroso primario o metastático permite la activación de los nociceptores. Según algunos expertos (6) el tratamiento del cualquier dolor visceral no funcional siguen las pautas de tratamiento del dolor somático, a pesar de los diferentes mecanismos neurobiológicos del dolor visceral frente al somático. Siguiendo la escalera/ascensor analgésico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se consigue mejoría en la mayoría de los pacientes. Sin embargo hay un porcentaje de pacientes refractarios que requieren opioides para el control del dolor (7), si bien el uso de los agonistas μ puede verse limitado por sus efectos secundarios gastrointestinales. Los agonistas opioides aumentan el umbral doloroso e inhiben la percepción del dolor tanto somático como visceral, fundamentalmente a través de su acción sobre los receptores opioides μ y κ . El efecto antinociceptivo al actuar sobre los receptores μ y δ se debe a la hiperpolarización neuronal, mientras que sobre los receptores κ se debe a la modulación de la conductancia intracelular iónica. Dentro de los opioides mayores la metadona, dado su efecto antagonista NMDA, podría ser una alternativa ante la presencia de hipersensibilidad en varios cuadros de dolor visceral (8).

El tratamiento se ajusta al ascensor analgésico de la OMS añadiendo los coadyuvantes:

—Anticonvulsivantes y antidepressivos tricíclicos (ATD) para manejo de componente neuropático si estuviera presente.

—Análogos de la somatostatina (octeotride): Si bien hay estudios en los que no se objetiva el beneficio analgésico del octeotride (9), son considerados beneficiosos en los cuadros obstructivos de colon al disminuir las secreciones gástricas. Hay modelos animales que defienden su efecto antinociceptivo por su acción a nivel central y no como modulador periférico de la información

nociceptiva visceral (10). Otros autores defienden este mismo modo de acción en dolor visceral en humanos ya que el efecto analgésico del octeotride se ha visto tras su administración intratecal sin afectar el tono o la complianza colónica. De hecho el efecto de la somatostatina sobre células corticales y la presencia de células inmunopositivas a la somatostatina en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) se ha documentado en varios estudios.

DOLOR VISCERAL ABDOMINAL CRÓNICO NO FUNCIONAL “BENIGNO”

Uno de los modelos de estudio del dolor visceral benigno no funcional es el asociado a la pancreatitis crónica (PC), síntoma que de forma constante o recurrente está presente en el 80 al 90% de los casos. En aquellos casos que requieren opioides mayores para el control del dolor nos podemos plantear si existe uno de elección. Son varios los artículos que apoyan el uso de la oxicodona en el modelo del dolor visceral refractario secundario a la PC (11). Algunos modelos animales han postulado cierto protagonismo de los receptores opioides κ en la etiología del dolor visceral. Su presencia en los nervios sensitivos periféricos intestinales y el asta dorsal medular sugieren su papel en la función mediadora del dolor visceral. Nielsen y cols. (12) demostraron una unión preferente de la oxicodona a los receptores $\kappa 2b$, sugiriendo un perfil distinto al de la morfina cuando se evalúa en modelos de dolor neuropático en ratas. Staahl y cols. (13) determinaron en voluntarios sanos mayor eficacia de la oxicodona frente a la morfina ante un estímulo mecánico y térmico tras someterles a un modelo de dolor experimental multimodal. Sin embargo no se pudo determinar la participación del receptor κ en humanos. Siguiendo esta línea de trabajo, hay estudios que postulan la superioridad de los agonistas κ frente a otros opioides en el modelo de dolor asociado a la PC en humano. Se compararon placebo con dosis equipotentes de morfina y de oxicodona en pacientes afectados de PC tras la reproducción de un modelo de dolor experimental multimodal. Concluyeron que la oxicodona es un analgésico más potente que la morfina para los test de dolor inducido somático y visceral. Plantean dos teorías: el mayor efecto de la oxicodona explicada por la mayor afinidad hacia el receptor opioide κ y la regulación central al alza de los receptores opioides κ en el sistema nervioso central (SNC) que el dolor visceral crónico puede inducir. De hecho, otros estudios del mismo grupo defienden un perfil analgésico distinto entre los opioides (14), dato de potencial valor terapéutico en casos de dolor gastrointestinal inten-

