TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

Diciembre de 2011 · No. 53

VALORACIÓN DEL DOLOR Y SU CONTROL EN PACIENTES CON HEMOFILIA

Randall R. Riley
Michelle Witkop
Edward Hellman
Stacie Akins
Indiana Hematology and Thrombosis
Indianapolis, IN , Estados Unidos

FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

Este documento fue originalmente publicado por Blackwell Publishing en *Haemophilia* 2011;17(6):839-845.
Se reimprime con su autorización.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, en www.wfh.org. Puede solicitar copias adicionales a la FMH a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel. : (514) 875-7944
Fax : (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org

La intención de la serie *El Tratamiento de la Hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y el manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina, y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regimenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y las opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo, o de su personal.

Monografías sobre el tratamiento de la hemofilia
Editor de la serie:
Dr. Johnny Mahlangu

Haemophilia

Haemophilia (2011), **17**, 839-845 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02567.x

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Valoración del dolor y su control en pacientes con hemofilia

R. R. RILEY, M. WITKOP, E. HELLMAN and S. AKINS

Indiana Hematology and Thrombosis, Indianapolis, IN, Estados Unidos

Introducción

La lesión articular debida a hemorragias intraarticulares en el paciente con hemofilia genera un dolor agudo que generalmente recibe tratamiento con analgésicos suaves, reposo, hielo, compresión y elevación. En casos de dolor más intenso podría ser necesario administrar opioides para proporcionar un alivio adecuado a fin de restablecer la función de la articulación. Muchos pacientes con hemofilia presentan más de un tipo de dolor, además del dolor articular [1]. Actualmente, existe un conjunto limitado tanto de directrices específicas para el control del dolor en pacientes con hemofilia, como de información sobre su impacto en la salud en general, la actividad física y la calidad de vida en niños [2] y adultos [3] con hemofilia. Las directrices actuales enfatizan un enfoque de equipo para el tratamiento de los pacientes, pero se requieren directrices específicas y bien establecidas para el tratamiento adecuado del dolor episódico y crónico en la población con hemofilia [4, 5].

El propósito de este estudio es destacar la prevalencia y el impacto del dolor en pacientes con hemofilia y ofrecer una fuente experta de opciones de tratamiento. Nuestro objetivo es proponer un rumbo estratégico para el control del dolor a lo largo de los diversos estadios de la lesión artropática en el paciente con hemofilia, como parte de un programa de tratamiento integral de la hemofilia. Este análisis también sirve como llamado a la acción a fin de uniformizar los enfoques para el tratamiento del dolor en pacientes con hemofilia.

Correspondencia: Dr Randall R. Riley, Indiana Hematology and Thrombosis, 8402 Harcourt Rd, Suite 500, Indianapolis, IN, 46260, Estados Unidos.
Tel.: +1 (317) 871-0000; fax: +1 (317) 829-7783;
Correo-e: rriley@IHTC.org

Aceptado después de revisado, 7 de abril de 2011

Materiales y métodos

Se revisó la literatura en busca de artículos publicados entre 1990 y 2010 acerca de la hemofilia y los efectos del daño articular en la aparición de dolor agudo y crónico. Se consultó la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), y se revisaron las listas de referencia de los artículos identificados para obtener más información y fuentes originales. Los términos buscados fueron hemofilia, dolor, comorbilidades, tratamiento y control farmacológico.

Impacto del dolor en pacientes con hemofilia

Luego de años de repetidas lesiones en una articulación y exposición a los efectos inflamatorios y oxidantes de la hemoglobina aparece una compleja artropatía hemofílica. Los efectos iniciales son dolor agudo, inflamación y disminución del rango de moción [6]. El recrudecimiento de la lesión genera inflamación progresiva de la sinovial, destrucción progresiva del cartílago y erosión ósea que desembocará en sinovitis crónica en caso de no mitigarse estos procesos [6]. Los síntomas concomitantes de dolor crónico persistente, rigidez articular, y disminución del rango de moción y de la función articular están relacionados con sinovitis crónica y artropatía avanzada [6].

Dolor, discapacidad y disminución en la calidad de vida son los efectos de largo plazo que agobian al paciente con artropatía hemofílica. En una encuesta entre 71 pacientes con hemofilia severa (media de edad de 43 años) y un promedio de cuatro articulaciones adoloridas, sus actividades de la vida cotidiana estaban limitadas en un 89%, su estado de ánimo estaba negativamente afectado en un 85%, y el 50% de los pacientes informó de dolor persistente no controlado. Otra encuesta entre 78 pacientes adultos (de entre 18 y 70 años de edad) con hemofilia severa reveló que dos tercios de ellos padecían de más de una articulación dolorosa, siendo el tobillo el sitio de dolor más común.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

El dolor era un factor importante de sus limitaciones funcionales [7].

