

## Colaboraciones Especiales IASP

# Predicción del efecto analgésico de la oxycodona por medio de pruebas sensoriales cuantitativas «estáticas» y «dinámicas» en sujetos sanos.

*Predicting the analgesic effect to oxycodone by 'static' and 'dynamic' quantitative sensory testing in healthy subjects.*

*Publicado en la Revista PAIN®2010;151:104-9.*



**ELON EISENBERG, MD**  
NEURÓLOGO

**AUTOR:**

**ELON EISENBERG<sup>a,b</sup>; AYELET MIDBARI<sup>b,c</sup>; MAY HADDAD; <sup>b</sup>DORIT PUDD**

<sup>a</sup> The Rappaport Faculty of Medicine, Technion - Israel Institute of Technology, Israel.

<sup>b</sup> Pain Relief Unit, Rambam Medical Center, Haifa, Israel.

<sup>c</sup> Anesthesiology Department, Rabin Medical Center, Israel.

<sup>d</sup> Faculty of Social Welfare and Health Sciences, University of Haifa, Israel.

Email: doritpud@research.haifa.ac.il

### Abstract

The large inter-individual variability in the magnitude of analgesia in response to opioids and the high prevalence of adverse events associated with their use underline the clinical importance of being able to predict who will or will not respond to opioid treatment. The present study used both static and dynamic quantitative sensory testing (QST) on 40 healthy volunteers in order to test whether this methodology can predict the analgesic effects of oral oxycodone, as compared to a placebo, on latency to onset, pain intensity, and tolerance to the cold pressor test (CPT). Static QST consisted of measuring heat and cold pain thresholds. Dynamic QST included measurements of the magnitude of the diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect and of temporal summation (TS). Results showed that oxycodone, but not the placebo, significantly elevated the latency and tolerance to cold pain and significantly reduced pain intensity. The static QST results showed that heat pain thresholds predicted the magnitude of reduction in pain intensity in response to oxycodone treatment ( $F_{(1,22)}=5.63$ ,  $p=0.027$ , Adj.  $R^2=0.17$ ). The dynamic QST results showed that TS predicted the effect of oxycodone on the tolerance to CPT ( $F_{(1,38)}=9.11$ ,  $p=0.005$ , Adj.  $R^2=0.17$ ). These results suggest that both static and dynamic QST have the potential to be useful in the prediction of the response to opioid treatment.

**Keywords:** cold pressor test (CPT); diffuse noxious inhibitory control (DNIC); opioid analgesia; quantitative sensory testing (QST); temporal summation; thermal pain threshold

Conflictos de interés: Los autores desean señalar que no existen conflictos de interés con relación a este trabajo.

## Resumen.

La amplia variabilidad interindividual en la magnitud de la analgesia en respuesta a los opioides y la alta prevalencia de eventos adversos asociados con su uso remarcan la importancia clínica de la capacidad de predecir quién responderá o no al tratamiento opioide. Este estudio utiliza pruebas sensoriales cuantitativas (PSC) tanto estáticas como dinámicas en 40 voluntarios sanos con el objetivo de evaluar si esta metodología puede predecir los efectos analgésicos de la oxycodona por vía oral, en comparación con un placebo, sobre la latencia del inicio del dolor, la intensidad del mismo y la tolerancia a la prueba del dolor por criopresión. Las PSC estáticas consistieron en la medición de los umbrales del dolor producido por el calor y el frío. Las PSC dinámicas incluyeron mediciones de la magnitud del efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso y de la suma temporal. Los resultados mostraron que la oxycodona, pero no el placebo, elevó significativamente la latencia y la tolerancia al dolor causado por el frío y redujo significativamente la intensidad del dolor. Los resultados de las PSC estáticas mostraron que los umbrales del dolor producido por el calor predijeron la magnitud de reducción de la intensidad del dolor en respuesta al tratamiento con oxycodona ( $F_{(1,22)} = 5,63$ ;  $p = 0,027$ ; Adj.  $R^2 = 0,17$ ). Los resultados de las PSC dinámicas evidenciaron que la suma temporal predijo el efecto de la oxycodona sobre la tolerancia a la prueba del dolor por criopresión ( $F_{(1,38)} = 9,11$ ;  $p = 0,005$ ; Adj.  $R^2 = 0,17$ ). Estos resultados sugieren que tanto las PSC estáticas como las dinámicas tienen el potencial de ser útiles en la predicción de la respuesta al tratamiento opioide.

**Palabras clave:** prueba del dolor por criopresión; control inhibitorio nocivo difuso; analgesia producida por opioide; prueba sensorial cuantitativa; suma temporal; umbral del dolor producido por el calor.

## Introducción.

La magnitud de la analgesia producida por la administración de opioides en pacientes que tienen condiciones clínicas similares varía considerablemente. Además, el uso de opioides usualmente está asociado con eventos adversos (1). Por lo tanto, la predicción de la respuesta al tratamiento con opioides es un constante desafío médico que conlleva una gran importancia clínica. Se ha sugerido que varios factores se encuentran asociados con la variabilidad interindividual en la magnitud de la analgesia en respuesta a la administración de opioides, incluyendo el género (2), las diferencias en el metabolismo de los opioides (3) la heterogeneidad de los genes que codifican los receptores de opioides (4) y los rasgos de la personali-

dad (5). Sin embargo, existe relativamente escasa literatura en la que se examinen los factores relacionados con las diferencias individuales en la analgesia opioide (6,7).

Las pruebas sensoriales cuantitativas (PSC) han sido utilizadas durante mucho tiempo para el estudio de las vías y los mecanismos del dolor en los seres humanos, tanto en contextos experimentales como clínicos. Tradicionalmente, las PSC han sido utilizadas en su modalidad «estática» con la finalidad de detectar el umbral para el inicio del dolor, la magnitud de la intensidad del dolor o la tolerancia a un estímulo dado.

Recientemente, se han desarrollado métodos más avanzados de PSC «dinámicas», con estímulos aplicados repetidamente o de forma simultánea en diferentes áreas del cuerpo. Mediante el uso de los paradigmas de la suma temporal (ST) o del control inhibitorio nocivo difuso (CIND; mejor conocido por las siglas en inglés como DNIC, por diffuse noxious inhibitory control), estos métodos pueden revelar los mecanismos implicados en el aumento del dolor o el control de la inhibición descendente (8).