so o refractario a otros opioides. No obstante los modelos experimentales proporcionan un ambiente controlado que no son siempre representativos de las circunstancias clínicas reales. Por otro lado el bajo número de participantes y el conflicto de intereses hacen que estas conclusiones se pongan en duda. Coincidimos con otros autores en la ausencia de un consenso acerca de la mayor afinidad de la oxiconona sobre el receptor κ ni de su superioridad terapéutica frente a otros opioides (15), fármacos que en algunas ocasiones son insuficientes dada la compleja patogénesis del dolor en la pancreatitis crónica. A este respecto hay cada vez más estudios que apoyan el uso de medicación que permite la modulación de la hiperexcitabilidad central en el dolor secundario a la PC. Son varios los estudios que defienden el componente neurogénico del dolor de la PC dado los cambios neuroplásticos similares a aquellos que acontecen en el dolor neuropático (16). Desde el punto de vista clínico, el dolor espontáneo o postprandial puede reflejar el dolor independiente y dependiente a estímulos visto también en el dolor neuropático. Desde el punto de vista bioquímico e histopatológico los cambios tisulares en la PC simulan a los observados tras lesiones nerviosas. Todo esto permite involucrar en el tratamiento del dolor pancreático las medidas habituales en el manejo del dolor neuropático. En cualquier caso la eficacia real de los fármacos efectivos contra el dolor neuropático deberían evaluarse de forma controlada en pacientes afectados de dolor pancreático (17).

DOLOR VISCERAL ABDOMINAL CRÓNICO FUNCIONAL

Generalidades

Los trastornos motores considerados funcionales a nivel del tubo digestivo se pueden agrupar en cuatro tipos: la dispepsia no ulcerosa o funcional (FD), el dolor retroesternal no cardíaco, la discinesia biliar y el síndrome de intestino irritable (IBS). El dolor abdominal inespecífico es muy común. El IBS puede afectar entre el 10 y el 20% de la población. A pesar de la elevada prevalencia el manejo sintomático de estos cuadros es deficiente debido en parte al desconocimiento de su fisiopatología (18). En un estudio de cohortes Van den Heuvel-Janssen y cols. analizan el manejo y evolución de pacientes con dolor abdominal inespecífico de 5,2 años de duración media con tratamiento farmacológico según marcan las guías en el dolor abdominal crónico inespecífico (Tabla I) (19). Tras un seguimiento de 18 meses concluyen que el 48,3% refieren mejoría de su clínica (el 58,6% en el caso de la dispepsia funcional y

el 43,2% en el caso del IBS). Sin embargo esta mejoría no es significativa o claramente satisfactoria. Por otro lado todos los pacientes muestran puntuaciones de ansiedad o depresión por encima de la normalidad, siendo los pacientes con dispepsia funcional los que menores puntuaciones obtuvieron comparados con IBS. Los autores concluyen que el curso clínico tiende a ser poco favorable a pesar de las opciones terapéuticas existentes.

Síndrome de colon irritable

El síndrome de colon irritable es una constelación de síntomas gastrointestinales como dolor, diarrea, estreñimiento o distensión justificados por una motilidad alterada del intestino tanto delgado como grueso. Se han postulado varios mecanismos fisiopatológicos sin llegar a definir su etiología. Por otro lado más del 80% de estos pacientes presentan alguna patología psiquiátrica, si bien no se puede hablar de un cuadro predominante. Si focalizamos el síntoma dolor parece que en el IBS está más asociado a la movilidad irregular del intestino delgado que en sanos o en afectados de patología inflamatoria del colon. El dato común es que el estrés altera tanto la motilidad del intestino delgado como el grueso (más del 50% refieren un episodio estresante antes de la instauración de los síntomas). Muestran una respuesta exagerada del colon a la infusión del factor liberador de corticotropina (una hormona de estrés), neostigmina o colecistokinina. La hiperrespuesta a estas sustancias endógenas parece apoyar la evidencia de la sensibilidad anormal del colon a los neurotransmisores y hormonas. También es conocida la interacción SNC-intestino que participa en la modulación de la secreción, motilidad, flujo sanguíneo e inmunidad del tracto gastrointestinal (TGI). El dolor crónico que sufren estos pacientes podría deberse tanto a mecanismos periféricos como centrales (20), lo que ha propiciado un cambio en las dianas terapéuticas a lo largo del tiempo. En esta revisión se evalúan 28 estudios acerca del tratamiento farmacológico del IBS. Los autores inciden en dos aspectos: que el efecto placebo en estos pacientes llega a superar el 40-50%, y que alguno de los fármacos pautados para aliviar otros síntomas del IBS (estreñimiento o diarrea), puede provocar dolor y dificultar así su manejo.