Los pacientes con hemofilia y artropatía hemofílica experimentan considerablemente más discapacidad y morbilidad que la población en general [8, 9]. Un estudio realizado en Italia con 52 pacientes (de entre 15 y 64 años de edad) con hemofilia severa e inhibidores encontró que el 81% estaba discapacitado y el 27% padecía sinovitis crónica [10]. Las valoraciones de la calidad de vida identificaron dolor en 71% de los pacientes y dolor extremo en 4% de ellos. Los puntajes para función física, dolor corporal y rol físico fueron inferiores a los de la población en general [10]. Entre 1 066 pacientes (mediana de edad de 36 años) con hemofilia moderada encuestados en Holanda, 73% informó haber padecido una hemorragia articular en el año precedente, 43% presentaba deterioro articular, 27% estaba discapacitado y 15% reportó dolor crónico [11].

Una encuesta realizada en el Reino Unido entre 68 pacientes (media de edad de 41 años) con hemofilia severa A ó B determinó que un dolor más frecuente se correlacionaba con pensamientos negativos sobre el dolor (e. g.: enojo, miedo, conductas proclives al aislamiento y anticipación de catástrofes) con un incremento en la preocupación por tomar medicamentos para el dolor [1]. Por último, una valoración de 209 varones con hemofilia A ó B llegó a la conclusión de que la intensidad del dolor era el factor que más incidía sobre la calidad de vida física, y que los pensamientos negativos sobre el dolor afectaban la calidad de vida mental [3]. Por ende, el dolor y los efectos relacionados con este son componentes comunes en las vidas de las personas con hemofilia.

Valoración y control del dolor

El aumento en el uso del tratamiento profiláctico entre pacientes con hemofilia ha reducido la carga general del dolor agudo y crónico. No obstante, el reconocimiento y la intervención precoces a fin de reducir la hipertrofia en las placas de crecimiento (epifisiarias) en pacientes pediátricos sigue siendo indispensable para reducir los efectos a largo plazo de las hemorragias recurrentes. En el paciente adulto, los episodios hemorrágicos que en la niñez recibieron tratamiento adecuado pueden dar lugar a mejoras en las áreas de desempeño laboral, productividad, movilidad, calidad de vida y elementos psicosociales [2].

Estudios sobre los efectos del dolor en pacientes con hemofilia han llegado a la conclusión de que el control adecuado del dolor, incluyendo intervenciones a fin de incrementar la aceptación del dolor y reducir los pensamientos negativos sobre el mismo, mejorará la calidad de vida. El uso más frecuente de analgésicos puede reducir las limitaciones funcionales causadas por el dolor articular crónico [3, 7, 12].

Capacitación y directrices específicas sobre el uso de analgésicos son indispensables para un buen tratamiento de los pacientes con dolor crónico. Las recomendaciones vigentes para el uso adecuado de opioides a menudo reciben atención limitada en detrimento del paciente. Un conjunto considerable de información para el tratamiento y seguimiento de pacientes que necesitan un mejor control del dolor mediante opioides se encuentra ampliamente disponible. No obstante, se requiere una cantidad de tiempo y esfuerzo igualmente considerables para cumplir con los planteamientos de un buen control del dolor, satisfacer requisitos reglamentarios y hacer esfuerzos razonables para evitar el uso indebido de los fármacos, el cual genera preocupaciones de salud pública.

Valoración del dolor

Al estudiar el tratamiento del dolor crónico relacionado con la hemartropatía, las directrices y precauciones de la literatura general sobre el dolor son particularmente relevantes para la población con hemofilia. Antes que nada debiera estar la observancia de las precauciones universales establecidas para el control del dolor (cuadro 1) [13].

Un método de control integral debería incluir a todos los miembros del equipo de atención de la salud, entre ellos hematólogo, cirujano ortopédico, fisioterapeuta, enfermera(o), psicólogo, consejero y farmacéutico [5]. La capacitación y el uso de directrices consistentes y comunicación abierta son indispensables para optimizar los resultados del tratamiento. Un componente clave del control del dolor es el establecimiento de metas específicas para cada paciente. No obstante, un estudio reciente con 1 004 niños y 2 383 adultos en 20 centros de tratamiento de la hemofilia europeos descubrió que la mayoría de los centros no sigue un método de tratamiento integral [14]. Rara vez se consulta a especialistas en dolor y 25% de los pacientes controlan

Cuadro 1. Precauciones universales para el control del dolor [13].