Debido a que las PSC pueden detectar diferencias interindividuales en la respuesta a los estímulos aplicados externamente, algunos estudios recientes han evaluado la capacidad tanto de las PSC estáticas como las dinámicas para predecir la aparición del dolor luego de una cirugía. Un estudio demostró que la respuesta prequirúrgica al dolor tónico experimental producido por el calor estuvo correlacionada con el dolor subsecuente a la operación cesárea (9). En otro estudio se encontró que una baja magnitud de la suma temporal (ST) previa a la cirugía estaba asociada con puntuaciones bajas del dolor en los primeros días posteriores a la toracotomía (10). Los resultados de otro estudio demostraron que un alto grado de control inhibitorio nocivo difuso (CIND) preoperatorio predice puntuaciones bajas del dolor crónico post toracotomía (11).

Del mismo modo, un número muy pequeño de estudios ha puesto a prueba la capacidad de las PSC para predecir la respuesta analgésica a los opioides en humanos. En un estudio se observó una mayor reducción del dolor en pacientes con neuralgia posherpética, quienes habían exhibido umbrales más altos del dolor por calor en un área contralateral al lado que había sido afectado antes del tratamiento (6).

Un segundo estudio halló que la intensidad del dolor en res-

puesta a la estimulación eléctrica por encima del umbral se correlacionó significativamente con las respuestas analgésicas al tramadol + paracetamol en pacientes con dolor post amputación (12).

Hasta donde sabemos, las PSC dinámicas todavía no han sido utilizadas para predecir la respuesta al tratamiento con opioides. El hecho de que las PSC pueden revelar los mecanismos de facilitación e inhibición del dolor a través de los cuales se cree que los opioides ejercen su efecto analgésico, combinado con la emergente, pero limitada, evidencia de la utilidad de las PSC en la predicción de la respuesta a los opioides, conjuntamente remarcan la necesidad de explorar aún más esta área de creciente importancia clínica. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo probar si las PSC «estáticas» y «dinámicas» pueden efectivamente predecir la respuesta a la administración de oxicodeona en voluntarios sanos que estén expuestos a un modelo experimental de dolor por frío.

## **Materiales y Métodos.**

### **1.1. Sujetos.**

Los sujetos fueron 40 estudiantes sanos, entre ellos 21 mujeres y 19 hombres, con un rango de edades entre 20 y 34 años (edad media  $\pm$  DE: 24,5  $\pm$  3,0). Los participantes fueron voluntarios pagados que fueron incluidos en el estudio luego de cumplir los siguientes criterios: (1) ausencia de dolor de cualquier tipo, (2) ausencia de uso de medicamentos (a excepción de anticonceptivos orales) y (3) capacidad para entender el propósito y las instrucciones del estudio. Los sujetos fueron excluidos del estudio en caso de embarazo, alergia a los opioides, historia de abuso de sustancias o diagnóstico de síndrome de Raynaud. A los participantes no se les permitió consumir alcohol o alguna droga, salvo la medicación del estudio, y se les instruyó que ayunen por lo menos seis horas antes del experimento.

### **1.2. Instrumentos y mediciones.**

#### **1.2.1. Modelo de dolor por frío con la prueba del dolor por criopresión (PCP).**

El aparato de PCP (equipo de laboratorio Heto CBN 8-30©, Allerod, Dinamarca) es un equipo para baño de agua con temperatura controlada, con una variación máxima de 0,5°C, y se encuentra continuamente agitado por una bomba.

De acuerdo con el protocolo estándar, se solicitó a los sujetos que coloquen su mano derecha en el dispositivo de PCP (1 °C) en una posición inmóvil, con los dedos bien separados. Simultáneamente, se activó un cronómetro y se les pidió que mantuvieran su mano en el agua fría tanto tiempo como les fuese posible. Por razones de seguridad, se fijó un tiempo de corte de 180 segundos. Se les instruyó que indiquen el momento exacto en el que la sensación de frío empezara a producirles dolor. Este momento se definió como la «latencia del inicio del dolor por frío» (segundos). El tiempo transcurrido hasta el retiro espontáneo de la mano también fue registrado y se definió como su «tolerancia al dolor» (segundos). Se les pidió que calificaran numéricamente la intensidad de su dolor (escala numérica del dolor, END, de 0 a 100 puntos) justo luego de sumergir la mano en el agua fría. Asimismo, inmediatamente después de retirar la mano, se les solicitó que calificaran la máxima intensidad de dolor que sintieron durante la inmersión. Además, para aquellos sujetos que pudieron tolerar la estimulación con frío durante más de 15 segundos, las calificaciones numéricas del dolor (según la END, 0-100) se obtuvieron exactamente a los 15 segundos después de la inmersión.

### **1.3. Paradigmas de prueba.**

#### **1.3.1. Predictores de las PSC estáticas**

**1.3.1.1. Umbrales del dolor por temperatura.** Los umbrales cuantitativos del dolor causados por el calor y el frío fueron determinados con el «método de los límites», empleando un analizador neurosensorial térmico modelo TSA-2001© (Medoc©, Israel). Un termodo de tipo Peltier, de 30 x 30 mm, fue adherido a la piel por encima de la eminencia tenar. La temperatura basal se fijó en 32 °C y aumentó o disminuyó a una velocidad de 1 °C/s. El rango de temperatura del estimulador fue de 0-50 °C. Los sujetos fueron instruidos para presionar un interruptor cuando el estímulo fuera percibido por primera vez como calor o frío doloroso. Se obtuvieron tres lecturas por cada modalidad térmica (frío y calor) y sus promedios fueron considerados como las puntuaciones para el umbral del dolor.

#### **2.3.2. Predictores de las PSC dinámicas**

**2.3.2.1. Efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso.** Con el propósito de inducir un efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso (CIND), se utilizó la estimu-

la estimulación con calor como «dolor provocado por la prueba», mientras que la estimulación con frío fue utilizada como «estimulación condicionante».