Laxantes

—Osmóticos (magnesio, lactulosa): pueden empeorar la distensión y el dolor. Procinéticos: pueden provocar dolor.

TABLA I. RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

<i>Tratamiento</i>	<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Beneficio Efectos secundarios</i>	<i>Observaciones</i>
<i>Espasmolíticos</i>			
1. Mebeverina	Baja	Beneficio global	
2. Citrato Alverina	Muy baja	Beneficio relativo	
3. Dicyclomina	Muy baja	Beneficio relativo	
<i>Suplementos de fibra</i>			
1. Ispaghula huso	Alta	Beneficio global	Útil en diarrea
2. Loperamida	Alta	Beneficio global	Menos eficaz en dolor
<i>ADT</i>			
1. Desimipramina	Moderada	Beneficio relativo	Ineficaz (análisis intención de tratar)
2. Amitriptilina	Baja	Beneficio relativo	Mal tolerado (a dosis plenas)
3. Nortriptilina	Baja	Beneficio relativo	Mal tolerado (a dosis plenas)
<i>ISRS</i>			
1. Paroxetina	Alta	Beneficio global	Mejor tolerados
2. Fluoxetina	Alta	Beneficio global	No beneficios (síntomas específicos del IBS)
<i>Agonistas 5-HT4</i>			
1. Tegaserod	Alta	Beneficio global	Procinético NNT = 14 en IBS-E
<i>Antagonista 5-HT3</i>			
1. Alosetrón	Alta	Beneficio relativo Colitis isquémica	Antidiarreico NNT = 7 en IBS-D

ADT: Antidepresivo Tricíclico. ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de la Serotonina. IBS: Síndrome de Colon Irritable. IBS-E/D: Síndrome de Colon Irritable estreñimiento/diarrea.

—Fibra sintética: es la mejor tolerada, aunque en ocasiones causan distensión.

—Semillas de plantado, Ispaghula huso (Plantaben®): no mejoran el dolor.

Antidiarreicos

La loperamida es un análogo opioide agonista de los receptores presinápticos inhibitorios del sistema nervioso entérico (SNE). Disminuye la peristalsis y la secreción (reduciendo la diarrea), pero no modifica el dolor abdominal ni la distensión en humanos. Hay estudios en animales en los que parece que posee propiedades analgésicos viscerales pero aun queda por determinar su real beneficio analgésico.

Antiespasmódicos

La eficacia de los espasmolíticos para la reducción del dolor se ha analizado en un metaanálisis (21). Los

autores determinan que el NNT de espasmolíticos de uso habitual en el Reino Unido (mebeverina o hioscina) para la obtención de una mejoría global es de 5,5, y el NNT para alivio del dolor fue del 8,3. No existen datos de un beneficio consistente de los antagonistas opioides o los bloqueantes de los canales del calcio

Antidepresivos tricíclicos

Los ADT son analgésicos de primera línea en el dolor neuropático con una NNT entre 2,3 y 3,6. Pueden alterar la percepción del dolor independientemente del efecto antidepresivo o ansiolítico. Son varios los estudios aleatorizados que han mostrado que bajas dosis de ADT pueden mejorar la clínica del dolor abdominal funcional (sobre todo a aquellos con diarrea predominante) así como los síntomas globales llegando a una NNT de 5,2. Sin embargo incluso a dosis bajas los efectos deletéreos pueden aparecer con un NNH de 2,2. Morgan y cols. (22) demostraron mediante RMNf una mayor activación de la corteza cingulada anterior, la ín-

sula derecha y corteza prefrontal derecha durante la distensión dolorosa rectal en pacientes afectos de IBS. Demostraron que la amitriptilina reduce de forma significativa la activación cerebral global durante el dolor rectal en el grupo sometido a un ambiente estresante frente a aquellos sometidos al mismo estímulo doloroso en un ambiente relajante. No se observó una disminución de la sensibilidad rectal o disminución de la activación cerebral de otras áreas sensitivas. Ante estos resultados los autores postulan que:

—La respuesta al dolor y al estrés se coordinan en el locus coeruleus, amígdala y el hipotálamo para condicionar la respuesta metabólica, autonómica y emocional al mismo.