1. Hacer un diagnóstico diferencial adecuado.
2. Valoración psicológica, incluyendo riesgo de trastornos adictivos.
3. Consentimiento fundamentado.
4. Acuerdo de tratamiento.
5. Valoración del grado de dolor y funciones antes y después de la intervención.
6. Prueba pertinente de terapia con opioide ± fármaco auxiliar.
7. Revaloración del puntaje de dolor y grado de las funciones.
8. Valoración periódica de las 'cuatro As' de la medicina del dolor: analgesia (alivio del dolor), actividades de la vida diaria (funcionamiento psicosocial), efectos adversos y comportamiento aberrante debido a los fármacos.
9. Evaluación periódica del diagnóstico de dolor y factores de comorbilidad, incluyendo trastornos adictivos.
10. Documentación.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

su dolor por sí mismos. Las prácticas de control del dolor eran sumamente variables, lo que destaca la necesidad de directrices basadas en pruebas.

Cuando se valora el dolor en pacientes con hemofilia es importante documentar a lo largo de todo el tratamiento el tipo, la ubicación, intensidad, frecuencia y duración del dolor, así como los factores que lo agravan o lo alivian, a fin de orientar la terapia [5]. Un aspecto cuya valoración resulta indispensable es el rango de moción articular, el cual puede verse afectado negativamente por el dolor específico de la sinovitis y la artropatía articular. La valoración del dolor es un componente esencial de la atención adecuada y el cuadro 2 presenta ejemplos de algunos instrumentos más usados en casos de pacientes con hemofilia [15–19].

Control no farmacológico

Más del 80% de la población mundial usa algún tipo de medicinas complementarias o alternas (MCA). Se calcula que el costo de las MCA en el sistema de salud de Estados Unidos fue de 34 millones de dólares en 2009, y que 38.1 millones de adultos estadounidenses usaron MCA por lo menos una vez [20]. Las MCA pueden usarse junto con la terapia convencional o al margen de ésta.

La terapia no farmacológica para el control del dolor en pacientes con hemofilia ha sido un pilar fundamental del tratamiento conservador (cuadro 3) [21–27]. Un método es conocido por las siglas RICE que en inglés son las iniciales de las palabras reposo, hielo, compresión y elevación (cuadro 4) [28]. Sin embargo, es difícil, si no es que imposible, respaldar remedios herbolarios debido a la escasez de información científica válida que apoye su uso en Estados Unidos. Además, las cuestiones relacionadas con la calidad de los productos y/o la veracidad de las afirmaciones publicitarias no están sujetas al escrutinio o a las rigurosas pruebas y normas de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés).

Cuadro 2. Ejemplos de instrumentos usados para la valoración del dolor en el paciente con hemofilia.

Instrumento	Propósito
Cuestionario de adaptación al dolor de la hemofilia [15]	Mide la frecuencia del dolor, su intensidad y las estrategias para afrontarlo.
Puntaje de calificación de la salud de las articulaciones en la hemofilia [16]	Valora la salud articular a lo largo del tiempo, incluyendo inflamación, atrofia muscular, fortaleza y rango de moción de la articulación, crepitación, alineación axial, dolor articular y andar.
Cuestionario sobre estrategias para afrontar el dolor [17]	Mide estrategias cognitivas y conductuales relacionadas con estrategias para afrontar el dolor.
Puntaje de la Sociedad de la Rodilla [18]	Califica el dolor, la estabilidad y el rango de moción de la rodilla, así como un puntaje funcional que valora la capacidad del paciente para caminar y subir escaleras.
Índice de las universidades McMaster y del Oeste de Ontario [19]	Valora a pacientes con osteoartritis de cadera o rodilla mediante el uso de 24 parámetros que incluyen el dolor.

Cuadro 3. Intervenciones no farmacológicas para el control del dolor en pacientes con artropatía hemofílica.