**Dolor provocado por la prueba:** Un termómetro TSA®, de 30 x 30 mm (dispositivo Medoc TSA-2001®, Medoc®, Israel), fue adherido a la piel por encima de la eminencia tenar izquierda. Se aplicaron cuatro estímulos de dolor por calor de 47 °C (se empezó con 37 °C y luego se fue aumentando y disminuyendo a una velocidad de 10 °C/s) con intervalos de 12 segundos entre los estímulos; cada estímulo doloroso duraba 4 segundos. Luego de cada estímulo, se pidió a los sujetos que informaran sobre la intensidad del dolor experimentado, utilizando una escala numérica del dolor (END), de 0 a 100 puntos. La END fue elegida porque se requería puntuaciones del dolor obtenidas rápidamente durante la estimulación de prueba, mientras los sujetos tenían una mano ocupada con el aparato de PCP. Se eligió la END debido a que se requerían clasificaciones rápidas de la intensidad durante la estimulación de prueba, mientras que los sujetos tenían una mano ocupada por la prueba del dolor por criopresión.

**Estimulación condicionante:** La mano derecha fue sumergida en el dispositivo de la prueba del dolor por criopresión (a 12 °C) durante 30 segundos.

El efecto similar al CIND fue evaluado de acuerdo con el paradigma de la prueba del CIND utilizado en estudios previos en nuestro laboratorio.<sup>14,17</sup> Se aplicó la primera estimulación con calor y se pidió a los sujetos que informaran verbalmente el nivel de intensidad del dolor (utilizando la END) en el momento en que la temperatura llegase a los 47 °C. Esto fue considerado como el «dolor basal de la prueba» (nivel basal). Luego se les ordenó que sumergieran su mano derecha en el aparato de prueba de dolor por criopresión (que estaba a 12 °C). Luego de 15 segundos, mientras la mano estaba aún sumergida en el dispositivo de la prueba del dolor por criopresión (PCP), se aplicó la segunda estimulación de prueba y nuevamente se registró la intensidad del dolor (prueba 1). Luego de transcurridos otros 15 segundos más, se ordenó a los sujetos que retiren su mano del dispositivo de la PCP, lo que hizo un total de 30 segundos de inmersión de la mano en el aparato de la PCP. Se realizaron dos estimulaciones de calor adicionales a los 15 y 30 segundos posteriores a la remoción de la mano del dispositivo de PCP (pruebas 2 y 3, respectivamente).

Al término de la sesión, se pidió los sujetos que reporten la intensidad del dolor (según la END) causado por la inmersión

de la mano en el aparato de PCP (intensidad del dolor inducido por el estímulo condicionante). El efecto similar al CIND se calculó restando las puntuaciones del «dolor basal de la prueba» de las puntuaciones del «dolor condicionado de la prueba».

**1.3.2.2. Suma temporal (ST).** Se colocó el termómetro TSA® en la palma izquierda con una temperatura inicial de 32° C. Se aplicaron diez estímulos dolorosos intermitentes de calor con intervalos de 3 segundos entre los estímulos. La temperatura final se incrementó en 6° C adicionales, de 41 a 47° C, mientras que la velocidad de aumento y disminución fue de 10 °C/s. Se pidió a los sujetos que informaran verbalmente su nivel de intensidad de dolor (de acuerdo con la END, de 0 a 100 puntos) después de los estímulos de calor primero, quinto y décimo.

#### 1.4. Fármacos de estudio.

El fármaco de estudio empleado fue el opioide clorhidrato de oxicodeona (Rafa Laboratories Ltd.®, Jerusalén, Israel), a una dosis de 0,3 mg/Kg. Adicionalmente se empleó un placebo activo, el maleato de clorfenamina, con la intención de mimetizar los efectos adversos de los opioides y de este modo reducir el riesgo de no enmascarar el fármaco de estudio. Los fármacos de estudio fueron administrados por vía oral en forma de soluciones, diluidos con 50 mL de agua corriente y 5 mL de jarabe con sabor a uva.

#### 1.5. Diseño del estudio.

Este estudio cruzado de doble ciego fue aprobado por el del Comité de Helsinki del Centro Médico Rambam. Todos los sujetos recibieron una explicación detallada del diseño del estudio, las pruebas de dolor, las medidas de dolor y la administración ciega de los fármacos de estudio. Luego de dar su consentimiento informado por escrito, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a los modelos de dolor experimental. La primera ronda de pruebas de dolor fue considerada como la fase de entrenamiento y sus resultados no se utilizaron en los análisis estadísticos. Una segunda ronda se llevó a cabo 30 minutos más tarde y los resultados fueron considerados como las mediciones basales. Específicamente, estas medidas se basaron en los predictores de las pruebas sensoriales cuantitativas (PSC) estáticas y dinámicas (los umbrales del dolor causados por el calor y el frío, la magnitud del efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso y la magnitud de la suma temporal), así también como en las pruebas del dolor por

las pruebas del dolor por criopresión. A continuación, cada sujeto recibió bien clorhidrato de oxycodona por vía oral (0,3 mg/Kg) o el placebo activo maleato de clorfenamina (0,033 mg/Kg), en la modalidad de doble ciego. A continuación se realizaron tres pruebas adicionales de dolor por criopresión con intervalos de 60 minutos (es decir, después de 60, 120 y 180 minutos de administrado el fármaco). Cuatro a siete días más tarde, se realizó una segunda sesión experimental de la misma manera, pero con la administración invertida de los fármacos.

## 1.6. Análisis estadístico.

Los umbrales del dolor producido por el calor y el frío, la magnitud del efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso (CIND) y la magnitud de la suma temporal (ST) fueron considerados como las variables independientes del dolor (predictores), mientras que los cambios a partir del nivel basal en las otras mediciones del dolor por criopresión fueron definidos como las variables dependientes. Todos los análisis se realizaron utilizando la versión 15 del programa estadístico SPSS para Windows (SPSS Inc.®, Chicago, IL). Se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA, ANalysis Of VAriance, según terminología inglesa) de una vía para examinar las diferencias entre el nivel basal y las posteriores mediciones del CIND y la ST. Se utilizó el análisis de la varianza para observaciones repetidas (RM-ANOVA, del inglés Repeated-measures Analysis of Variance) de dos vías para evaluar las diferencias entre las respuestas al fármaco administrado (oxycodona o placebo), medidos en cuatro puntos en el tiempo (es decir, antes de la administración y 1, 2 y 3 horas después de la administración), para cada una de las mediciones del dolor provocado por la prueba.