—Los ADT reducen la actividad neuronal espontánea del locus coeruleus, asociándose a una reducción de la transmisión desde este a sus dianas pudiendo esperar una reducción del dolor.

—Los ADT reducen la liberación de noradrenalina en el cortex prefrontal, lo que podría explicar la menor activación cerebral en esta zona durante el estrés. Dada la relación del componente psicosocial y estados afectivos patológicos y la clínica de IBS (23) se postula que los ADT pueden ser un arma más si bien se desconoce el mecanismo íntimo de actuación.

—En el caso de los ISRS hay cuatro estudios randomizados que estudian su efecto sobre el IBS, hallando beneficio en la percepción de su situación clínica global, pero sin beneficio sobre el dolor.

Fármacos relacionados con la serotonina

La serotonina participa en la modulación de la motilidad, reflejos, secreción, absorción y sensibilidad intestinal interaccionando con una gran variedad de interneuronas motoras intrínsecas (tanto excitatorias como inhibitorias) localizadas en el plexo mientérico. El 95% del aporte de serotonina se encuentra en la mucosa gastrointestinal, y los receptores serotoninérgicos subtipos 3 y 4 (R-5HT₃ y R-5HT₄) forman parte del sistema sensorial intestinal participando en la transmisión del dolor, así como en la sensación de hinchazón, náuseas o vómitos. Además, la estimulación del R-5HT₄ (que puede afectar el umbral doloroso del tracto gastrointestinal) condiciona la liberación de sustancia P y CGRP (neurotransmisores de la regulación de la motilidad intestinal), y los R-5HT₃ también se han objetivado a nivel espinal y en nervios vagales. Una de las explicaciones plausibles acerca del beneficio de los fármacos que modulan la serotonina es su participación en la neurotransmisión a nivel del SNE. En los pacientes con IBS-diarrea predominante la concentración de serotonina

plasmática está aumentada y está disminuida en el IBS-estreñimiento predominante. Estos hallazgos justifican el uso de antagonistas de los R-5HT (para reducir el dolor y la diarrea) y de sus agonistas (para reducir el dolor y el estreñimiento).

—Antagonistas R-5HT₃ (alosetrón): si bien se indica para reducir el tránsito intestinal y la sensibilidad visceral hay estudios que afirman tiene una eficacia similar al placebo (NNT de 7 frente a placebo para reducción del dolor, disconfort y mejoría de la frecuencia intestinal). Ha sido recientemente reprobado por la FDA tras ser retirado del mercado por la notificación de tres muertes debidas a colitis isquémica (20). La eficacia del alosetrón para mujeres con IBS-diarrea predominante sugiere que estos síntomas podrían reflejar una hiperliberación, hiperactividad o deficiencia en el transporte de la serotonina hacia el interior celular, lo que permite su acúmulo a nivel sináptico, magnificando su acción (18). Sin embargo, según los datos disponibles debería replantearse su eficacia clínica.

—Agonistas parcial R-5HT₄ (tegaserod): está disponible en Estados Unidos, (no en Europa) para el manejo de mujeres con IBS asociado a dolor y estreñimiento, sin llegar a establecerse la eficacia en los varones, ni a largo plazo. Dosis entre 2 y 6 mg cada 12 horas durante 12 semanas demostraron ser superiores al placebo en el control del dolor abdominal y la situación global (al acelerar el vaciado gástrico y el tránsito en el intestino delgado y grueso). Layer y cols. (24), en estudio multicéntrico aleatorio, en 881 pacientes IBS-estreñimiento predominante compararon 4 mg o 12 mg de tegaserod frente a placebo. Concluyeron que ambas dosis de tegaserod fueron significativas y modestamente más eficaces que el placebo en el segundo y tercer mes de tratamiento, demorándose el inicio de acción una semana. Fue generalmente bien tolerado salvo por la presencia de diarrea transitoria. Sin embargo hay siete estudios randomizados de alta calidad que comparan tegaserod con placebo. Según sus conclusiones se estima una NNT = 14 a dosis de 6 mg/12h y NNT = 20 para dosis de 12 mg/12h para mejorar el número de deposiciones pero sin encontrar alivio del dolor (18). Por otro lado hay descritos casos de colitis isquémica con una incidencia de uno por cada setecientos pacientes tratados.