Intervención	Descripción
Acupuntura	Medicina tradicional asiática. El tratamiento se aplica con agujas en lugares específicos a lo largo de vías relacionadas con sistemas fisiológicos y órganos internos específicos [21].
Biorretroalimentación	Usa una señal sensorial en proporción a un proceso biológico (e. g.: respiración) para proporcionar retroalimentación. La meta es la autorrelajación conforme sea necesario para minimizar la tensión y el malestar.
Terapia cognitivo-conductual	Aborda la manera en la que los pensamientos influyen en los sentimientos y el comportamiento y cómo el cambio de pensamientos puede mejorar el estado de ánimo. Requiere la participación activa del paciente para replantear pensamientos, desaprender patrones emocionales y conductuales, y modificar y reconfigurar creencias y expectativas.
Distracción	Las técnicas incluyen lectura de libros o revistas, conversación con amigos, ver películas, juegos de mesa o en la computadora u otra actividad que distraiga la atención del dolor.
Ejercicio o programa de acondicionamiento	La actividad física y los deportes mejoran la calidad de vida y el acondicionamiento físico, incrementando la fuerza y reduciendo el riesgo de atrofia hemofílica [22].
Visualización guiada	Usa imágenes, sonidos o una combinación de sentidos para imaginar un estado diferente al que existe en realidad [23].
Herbolaria	La herbolaria no está regulada por la FDA; por ende, existe la posibilidad de etiquetado incorrecto. La potencia de los productos a menudo varía [24]. Muchas plantas, entre ellas la matricaria, el ajo, el jengibre, el ginkgo o el gingseng, pueden incrementar el riesgo de hemorragia.
Hidroterapia	Útil para articulaciones y músculos doloridos o rígidos luego de una hemartrosis aguda, hemorragia muscular, artropatía y sinovitis crónicas, y después de largos periodos de reposo en cama [22].
Hipnosis	Consiste en una completa relajación física y mental para minimizar el estrés mediante la creación de un estado alterado de conciencia caracterizado por una profunda relajación [25].
Terapia integral	Incorpora terapias farmacológicas y no farmacológicas tradicionales, así como terapias no tradicionales (i. e.: biorretroalimentación) al control estructurado del dolor para satisfacer necesidades individuales [26].
Fisioterapia	Sus objetivos son mayor fortaleza muscular, reducción del estrés en articulaciones y menor riesgo de daño articular [22].
Masaje terapéutico	Manipulación del cuerpo para normalizar los tejidos blandos. Incrementa la circulación sanguínea, reduce la tensión o flacidez muscular, mejora la recuperación de los tejidos, incrementa la facilidad y eficacia de los movimientos y ayuda a la relajación.
Neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS por sus siglas en inglés)	Se aplica un impulso eléctrico de baja intensidad para estimular nervios periféricos, lo cual inhibe la transmisión de la información del dolor a lo largo de los nervios y puede provocar la liberación de endorfinas [27].

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

Cuadro 4. Componentes de la terapia RICE para el control del dolor [28].

Reposo
- Descansar el área afectada.
- Evitar actividades que impliquen cargar peso.
- Usar entablillados y muletas en caso necesario.

Hielo
- Produce:
  - Vasoconstricción superficial que disminuye el dolor y el índice metabólico.
  - Anestesia local mediante una reducción en el índice de conducción de los nervios sensoriales.
  - Cambio en la circulación local.
- Aplicar hielo durante no más de 20 minutos cada vez, de cuatro a ocho veces por día.
- Usar hielo machacado, una compresa helada o bolsas de guisantes o maíz congelados.

Compresión
- Previene o disminuye la inflamación.
- Usar una cubierta elástica o un vendaje de compresión (no colocar demasiado apretado).
- El área envuelta no debe doler o pulsar a causa del vendaje.

Elevación
- Elevar la extremidad con la mayor frecuencia posible.
- Elevar la lesión por encima del nivel del corazón con almohadas, etc.
- Reduce la inflamación.

Tratamientos farmacológicos para el dolor

Los pacientes con hemofilia utilizan una amplia gama de tratamientos farmacológicos que obtienen con y sin receta médica. Estas terapias pueden formar parte de un programa de atención progresiva por etapas que va de anestésicos tópicos, a analgésicos suaves, hasta opioides, aunque no se cuenta con directrices o protocolos basados en pruebas que establezcan un tratamiento por etapas para el dolor en casos de hemofilia. Algunos pacientes con hemofilia pueden mostrarse reticentes a usar analgésicos. En un estudio, únicamente 36% de los pacientes con hemofilia que presentaban dolor tomaba analgésicos [7]. Los autores llegaron a la conclusión de que fomentar el tratamiento con analgésicos entre pacientes con hemofilia podría reducir el efecto del dolor en las limitaciones funcionales. Como parte de un programa de atención integral, el estímulo y la orientación de un proveedor de atención médica de confianza podrían tener un profundo impacto en la disposición de los pacientes para utilizar la terapia farmacológica de manera más decidida y por ende mejorar la función y la calidad de vida en general.

En la encuesta realizada en el Reino Unido citada anteriormente [1], más de un tercio de los 68 pacientes con hemofilia severa expresaron preocupación respecto a volverse dependientes de analgésicos vendidos con receta y, en menor grado, respecto al uso de drogas ilícitas y al daño hepático causado por los fármacos. El estudio también encontró que el uso de analgésicos estaba relacionado con la frecuencia del dolor [1]. Es evidente que se requiere una mejor instrucción a través de los centros de hemofilia sobre los riesgos en comparación con las ventajas de los medicamentos a fin de superar las barreras para el control adecuado del dolor, las cuales se fundan principalmente en conceptos erróneos de pacientes y proveedores de atención médica.

Las etapas iniciales del control del dolor incluyen el uso de analgésicos de venta sin receta médica, tales como acetaminofén, ibuprofeno, o antiinflamatorios no esteroides (AINES). Una encuesta entre centros de tratamiento de hemofilia europeos determinó que el dolor agudo y crónico se controlaba principalmente con acetaminofén o AINES [14].