Los resultados significativos se sometieron a repetidas pruebas de contraste. Se determinó el coeficiente de correlación de Pearson con la finalidad de evaluar las relaciones entre los predictores y el cambio de las variables dependientes con respecto al nivel basal. Se utilizó el análisis de regresión lineal para identificar las variables independientes del dolor que pudieran predecir la magnitud de la analgesia producida por el opioide en este contexto experimental. Se realizó un intento adicional para confirmar la capacidad predictiva del modelo de regresión mediante el empleo de una prueba de validación cruzada con submuestreo aleatorio. Se realizó el análisis de regresión de una de las mitades de la muestra elegida al azar («conjunto de entrenamiento») mientras se mantenían los

coeficientes no estandarizados ( $\beta$ ). Sobre la base de estos coeficientes, se calcularon las puntuaciones pre dichas de la segunda mitad de la muestra («conjunto de validación»), multiplicando cada variable por su coeficiente y sumándolos todos. Se compararon los puntajes  $\beta$  de toda la muestra, el «conjunto de entrenamiento» y el «conjunto de validación». Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Los resultados son presentados como medias  $\pm$  EE\*.

## Resultados.

### 2.1. Umbrales del dolor por temperatura.

Se evaluaron los umbrales del dolor por temperatura (frío y calor) antes de la administración de cada fármaco. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre las dos evaluaciones por cada umbral. Específicamente, la media  $\pm$  EE del umbral del dolor por frío fue de 9,7  $\pm$  0,9 y 9,2  $\pm$  1,1 antes de la administración de oxycodona y placebo, respectivamente, mientras que la media  $\pm$  EE del umbral del dolor por calor fue de 46,6  $\pm$  0,4 y 46,5  $\pm$  0,4 antes de la administración de oxycodona y placebo, respectivamente.

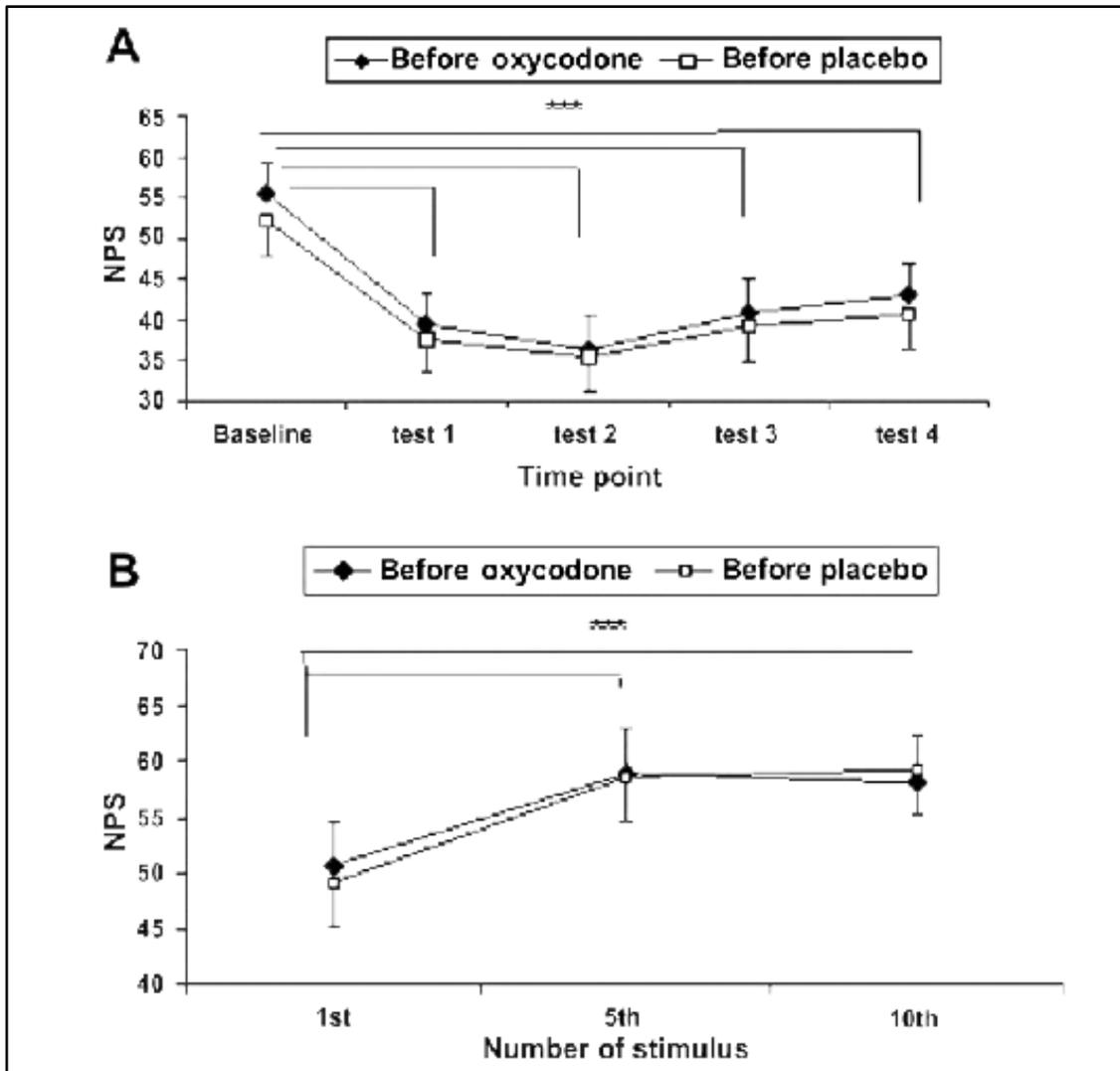
### 2.2. Efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso.