Gabapentina

La hipersensibilidad visceral y la mayor percepción de la motilidad intestinal se postulan como mecanismos que justifican los desórdenes funcionales. Dos tercios de los pacientes afectos de IBS muestran un aumento

de la sensibilidad al dolor durante la estimulación dolorosa intestinal. Este menor umbral sensitivo en el IBS podría justificarse por:

—Sensibilización de los mecanorreceptores/nociceptores intramurales a un estímulo interpretado por el SNC como información nociceptiva. Si bien el umbral doloroso a una distensión del recto (en el IBS) o gástrica (en la dispepsia funcional) es menor que en voluntarios sanos, hay una limitada evidencia de la existencia de sensibilización central a la distensión del intestino grueso.

—Sensibilización sináptica a los neurotransmisores en la médula espinal o transducción sensorial periférica alterada.

—Procesamiento anormal de la información sensorial en áreas supramedulares. Los cambios plásticos en el proceso cortical de la información nociceptiva han sido identificados en pacientes con trastornos funcionales gastrointestinales. Los cambios se han ubicado en la corteza cingular anterior junto con otras áreas típicamente asociadas a las respuestas afectivas del dolor. Dado que los cambios corticales de la pancreatitis crónica son más pronunciados se concluye que el mecanismo del dolor visceral orgánico es probablemente diferente al dolor visceral funcional (16).

—Combinación de todas las anteriores.

—Si del 6 al 17% de los casos se inician después de un episodio de gastroenteritis, ¿por qué no hablar de un cuadro de hiperalgesia tras un episodio inflamatorio? La gabapentina ha demostrado atenuar la sensibilización central para el manejo de la hiperalgesia (25). En este estudio, Lee y cols. (26) se plantean el papel de la gabapentina frente a placebo en la mejora de la función sensitiva y motora de pacientes afectados de IBS-diarrea predominante. La gabapentina reduce la sensibilidad y mejora la complianza rectal ante una distensión experimental. Sin embargo su aplicabilidad clínica queda pendiente de más estudios.

Octeotride

La somatostatina (SST) es una hormona con un amplio rango de actividad en el tracto gastrointestinal (TGI): inhibe el motilidad intestinal (estómago, intestino delgado y grueso), la función endocrina y exocrina (páncreas) así como la absorción de iones y nutrientes. Estos efectos son mediados por cinco receptores (R-SST) cuya expresión es variable. En las patologías inflamatorias del colon se ha detectado una expresión al alza de los R-SST sugiriendo su relación con la percepción visceral. A nivel del GRD, asta dorsal medular y cerebral, (en áreas relacionadas con la percepción vis-

ceral: amígdala, córtex, hipotálamo e hipocampo) se expresan los cinco tipos de R-SST.

El octeotride es un análogo de la SST con propiedades viscerosensoriales en modelos animales y una alta afinidad por los R-SST₂ y R-SST₅. En un modelo animal de dolor visceral el octeotride intratecal demostró su efecto antinociceptivo sobre neuronas en GRD (presencia de células inmunopositivas a la SST a este nivel), asta dorsal medular y cortical, frente a la administración intravenosa que fue ineficaz para atenuar el efecto doloroso de la distensión colorrectal (27). Una de las razones que dan los autores es la distinta concentración del octeotride en los compartimentos periférico y central tras la administración intravenosa.