Acetaminofén

No se han realizado estudios clínicos aleatorios de pacientes con hemofilia que toman acetaminofén. A pesar de décadas de uso como analgésico, este fármaco debe utilizarse con cuidado. El acetaminofén es la causa más común de insuficiencia hepática aguda en Estados Unidos, y casi la mitad de los casos se debe a una sobredosis accidental [29]. El riesgo de hepatotoxicidad se incrementa con el consumo crónico de bebidas alcohólicas, desnutrición e interacción farmacológica con inductores del citocromo (CIP) P450. Una dosis de acetaminofén de 4 g diarios^{-1} durante 14 días se relacionó con un incremento considerable de las concentraciones de transaminasa hepática de hasta tres veces el límite superior normal en más de 30% de 145 sujetos de estudio saludables [30].

Analgésicos: AINES e inhibidores de la COX-2

Un proceso racional para la selección de un analgésico utiliza un enfoque por etapas (cuadro 5) [4]. A pesar de su extenso uso, los AINES están relacionados con riesgo de complicaciones gastrointestinales (GI), entre ellas úlceras, hemorragias y perforaciones [31–36]. La mortalidad por hemorragias y perforaciones del tracto GI superior se ha incrementado durante la última década entre las personas que toman AINES o aspirina, en comparación con la población en general [37]. Los AINES con una semivida larga o con fórmulas de acción prolongada representan un mayor riesgo de

Cuadro 5. Método por pasos en el uso de analgésicos para el control del dolor en pacientes con hemofilia [4].

Paso	Medicamento	Dosis y administración
1	Acetaminofén o AINE	Acetaminofén: Dosis de hasta 650^{-1} y 3 250 mg por dia^{-1}
2	Inhibidor de COX-2	Celecoxib: 100–200 mg una o dos veces al día
3	Acetaminofén + codeína o Acetaminofén + tramadol	10–20 mg hasta seis veces al día o 50–100 mg de tres a cuatro veces al día
4	Morfina o equivalente	Fórmula de liberación prolongada: 20 mg dos veces al día; permitiendo una dosis de rescate de acción inmediata de 10 mg, cuatro veces al día. Incrementar la dosis de acción prolongada si la dosis de acción inmediata se usa >4 veces al día

AINE: fármaco anti-inflamatorio no esteroide; COX-2: ciclo-oxigenasa-2.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

hemorragia o perforación del tracto GI superior [32]. Debido al riesgo de hemorragias, los pacientes con hemofilia no deberían usar AINES y medicamentos con ácido acetilsalicílico durante episodios hemorrágicos [5]. Nuevas preparaciones de AINES transdérmicos podrían permitir un mejor alivio del dolor en articulaciones subcutáneas como la rodilla y el tobillo, con menores efectos secundarios sistémicos, aunque no hay estudios disponibles en la población con hemofilia.

Los inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) tienen un menor riesgo de complicaciones GI que los AINES tradicionales [32, 36, 38] y pueden usarse con precaución durante episodios hemorrágicos [5]. Los inhibidores de la COX-2 también están relacionados con menores tasas de hospitalización y úlcera péptica perforada que los AINES [39]. No obstante, la ausencia de efectos nocivos de los inhibidores de la COX-2 en el tracto GI es contrarrestada por un riesgo considerablemente mayor de enfermedades cardiovasculares (ECV) como infarto al miocardio, derrame cerebral, insuficiencia cardiaca e hipertensión [40]. El riesgo es mayor en personas con historial de ECV o factores de riesgo para ECV. El celecoxib es el único inhibidor de la COX-2 actualmente disponible en Estados Unidos. Además, tanto los AINES como los inhibidores de la COX-2 están relacionados con un incremento en el riesgo de insuficiencia renal aguada dentro de los primeros 30 días de la terapia [41].

Solamente unos cuantos estudios han investigado el uso de AINES o inhibidores de la COX-2 para el control del dolor en pacientes con hemofilia. Se realizó un estudio de control de casos multicéntrico a fin de determinar la tasa de hemorragias del tracto GI superior en pacientes con hemofilia [42]. Cuarenta y dos de los 2 285 pacientes sujetos a seguimiento durante una media de 17.4 meses presentaron un episodio hemorrágico del tracto GI. El riesgo de hemorragia con el primer mes de uso se incrementó considerablemente en el caso de los AINES tradicionales, pero no en el caso de los inhibidores de la COX-2. Además, estudios clínicos con inhibidores de COX-2 que no están disponibles en Estados Unidos han demostrado que estos agentes tienen un efecto que permite reducir las dosis de factor, alivian la sinovitis crónica y el dolor, y controlan la hemorragia articular [43–45]. Por ende, los inhibidores de la COX-2 parecen ofrecer una mayor seguridad para el tracto GI en comparación con los AINES tradicionales en pacientes con hemofilia.

Cuadro 6. Dosis de morfina equivalentes para algunos opioides (todas las dosis, excepto la de fentanilo, se basan en comparaciones orales con morfina por vía intravenosa) [4].