Se evaluó el efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso (CIND) antes de la administración de cada fármaco. Los resultados muestran patrones similares en la intensidad del dolor entre las dos sesiones (Figura 1A). Las intensidades del dolor en el nivel basal fueron significativamente mayores que todas las mediciones subsiguientes, tanto en las sesiones para la oxycodona ( $F_{(4,156)}=30,63$ ;  $p=0,0001$ ;  $\eta^2=0,44$ ) como para el placebo ( $F_{(4,156)}=18,60$ ;  $p=0,0001$ ;  $\eta^2=0,32$ ) (RM-ANOVA). La mínima intensidad del dolor (igual al máximo efecto similar al CIND) se expresó después de 30 segundos de la inmersión de la mano (prueba 2) en ambas sesiones. Por esta razón, todos los análisis relacionados con el efecto similar al CIND se basaron en la reducción de las puntuaciones del dolor obtenidas en la prueba 2 con respecto a las puntuaciones basales del dolor. Por lo tanto, la magnitud calculada del efecto similar al CIND (es decir, el nivel basal menos la prueba 2) fue de 20 puntos (36% de reducción con relación al nivel basal) antes de la administración de la oxycodona y 17 puntos (33% de reducción) antes de la administración del placebo.

### 2.3. Suma temporal.

Al igual que en el paradigma del CIND, se evaluó la suma temporal antes de la administración de cada droga y se hallaron patrones similares. Las intensidades del dolor después de una serie de cinco y diez estímulos fueron significativamente mayores que las registradas después de los primeros estímulos, tanto en las sesiones de oxycodona ( $F_{(2,75)} = 13,10$ ,  $p = 0,0001$ ,  $\eta^2 = 0,25$ ) como en las de placebo ( $F_{(2,75)} = 13,74$ ,  $p = 0,0001$ ,  $\eta^2 = 0,26$ ).

Sin embargo, el efecto máximo en cada sesión se observó después del quinto estímulo. Por lo tanto, todos los análisis relacionados con la suma temporal se basaron en las diferencias entre las puntuaciones de dolor obtenidas después del quinto estímulo y la puntuación obtenida tras el primer estímulo (Figura 1B). Por consiguiente, se halló que la intensidad del dolor se incrementó de 51 3,9 a 59 4,0 (16%) antes de la administración de la oxycodona y de 49 4,1 a 59 4,0 (20%) antes de la administración del placebo.



**Figura 1.** Efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso (A) y suma temporal (B) antes de la administración de oxycodona y placebo. (A) Las intensidades del dolor de la prueba fueron medidas en una escala numérica del dolor (NPS), de 0 a 100 puntos, al inicio (baseline), durante (tests 1 y 2) y después (tests 3 y 4) de la estimulación condicionante. Los datos son presentados como medias EE. \*\*\*  $p < 0,0001$  en las comparaciones entre la medición basal y las otras tres mediciones de la «prueba del dolor» (RM-ANOVA). No se encontraron diferencias significativas entre las dos sesiones (es decir, antes de la oxycodona en comparación con antes del placebo). (B) Las intensidades del dolor fueron medidas en una escala numérica del dolor (NPS), de 0 a 100 puntos, inmediatamente luego de la administración de los estímulos dolorosos intermitentes de calor primero, quinto y décimo. Los datos son presentados como media EE. \*\*\*  $p < 0,0001$  en las comparaciones entre el primer y quinto o décimo estímulos (RM-ANOVA). No se encontraron diferencias significativas entre las dos sesiones (es decir, es decir, antes de la oxycodona en comparación con antes del placebo).

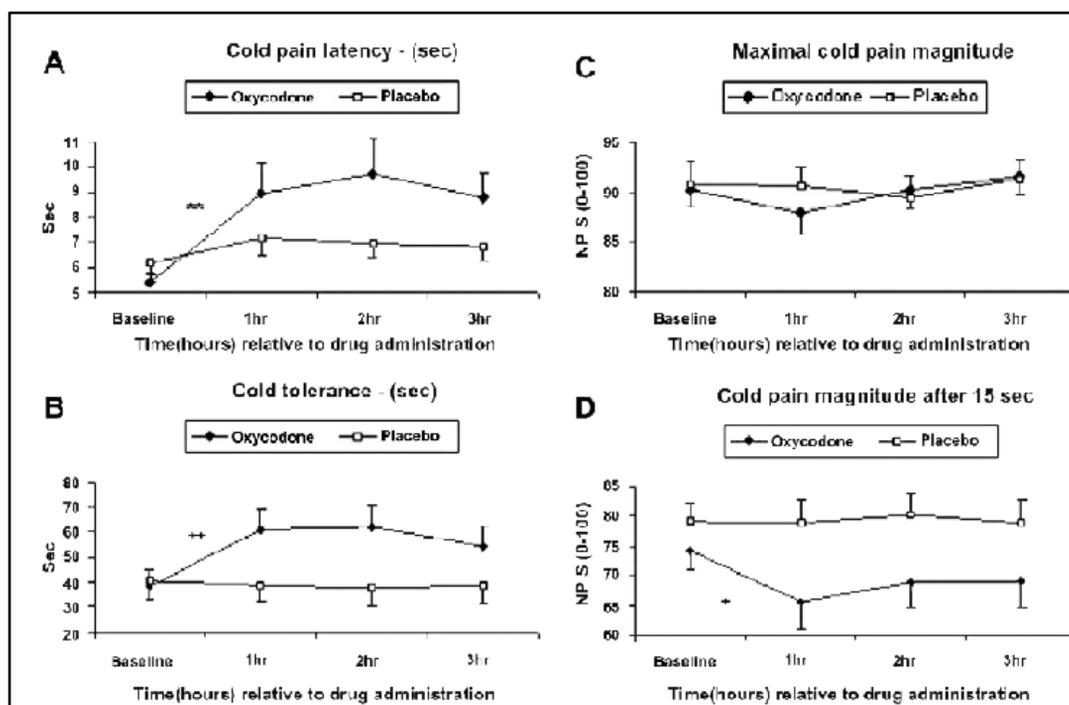
## 2.4. Efectos de la oxicodona y el placebo en la prueba del dolor por criopresión (PCP).