En voluntarios sanos y en pacientes con IBS tiene diferentes efectos. La SST epidural en humanos sanos reduce la percepción no dolorosa a la distensión gastrointestinal y aumenta el umbral a la primera sensación de distensión sin afectar el tono o complianza colónica. En pacientes afectados de IBS aumenta el umbral de discomfort y dolor durante la distensión colónica y rectal. En pacientes con IBS el octeotride demostró poseer un efecto analgésico con un aumento del umbral de dolor rectal y del dolor agudo tras su administración intravenosa o subcutánea puntual (28). Basado en estos datos, los autores se plantearon un estudio aleatorizado doble ciego para determinar el efecto analgésico del octeotride en el IBS sin estreñimiento (ya que el octeotride disminuye la diarrea secretora). Tras un tratamiento con 20 mg de octeotride (Sandostatín®) intramuscular (no es factible otra vía de administración) durante ocho semanas se objetivó una disminución en la sensación no dolorosa tras la distensión rectal. A las dosis utilizadas no se objetivaron ni efecto analgésico visceral ni diferencias en el dolor o discomfort. Las posibles explicaciones que dan los autores para explicar este hallazgo son: número de participantes insuficiente, dosis infraterapéuticas, baja penetración en el SNC, taquifilaxia, desensibilización o/y internalización de los R-SST.

Finalmente se puede concluir que el efecto analgésico de la SST y sus análogos (mediado por mecanismos centrales) tanto en humanos como en animales se ha demostrado tras su administración espinal. Sin embargo aún no hay estudios randomizados que confirmen su beneficio clínico real.

Agonistas opioides

El estreñimiento es el efecto adverso más prevalente de los opioides dificultando el control del dolor y pudiendo exacerbar uno de los síntomas predominantes en el IBS. Se planteó el uso de agonistas opioide κ perifé-

ricos (asimadoline) para aumentar el umbral nociceptivo visceral minimizando los efectos colaterales gastrointestinales. Algunos autores consideran su utilidad como controvertida (29), y otros han desestimado su aplicación clínica para el alivio del dolor abdominal funcional (30).

Dispepsia funcional

La dispepsia funcional (FD) es junto al IBS uno de los cuadros funcionales crónicos más frecuentes. La carencia del conocimiento acerca de su fisiopatología hace que los tratamientos sean empíricos y no exista tratamiento curativo. Si bien tanto los agonistas como los antagonistas de los R-SST son capaces de disminuir la sensibilidad visceral, no son de utilidad en la dispepsia funcional.

Como dato anecdótico comentar el efecto analgésico objetivado por Bortolotti y cols. (31) a la ingesta de cápsulas de polvo de pimiento rojo (con un contenido de un 98% de capsaicina o 0,7 mg de capsaicina por gramo de polvo de pimiento rojo). Una primera fase de sensibilización (con exarcebación inicial de su clínica habitual) se sigue de una desensibilización y mejoría del dolor epigástrico tras cinco semanas de tratamiento comparado con placebo (iniciando la mejoría a partir de la tercera semana de tratamiento). Disminuye en un 60% respecto a los valores basales la intensidad de los síntomas (sobre todo el dolor epigástrico, la náusea y la sensación de plenitud) de forma estadísticamente significativa. Los autores postulan un efecto de la capsaicina sobre las fibras C de la mucosa esofágica y gástrica. El 80% de las fibras C son nociceptores polimodales activadas por estímulos térmicos, mecánicos o químicos. La capsaicina se une al receptor vaniloide (VR1) del nociceptor, cambia la permeabilidad al calcio de la neurona aferente sensitiva, se despolariza, libera neuropéptidos (sustancia P, CGRP) e impide su despolarización y la nueva liberación de neuropéptidos, siendo el nociceptor incapaz de responder a un estímulo doloroso. Además la capsaicina se considera procinética y antisecretora, razones que justificarían la mejora de la clínica de la dispepsia funcional. El uso de alimentos con alto contenido en capsaicina se ha demostrado seguro en otras culturas. No sólo no inducen a daño agudo o crónico de la mucosa gastroduodenal, sino que parece juegan un papel protector en la mucosa gástrica. Una de las limitaciones es la exarcebación inicial de los síntomas. Este problema podría resolverse por el uso del resiniferatoxina (Resiniferatoxina[®]). Es un análogo de la capsaicina que mantiene la capacidad de desensibilizar las fibras C sin provocar la liberación de sustancia P.

Sin embargo, todavía no hay datos al respecto que avancen su uso clínico.