Opioides administrados por vía oral	Dosis equianalgésica aproximada en comparación con 10 mg de morfina por vía intravenosa
Morfina	30 mg
Codeína	200 mg
Fentanilo transdérmico	12.5 mcg h^{-1}
Hidrocodona	30 mg
Hidromorfona	7.5 mg
Metadona	4 mg
Oxicodona	20 mg
Oximorfona	10 mg

Opioides

No se ha informado de datos médicos a fin de orientar el uso de opioides para el control del dolor en pacientes con hemofilia. En su lugar, esta orientación puede tomarse de las recomendaciones de las organizaciones profesionales para el control del dolor y la hemofilia y de la experiencia anecdótica [5, 46, 47]. Si bien recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia en 2005 desaconsejan el uso de opioides entre la población con hemofilia [5], las directrices expertas vigentes alientan una evaluación del riesgo caso por caso a fin de determinar si la terapia con opioides pudiera ser útil para aliviar el dolor y preservar la función [47]. Al adquirir experiencia respecto a los mecanismos del dolor y la farmacología de los medicamentos para el dolor, y al mantenerse actualizados sobre valoración del riesgo y requisitos reglamentarios, los proveedores de atención médica pueden ayudar a diseñar y preservar estrategias ideales para el control del dolor teniendo como principal prioridad los intereses de los pacientes.

Los opioides son eficaces para el alivio del dolor de corto plazo y del dolor crónico no relacionado con cáncer [46, 47]. Su eficacia a largo plazo (≥6 meses) depende del opioide del que se trate [46]. Según una directriz basada en pruebas de aplicaciones par el dolor de largo plazo, el fentanilo transdérmico y la morfina de liberación prolongada demuestran eficacia moderada (nivel II-2: pruebas de estudios de cohorte bien diseñados o de estudios analíticos de control de casos), la oxicodona demuestra eficacia limitada (nivel II-3: pruebas obtenidas de series cronológicas múltiples con la intervención y sin ella), y la hidrocodona y la metadona tienen una eficacia indeterminada (nivel III: opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia médica, estudios descriptivos, informes de casos o informes de comités de expertos).

Por lo general, los opioides se recetan usando como referencia la dosis equivalente de morfina (cuadro 6) [4]. Las dosis equianalgésicas deben usarse con precaución ya que la posibilidad de tolerancia cruzada incompleta en un paciente podría de hecho reducir la necesidad de una estricta conversión del medicamento cuando se hace la transición a otros opioides. Las directrices expertas recomiendan una reducción de 25–50% en la dosis equianalgésica durante la rotación de opioides, especialmente cuando se hace la

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

transición a metadona [47]. Es importante señalar que la conversión equianalgésica es una ciencia incompleta, y que en general siempre deben vigilarse en los pacientes las diferencias en el metabolismo de los fármacos y la tolerancia a los opioides, así como sus efectos secundarios.

La metadona es un potente y económico analgésico opioide; sin embargo tiene una semivida larga (de hasta 150 horas), se metaboliza ampliamente y se acumula en el cuerpo con dosis repetidas [48]. La metadona es metabolizada principalmente por el CIP3A4 y de manera secundaria por los CIP2D6, CIP1A2, CIP1B2 y CIP2B6 [48]. El jugo de toronja u otros medicamentos de uso común pueden incrementar las concentraciones séricas de metadona al inhibir el metabolismo por vía intestinal del CIP3A4. Algunos de los fármacos que pueden incrementar las concentraciones de metadona son fluconazol, ciprofloxacina, diazepam, fluoxetina, paroxetina y sertralina. Fármacos como la rifampina que son inductores del CIP3A4 pueden disminuir las concentraciones de metadona [48]. La metadona está relacionada con un pequeño pero importante incremento en la prolongación del intervalo QT que podría provocar una taquicardia ventricular polimorfa en entorchado potencialmente mortal [47].

Un pequeño porcentaje de pacientes con dolor crónico está expuesto al riesgo de adicción a los opioides [49]. El personal de los centros de tratamiento de hemofilia debería estar consciente de este riesgo y establecer un enfoque proactivo de reconocimiento y tratamiento que incluya referencia precoz para asesoría sobre adicciones en casos de pacientes que se consideren expuestos a dicho riesgo [5].

Intervenciones quirúrgicas

Los pacientes que continúan presentando hemorragias articulares a pesar del tratamiento por lo general desarrollan dolor crónico sin remisión para el cual podría requerirse una intervención quirúrgica. Puede realizarse una sinovectomía a fin de controlar episodios hemorrágicos recurrentes en pacientes con sinovitis crónica, la cual también permite una rápida recuperación de la función. La extirpación de la sinovial hipertrofiada puede disminuir el dolor causado por hemorragias recurrentes [6]. Los pacientes con enfermedad articular avanzada (i. e.: espacio articular drásticamente reducido, disminución del rango de moción y dolor) tienen menos posibilidades de beneficiarse de una sinovectomía que los pacientes con enfermedad moderada.