Los resultados de la varianza para observaciones repetidas (RM-ANOVA) muestran que la latencia del inicio del dolor desde el nivel basal tras la administración de la oxicodona, pero no luego de la administración del placebo (Figura 2A) ( $F_{(3,117)}=6,05$ ;  $p=0,001$ ;  $\eta^2=0,13$ ); también se demostró una interacción significativa entre la droga (oxicodona y placebo) y el tiempo transcurrido desde su administración ( $F_{(3,117)}=2,75$ ;  $p=0,046$ ;  $\eta^2=0,07$ ). Con respecto a la tolerancia al dolor causado por el frío, se halló un aumento significativo desde el nivel basal tras la administración de la oxicodona, pero no después de la del placebo (Figura 2B) ( $F_{(3,117)}=6,62$ ;  $p=0,0001$ ;  $\eta^2=0,15$ ); del mismo modo, también se encontró una interacción significativa entre el medicamento (oxicodona y placebo) y el tiempo transcurrido desde su administración ( $F_{(3,117)}=6,37$ ;  $p=0,0001$ ;  $\eta^2=0,14$ ). La máxima intensidad del dolor producido por el frío, cuantificada después de retirar la mano del aparato de la prueba del dolor por criopresión, no mostró cambios significativos con respecto al nivel basal luego de la administración de ambos fármacos (Figura 2C). Las mediciones de la intensidad del dolor por frío a los 15 segundos después de la inmersión de la mano sólo se obtuvieron en 23 sujetos debido al hecho de que los otros

17 participantes retiraron su mano del PCP antes de los 15 segundos contados desde el momento de la inmersión. En estos 23 sujetos, el registro a los 15 segundos luego de la oxicodona fue significativamente menor que el registro basal ( $F_{(3,57)}=3,48$ ;  $p=0,022$ ;  $\eta^2=0,16$ ). No se observaron diferencias durante la sesión con el placebo (Figura 2D). También en este caso se halló una interacción significativa entre la droga (oxicodona y placebo) y el tiempo transcurrido desde su administración ( $F_{(3,57)}=3,04$ ;  $p=0,036$ ;  $\eta^2=0,14$ ).

## 2.5. La predicción de la magnitud de la analgesia opioide.

El coeficiente de correlación de Pearson evidenció una relación significativa entre el umbral del dolor producido por el calor y la magnitud de la reducción del dolor en respuesta al tratamiento con oxicodona a los 15 segundos en la subpoblación de los 23 sujetos que mantuvieron su mano sumergida durante dicho lapso ( $r=0,452$ ;  $p < 0,03$ ) (Figura 3A). También se encontró una correlación significativa entre la magnitud de la suma temporal y el incremento en la tolerancia a la prueba del dolor por criopresión luego de la administración de oxicodona ( $r=0,44$ ;  $p=0,005$ ) (Figura 3B). Se utilizó el análisis de regre-



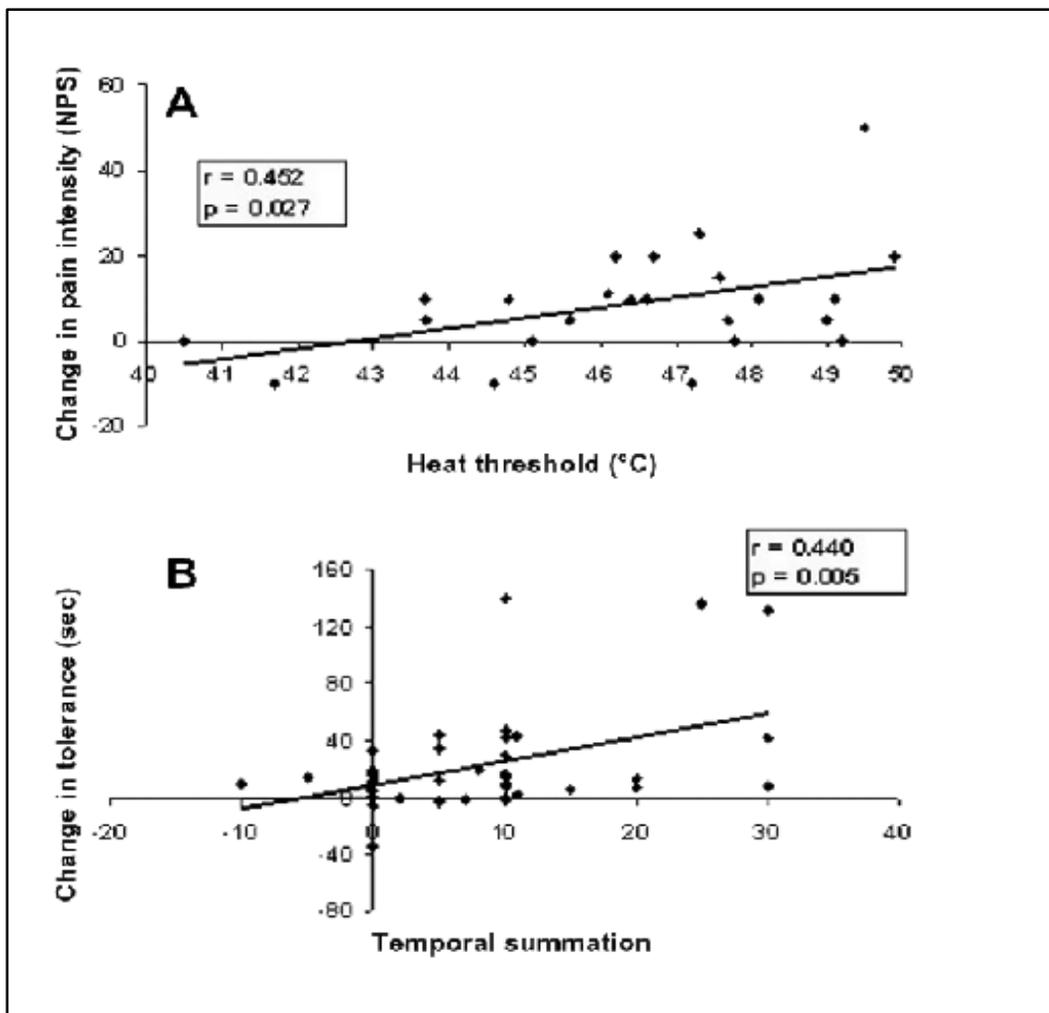
**Figura 2.** Latencia del inicio del dolor provocado por el frío (A), tolerancia al dolor (B), máxima intensidad del dolor causado por el frío (C) e intensidad del dolor a los 15 segundos luego de la inmersión de la mano en el aparato de la prueba del dolor por criopresión (D). Los datos son presentados como media ± EE. \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$  en las comparaciones (RM-ANOVA) de las variables de la PCP entre la medición basal y las tres mediciones horarias posteriores a la administración de la oxicodona. NPS: escala numérica del dolor, de 0 a 100 puntos.