NUEVAS PERSPECTIVAS

El fármaco ideal está aún por descubrir: eficaz, de rápido inicio de acción y prolongada duración, libre de efectos colaterales, sin asociarse a tolerancia, hiperalgesia o adicción, con nulas o mínimas interacciones con otros fármacos o metabolitos, y fácil de administrar. Avances en el diseño de fármacos ofrecen algunas alternativas cuya eficacia clínica queda aun por determinar (32).

—El tapentadol (Nucynta[®]) es nuevo fármaco aprobado por la Food and Drugs Administration (<http://www.fda.gov>) en 2008 para el manejo de dolor intenso. Posee una acción dual agonista μ e inhibidor de la recaptación de la noradrenalina. Al contrario que el tramadol su efecto no depende de su metabolismo y ambos efectos se llevan a cabo desde el compuesto inicial. En un estudio randomizado se compararon tapentadol vs. placebo vs. morfina para cirugía odontológica. Tapentadol (100 y 200 mg) presentó un perfil de efectos secundarios más favorable que la morfina (60 mg) con un similar efecto analgésico. Presentó una mayor tolerancia gastrointestinal con menor incidencia de náuseas, vómitos y estreñimiento, si bien está pendiente de la aprobación de su formulación de liberación retardada y para el dolor crónico.

—Entre los nuevos antagonistas de los receptores μ periféricos (alvimopan, metilnaltrexona) aprobados por la FDA en 2008 la metilnaltrexona se presenta como una opción para atenuar el estreñimiento asociado a opioides. Al no atravesar la barrera hematoencefálica podría impactar positivamente sobre el manejo analgésico, minimizando uno de los efectos colaterales más limitantes. Sin embargo las indicaciones aprobadas son escasas, y uno de sus efectos colaterales más habituales es el dolor abdominal (Tabla II). Una opción planteada como beneficiosa en el manejo multidimensional del dolor crónico, se desestima por falta de indicación y potencial exarcebación de la clínica de base, pudiendo en cualquier caso abrir nuevas esperanzas al diseño de otros fármacos.

CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico del dolor visceral sigue siendo un reto. Las herramientas de estudio disponibles a menudo no nos permiten la identificación de la causa o de los mecanismos fisiopatológicos responsa-

TABLA II. (Traducida de <http://www.fda.gov>)

	<i>Alvimopan</i>	<i>Metilnaltrexona</i>
<i>Nombre comercial</i>	Entereg®	Relistor®
<i>Objetivo</i>	Reducción del tiempo de recuperación de la función gastrointestinal <i>versus</i> placebo	Estreñimiento pertinaz inducido por opioides en pacientes con enfermedad terminal en tratamiento paliativo (esperanza de vida 1 - 6 meses)
<i>Efectos colaterales</i>	Hipocalcemia Anemia Dispepsia, flatulencia Retención urinaria Cardiopatía isquémica si uso más de 12 meses Náuseas (12%)	Dolor abdominal (29%) Flatulencia (13%) Mareos (7%) Diarrea (6%)
<i>Efecto analgésico</i>	No determinado	Puede provocar dolor abdominal
<i>Contraindicaciones</i>	Si toma de opioides durante al menos siete días antes de la cirugía Si toma de opioides al menos tres dosis dentro de la semana de la cirugía	Obstrucción intestinal mecánica o abdomen agudo quirúrgico Se desconoce si el uso repetido es eficaz, afecta la analgesia o causa otros efectos adversos
<i>Posología</i>	Un comprimido cada 12 horas vía oral Menos de 7 días	De 38 y 61 kg: 8 mg/ 48 h De 62 y 114 kg. 12 mg /48h Para el resto: 0,15 mg/kg. A días alternos durante 2 semanas Máximo 1 dosis cada 24 horas
<i>Uso</i>	Uso hospitalario tras cirugía resectiva de colon	

bles del dolor. A pesar de los diferentes mecanismos neurobiológicos del dolor visceral frente al somático se siguen las pautas de tratamiento del dolor somático. Por otro lado la hipersensibilidad visceral se está considerando como parte de una etiopatogenia multifactorial del dolor visceral crónico, por lo que la restauración de una sensibilidad normal podría ser un objetivo muy atractivo del manejo farmacológico.