Si no lograra aliviarse el dolor de la artropática hemofílica con procedimientos quirúrgicos menos invasores, el reemplazo total de rodilla o de cadera constituye un enfoque a largo plazo. La artroplastía total de rodilla o de cadera produce un aumento de por lo menos el doble en los puntajes para dolor articular, rango de moción, función de la rodilla, actividad física y calidad de vida [50-53]. Estas ventajas se han observado en estudios de seguimiento durante más de 10 años [51]. Además, también se ha demostrado una reducción en el uso de factores de coagulación después de la artroplastía tanto de cadera como de rodilla [53].

Las articulaciones que no pueden reemplazarse debido a pérdida ósea, infección o consideraciones relacionadas con tejidos blandos a menudo pueden fusionarse. Esta intervención sacrifica el movimiento para lograr alivio del dolor y estabilidad. La extirpación de la articulación móvil y el recubrimiento sinovial debería eliminar las hemorragias. Esta intervención ha sido particularmente bien tolerada en el tobillo y la parte posterior del pie. Por ende, la intervención quirúrgica ofrece un alivio eficaz del dolor articular y de la discapacidad en pacientes con dolor crónico que no cede con tratamiento conservador.

Limitantes a la práctica actual

Posiblemente la limitante más importante para el control del dolor relacionado con la hemofilia sea la falta de directrices de tratamiento o de mejores prácticas basadas en pruebas. Dado que se han realizado pocos estudios controlados de terapias farmacológicas o no farmacológicas, el control del dolor en pacientes con hemofilia se realiza principalmente de manera empírica. No hay directrices de tratamiento con recomendaciones específicas para niños, adultos y adultos mayores, para las necesidades de tratamiento del dolor crónico en comparación con el dolor agudo, o para las ventajas relativas del tratamiento profiláctico en comparación con el tratamiento precoz de las hemorragias como una estrategia para el control del dolor. Además, solo se dispone de unos cuantos instrumentos validados para la valoración del dolor, la calidad de vida y la discapacidad en pacientes con hemofilia.

También es limitada la utilidad de algunos de los tratamientos usados para el dolor y la discapacidad en personas con hemofilia. El riesgo de hemorragia GI con los AINES es particularmente problemático para los pacientes con hemofilia. Por último, la eficacia y seguridad de muchos de los métodos no farmacológicos para el control del dolor no se ha demostrado en pruebas clínicas aleatorias controladas.

Dadas dichas limitantes, los proveedores de atención médica necesitan conocimientos expertos sobre los riesgos y ventajas de los métodos farmacológicos y no farmacológicos para el control del dolor que puedan adaptarse a cada paciente. Los médicos también necesitan entender que el control el dolor no nada más consiste en recetar un medicamento, sino que

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

comprende una valoración integral del paciente y la selección de un método de tratamiento multimodal con el que se logre un eficaz alivio del dolor a largo plazo.

Resumen

Es necesario un llamado a la acción a fin de uniformizar los enfoques de tratamiento y de desarrollar algoritmos/protocolos para el control del dolor en pacientes con hemofilia. La mayoría de los pacientes con hemofilia experimenta dolor articular agudo y/o crónico que con frecuencia resulta debilitante y reduce su calidad de vida. Los proveedores de atención médica deberían reconocer y comprender la importancia de un control eficaz del dolor en estos pacientes. El tratamiento del dolor debería enfatizar una estrecha relación entre el personal del centro de tratamiento de hemofilia y los especialistas del dolor. Estos enfoques deberían incluir una definición del alcance del problema (i. e.; prevalencia, gravedad e impacto en el paciente) y un resumen de las mejores prácticas para los médicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo editorial de Richard S. Perry, PharmD, de Churchill Communications, Maplewood, NJ, en la preparación de este manuscrito que recibió el apoyo de NovoNordisk, Princeton, NJ.