sión lineal para identificar los posibles predictores de la magnitud de la analgesia opioide (valores basales menos valores después de la administración de la droga) para cada una de las cuatro mediciones del dolor (latencia del inicio del dolor, tolerancia al dolor, máxima intensidad del dolor e intensidad del dolor a los 15 segundos inducido por la prueba del dolor por criopresión). Cada análisis incluyó los factores independientes (umbrales del dolor causado por el calor y el frío, la magnitud del efecto similar al control inhibitorio nocivo difuso y la magnitud de la suma temporal). Los resultados mostraron que el umbral del dolor producido por el calor predijo significativamente la magnitud de la reducción del dolor a los 15 segundos ( $F_{(1,22)}=5,63$ ;  $p=0,027$ ; Adj.  $R^2=0,17$ ;  $\beta=0,45$ ); los resultados de la prueba de validación cruzada con submuestreo aleatorio fueron los siguientes:  $\beta=0,35$  para el «conjunto de entrenamiento» y  $\beta=0,59$  para el «conjunto de validación», lo que indica un comportamiento estable de predicción.

Además, la magnitud de la suma temporal predijo significativamente la tolerancia al dolor causado por el frío ( $F_{(1,38)}=9,11$ ;  $p=0,005$ ; Adj.  $R^2=0,17$ ;  $\beta=0,44$ ); los resultados de la prueba de validación cruzada con submuestreo aleatorio fueron  $\beta=0,48$  para el «conjunto de entrenamiento» y  $\beta=0,42$  para el «conjunto de validación», lo que indica una vez más un comportamiento estable de predicción.

### Discusión.

Los principales hallazgos del presente estudio son que: (1) el umbral del dolor causado por el calor predijo la magnitud de la reducción del dolor en respuesta a la oxicodona durante la inmersión de la mano, de tal manera que el umbral más alto del dolor predijo una mayor magnitud de la reducción del mismo, y (2) la suma temporal predijo positivamente el efecto de la oxicodona sobre la tolerancia a la prueba del dolor por criopresión.



**Figura 3.** (A) Correlaciones entre el umbral del dolor causado por el calor ( $^{\circ}\text{C}$ ) y el cambio en la intensidad del dolor producido por el frío durante la inmersión ( $n = 23$ ). NPS: Escala numérica del dolor (0-100 puntos). (B) Correlaciones entre la magnitud de la suma temporal y la variación de la tolerancia al dolor por el frío ( $n = 40$ ).

Hasta ahora, la predicción de la respuesta analgésica a los opioides mediante los parámetros de las pruebas sensoriales cuantitativas (PSC) estáticas se ha estudiado sólo hasta cierto punto. Un estudio previo halló que los umbrales del dolor causado por el calor medidos en la zona afectada y en el lado contralateral correspondiente predijo el efecto de la morfina y la metadona sobre el dolor en pacientes con neuralgia posherpética (6). Aparentemente, nuestros resultados y los del estudio de la neuralgia posherpética son similares, porque la predicción de la analgesia producida por los opioides se basó en los parámetros de las pruebas sensoriales cuantitativas, los cuales se obtuvieron en una zona alejada del sitio doloroso. Sin embargo, un trabajo previo ha sugerido que la neuralgia posherpética unilateral puede estar asociada con cambios bilaterales del sistema nervioso periférico en algunos pacientes (13). Por lo tanto, es posible que los umbrales medidos en el lado contralateral en los pacientes con neuralgia posherpética puedan no representar su real sensibilidad al dolor basal. Por el contrario, en nuestro estudio, los umbrales del dolor causado por el calor se midieron en sujetos sanos y, por lo tanto, reflejan la sensibilidad real de cada individuo al dolor basal. Esto representa una diferencia fundamental entre los dos estudios. En ambos, los resultados del análisis de regresión lineal indican que los umbrales del dolor producido por el calor explican los porcentajes casi idénticos de la variación en la analgesia opioide (10-18% en el estudio de neuralgia posherpética frente a un 17% en nuestro estudio). Tomados en conjunto, los resultados de estos dos estudios apoyan fuertemente la idea de que el umbral del dolor por el calor probablemente sea útil para predecir la respuesta de un individuo a los opioides.

Los autores son conscientes de que aún no existe una clara explicación fisiológica para la asociación entre los umbrales de dolor provocado por altas temperaturas y la gran magnitud de la reducción del dolor en respuesta a un tratamiento con opioides. Aunque de acuerdo con una teoría, dicha asociación podría estar relacionada con las diferencias en las propiedades de los receptores opioides (7). El hecho de que esta asociación es sustentada por los hallazgos del presente estudio nos insta a una mayor exploración de los posibles mecanismos subyacentes.

Un segundo hallazgo en el presente estudio es que la suma temporal predijo el efecto de la oxycodona sobre la tolerancia a la prueba del dolor por criopresión, de tal manera que en sujetos con una magnitud mayor de la suma temporal, la oxycodona produjo un efecto mayor sobre la tolerancia al dolor causado por el frío. Hasta donde sabe-

mos, la prueba sensorial cuantitativa dinámica todavía no ha sido utilizada para predecir la respuesta al tratamiento con opioides.

Una posible explicación para estos hallazgos se basa en los mecanismos mediante los cuales los opioides producen sus efectos analgésicos a nivel de la médula espinal. En ese nivel, los opioides inhiben la transmisión ascendente de la información nociceptiva, muy probablemente al actuar predominantemente en los sitios presinápticos en las láminas superficiales del asta dorsal. La activación repetida o prolongada de estas sinapsis conduce a la excitación de las neuronas de segundo orden en las láminas superficiales del asta dorsal, un fenómeno conocido como «wind-up» o potenciación (un mecanismo de sensibilización central) (14). Por lo tanto, se sugiere que en los individuos con una elevada magnitud de la suma temporal, los opioides tienen un amplio margen para su efecto atenuante a nivel de la médula espinal, mientras que en los individuos con una suma temporal basal pequeña, los opioides sólo tienen un limitado margen de acción con el cual empezar.

El control inhibitorio nocivo difuso no tuvo ningún valor predictivo para el efecto de la oxycodona sobre alguna de las mediciones con la prueba del dolor por criopresión. Además de su efecto a nivel de la médula espinal, los opioides mejoran la inhibición central del dolor en el nivel supraespinal mediante la activación de los circuitos neurales que descienden desde el mesencéfalo a través de la región rostral ventromedial del bulbo hasta el asta dorsal de la médula espinal. Un mecanismo clave de la inhibición central del dolor es la analgesia endógena, comúnmente estudiada utilizando el paradigma de la prueba del control inhibitorio nocivo difuso (CIND) (15). Los opioides han demostrado que reducen la magnitud del CIND tanto en animales como en seres humanos (5,16).

De esta manera, puede ser razonable esperar que la magnitud del CIND basal también prediga la analgesia opioide, al menos hasta cierto grado. No tenemos una explicación clara para el hecho de que tal predicción no se pudo demostrar en el presente estudio. Por otra parte, dada la falta de estudios similares, no está claro si se trata de un fenómeno generalizado o sólo de un hallazgo específico relacionado con el modelo experimental utilizado en el presente estudio. Para una mayor aclaración tendremos que esperar los resultados de investigaciones futuras.

Cabe destacar que tanto los umbrales del dolor producidos por el calor como la suma temporal explicaron sólo el 17% de la variación en el efecto de la oxycodona sobre la intensi-

dad y la tolerancia al dolor causado por el frío, respectivamente. Esto significa claramente que otros factores, tales como el género, los perfiles genéticos relacionados con los opioides, el metabolismo de los opioides o los rasgos de la personalidad, explicarían una mayor proporción de esta variación (2-5). Se requieren estudios adicionales con el fin de explorar más sobre los respectivo roles de estos diversos factores.

Notablemente, en concordancia con los resultados de un estudio previo (17), los resultados del presente estudio también demostraron que la dosis administrada de oxycodona elevó significativamente la latencia y la tolerancia al dolor causado por el frío. Por otra parte, la oxycodona redujo significativamente la intensidad del dolor medida 15 segundos luego de la inmersión de la mano en el subgrupo de los participantes que fueron capaces de tolerar la prueba del dolor por criopresión durante 15 segundos o más. Sin embargo, la oxycodona no tuvo efecto sobre la máxima intensidad del dolor por frío medida luego de retirar la mano del agua fría. El placebo no tuvo ningún efecto sobre alguno de los parámetros evaluados. Estos resultados concuerdan con los resultados de otro estudio previo (12). Hasta ahora, el concepto de «tratamiento individualizado» sólo ha sido empleado escasamente en el campo de la medicina del dolor. Actualmente, el diagnóstico primario de síndrome doloroso (por ejemplo, neuropatía diabética, osteoartritis, etc), en lugar de las características individuales de cada paciente, determina el tipo de tratamiento sugerido para cualquier paciente. Este enfoque ha contribuido al hecho de que el alivio del dolor varía considerablemente entre los pacientes (18). Por lo tanto, claramente se necesitan herramientas que puedan utilizarse para predecir y distinguir a los pacientes que responderán de aquellos que no lo harán.

## Conclusiones.

Los resultados del presente estudio, así como los de un pequeño número de otros estudios, sugieren que tanto las pruebas sensoriales cuantitativas estáticas como las dinámicas tienen el potencial para convertirse en herramientas de predicción útiles para este fin. Para confirmar estos hallazgos, se necesitan estudios adicionales que se realicen bajo otras condiciones experimentales y clínicas.

**Agradecimientos.** Este estudio fue apoyado por una beca de investigación sin restricciones proveniente de Rafa Laboratories Ltd.©, Jerusalén, Israel.

## Referencias.

1. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;22: 3043-52.
2. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley 3rd JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447-85.
3. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-24.
4. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strasburg K, Kaplan L, Wallace MR, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet* 2005;42:583-7.
5. Pud D, Yarnitsky D, Sprecher E, Rogowski Z, Adler R, Eisenberg E. Can personality traits and gender predict the response to morphine? An experimental cold pain study. *Eur J Pain* 2006;10:103-12.
6. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P, Max MB, Raja S. Basal heat pain thresholds predict opioid analgesia in patients with postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 2006;104:1243-8.
7. Wilder-Smith CH. Predicting pain and pain responses to opioids. *Eur J PainSuppl* 2007;1(S1):31-7.
8. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain* 2009;10:556-72.
9. Strulov L, Zimmer EZ, Granot M, Tamir A, Jakobi P, Lowenstein L. Pain-catastrophizing, response to experimental heat stimuli, and post-cesarean section pain. *J Pain* 2007;8:273-9.
10. Weissman-Fogel I, Granovsky Y, Crispel Y, Ben-Nun A, Best LA, Yarnitsky D, et al. Enhanced presurgical pain temporal summation response predicts post-thoracotomy pain intensity during the acute postoperative phase. *J Pain* 2009;10:628-36.
11. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008;138:22-8.
12. Hill L, Wilder-Smith CH. Experimental pain measures predict clinical pain responses in postamputation pain. *Eur J Pain* 2006;10:S92.
13. Oaklander AL, Romans K, Horasek S, Stocks A, Hauer P, Meyer RA. Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. *Ann Neurol* 1998;44:789-95.
14. Dickenson AH, Sullivan AF, Stanfa LC, McQuay HJ. Dextromethorphan and levorphanol on dorsal horn nociceptive neurons in the rat. *Neuro-pharmacology* 1991;30:1303-8.
15. LeBars D, Willer JC, De Broucker T. Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. *Pain* 1992;48:13-20.
16. Bouhassira D, Villanueva L, Le Bars D. Effects of systemic morphine on diffuse noxious inhibitory controls: role of the periaqueductal grey. *Eur J Pharmacol* 1992;216:149-56.
17. Treister R, Eisenberg E, Gershon E, Haddad M, Pud D. Factors affecting - and relationships between-different modes of endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Eur J Pain* 2010;14:608-14.
18. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD006605.
19. Grath M, Massalha W, Pud D, Adler R, Eisenberg E. Can co-administration of oxycodone and morphine produce antinociceptive synergy in humans? Results of an experimental model of cold-induced pain. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:235-42.
20. Ram KC, Eisenberg E, Haddad M, Pud D. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - new perspective of opioid induced hyperalgesia. *Pain* 2008;139:431-8.