CORRESPONDENCIA:

R. Peláez
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital Son Llátzer
Ctra. de Manacor km 4, 07198
Palma de Mallorca
e-mail: rpelaez@hsl.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerveró F, Laird JM. Understanding the Signaling and Transmission of Visceral Nociceptive Events. *J Neurobiol* 2004;6:45-54.
2. Shaiova L. Difficult Pain Síndromes: Bone Pain, Visceral Pain, and Neuropathic Pain. *The Cancer Journal* 2006;12:330-40.
3. Cerveró F, Laird JM. Visceral Pain. *Lancet* 1999;353:2145-8.
4. Word JD. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2007;13:1313-2.
5. Rapps N, van Oudenhove L, Enck P, Aziz Q. Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients. *J Psychosom Res* 2008;64:599-604.
6. Drewes AM. *Pain Europe* 2008.
7. Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, et al. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: An experimental pain study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007;42:383-90.
8. Hewitt DJ. The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 2000;16(2 Suppl.):S73-9.
9. Uhl W, Büchler MW, Malfertheiner P, Begler HG, Adler

- G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:97-104.
10. Su X, Burton MB, Gebhart GF. Effects of octeotride on responses to colorectal distensión in the rat. *Gut* 2001;48:676-82
 11. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Current Medical Research and Opinión* 2008;24:175-92.
 12. Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S, Saini KS, Edwards SR, Smith MT. Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: Radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 2007;132(3):289-300.
 13. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006;123:28-36.
 14. Arendt-Nielsen L, Olesen AE, Staahl C, Menzaghi F, Kell S, Wong GY, et al. Analgesic efficacy of peripheral kappa-opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain. *Anesthesiology*. 2009 Sep;111:616-24.
 15. Olkkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new 'old' drug. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009;22(4):459-62.
 16. Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, Le Pera D, Valeriani M, Arendt-Nielsen L, et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007;132:1546-56.
 17. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmstrøm ML, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008;57:1616-27.
 18. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-98;
 19. Van den Heuvel-Janssen HA, Borghouts JA, Muris JW, Koes BW, Bouter LM, Knottnerus JA. Chronic non-specific abdominal complainst in general practice: a prospective study on management, patient health status and course of complaints. *BMC Family Practice* 2006;7:12.
 20. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Review article: drugs interfering with visceral sensivity for the treatment of functional gastrointestinal disorders- the clinical evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21: 633-51.
 21. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 10;(8):CD003460.
 22. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitryptiline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005;54:601-7.
 23. Mayer EA, Bradesi S, Chang L, Spiegel BMR, Bueller JA, Naliboff BD. Functional gastrointestinal disorders: from animal models to drug development. *Gut* 2008;57:384-404.
 24. Layer P, Keller J, Mueller-Lissner S, Ruegg P, Loeffler H. Tegaserod: long-term treatment for irritable bowel syndrome patients with constipation in primary care. *Di-gestion* 2005;71:238-44.
 25. Gottrup H, Juhl G, Kristensen AD, Lai R, Chizh BA, Brown J, et al. Chronic oral gabapentin reduces elements of central sensitization in human experimental hyperalgesia. *Anesthesiology*. 2004;101:1400-8.
 26. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Gabapentin reduces rectal mechanosensitivity and increases rectal compliance in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:981-8.
 27. Su X, Burton MB, Gebhart GF. Effects of octeotride on responses to colorectal distension in the rat. *Gut* 2001;48:676-82.
 28. Klooker TK, Kuiken SD, Lei A, Boeckxstaens GE. Effect of long-term treatment with octeotride on rectal sensitivity in patients with non-constipated irritable bowel syndrome *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26: 605-15.
 29. Delgado-Aros S, Heather JC, Camilleri M, Szarka LA, Weber FT, Jacob J, et al. Effects of a μ -opioid agonist, asimadoline, on satiation and GI motor and sensory functions in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284: G558-G566.
 30. Szarka LA, Camilleri M, Burton D, Fox JC, McKinzie S, Stanislav T, et al. Efficacy of On-Demand Asimadoline, a Peripheral κ -Opioid Agonist, in Females with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1268-75.
 31. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. Red pepper and functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2002; 346:947-8
 32. Heitz JW, Witkowski TA, Viscusi ER. New and emerging analgesics and analgesic technologies for acute pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(5): 608-17.