Divulgaciones

EH forma parte de la oficina de ponentes de NovoNordisk. Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Elander J, Barry T. Analgesic use and pain coping among patients with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 202–13.
2. Sherry DD. Avoiding the impact of musculoskeletal pain on quality of life in children with hemophilia. *Orthop Nurs* 2008; 27: 103–8.
3. Elander J, Robinson G, Mitchell K, Morris J. An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia. *Pain* 2009; 145: 169–75.
4. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009; 114: 5256–63.
5. World Federation of Hemophila. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Quebec, Montreal: World Federation of Hemophilia, 2005.
6. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* 2007; 136: 777–87.
7. van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L *et al.* Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12: 147–53.
8. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Comorbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009; 15: 853–63.
9. Barr RD, Saleh M, Furlong W *et al*. Health status and health-related quality of life associated with hemophilia. *Am J Hematol* 2002; 71: 152–60.
10. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS study group. *Blood* 2003; 102: 2358–63.
11. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild hemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 83–90.
12. Wallny T, Hess L, Seuser A, Zander D, Brackmann HH, Kraft CN. Pain status of patients with severe haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 453–8.
13. Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med* 2005; 6: 107–12.
14. Holstein K, Klamroth R, Perez R, Richards M, Gringeri A. E*uropean Survey on Pain Management in Patients with Hemophilia*. Presented at: International Congress of the World Federation of Hemophilia; July 10-14, 2010; Buenos Aires, Argentina. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl.4): 23. [Abstract 06P22. XXIX].
15. Elander J, Robinson G. A brief haemophilia pain coping questionnaire. *Hemophilia* 2008; 24: 1039–48.
16. Hilliard P, Funk S, Zourikian N *et al*. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006; 12: 518–25.
17. Rosenstiel AK, Keefe FJ. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain* 1983; 17: 33–44.
18. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the knee society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 248: 13–14.
19. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833–40.
20. Nahin RL, Barnes PM, Stussman BJ, Bloom B. Costs of complementary and alternative medicine (CAM) and frequency of visits to CAM practitioners: United States, 2007. *Natl Health Stat Report* 2009; 30: 1–14.
21. Rosted P, Jørgensen V. Acupuncture used in the management of pain due to arthropathy in a patient with haemophilia. *Acupunct Med* 2002; 20: 193–5.
22. Gomis M, Querol F, Gallach JE, González LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009; 15:43–54.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

23. Varni JW, Gilbert A. Self-regulation of chronic arthritic pain and long-term analgesic dependence in a hemophiliac. *Rheumatol Rehabil* 1982; 21: 171–4.
24. Abraham J. Herbs: where's the harm? *Br J Periop Nurs* 2004; 9:393–400.
25. Eslinger M. Hypnosis principles and applications: an adjunct to health care. *Semin Periop Nurs* 1998; 7: 39–40.
26. Liu SX, Jiang L, Liang X *et al*. Study on graded therapy of hemophilic arthritis by integrative traditional Chinese and Western medicine. *Chin J Integr Med* 2007; 13: 301–5.
27. Osiri M, Welch V, Brosseau L *et al*. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002823.
28. Buzzard BM. Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:42–6.
29. Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesad B. Acetaminophen: old drug, new warnings. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 19–27.
30. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT *et al*. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 87–93.
31. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PE, Ruddon RW, Gilman AG eds. *Goodman and Gilman's*: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edn. New York: McGraw-Hill, 1996.
32. González EL, Patrignani P, Tacconelli S, Rodríguez LA. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1592–601.
33. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Mat- thews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 320–6.
34. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA *et al*. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *B Med J* 1996; 312: 1563–6.
35. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of non-steroidal anti-inflammatorydrugs. *J Rheumatol* 2002; 29: 804–12.
36. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ *et al*. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929–33.
37. Straube S, Tramèr MR, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Mortality with upper gastro- intestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 41.
38. Watson DJ, Yu Q, Bolognese JA, Reicin AS, Simon TJ. The upper gastrointestinal safety of rofecoxib vs. NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1539–48.
39. Christensen S, Riis A, Nørgaard M, Thomsen RW, Sørensen HT. Introduction of newer selective cyclooxygenase-2 inhibitors and rates of hospitalization with bleeding and perforated peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 907–12.
40. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A *et al*. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–42.
41. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of selective and conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 881–9.
42. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goederts JJ. Upper gastrointestinal bleeding in hemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007; 13: 279–86.
43. Bragadottir G, Onundarson PT. Factor-sparing use of the COX-2 inhibitor rofecoxib in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2002; 8: 832–3.
44. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005; 11: 240–4.
45. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006; 107: 1785–90.
46. Trescot AM, Helm S, Hansen H *et al*. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: An Update of American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2008; 11(Suppl. 2): S5–62.
47. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG *et al*. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain. *J Pain* 2009; 10: 113–30.
48. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11(Suppl. 2): S113–53.
49. Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM *et al*. Long-term use of controlled-release oxycodone for non-cancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007; 23: 287–99.
50. Chiang CC, Chen PQ, Shen MC, Tsai W. Total knee arthroplasty for severe haemophilic arthropathy: long-term experience in Taiwan. *Haemophilia* 2008; 14: 828–34.
51. Habermann B, Eberhardt C, Hovy L, Zichner L, Scharrer I, Kurth AA. Total hip replacement in patients with severe bleeding disorders. A 30 years single center experience. *Int Orthop* 2007; 31: 17–21.
52. Legroux-Gérot I, Strouk G, Parquet A, Goodemand J, Gougeon F, Duquesnoy B. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 22–32.
53. Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty* 2005; 20: 664–8.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd