

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Escalera analgésica en el tratamiento del dolor oncológico

Analgesic stairway in the treatment of oncological pain

Dra. Sarah María Regueira Betancourt*, Dr. Miguel David Fernández Pérez**, Dr. Manuel de Jesús Díaz Pérez***

*Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna y Farmacología. Investigadora Agregada. Profesora Asistente. Policlínico Docente "Manuel Fajardo Rivero", Las Tunas. **Licenciado en Bioquímica. Máster en Farmacología Experimental. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Centro de Bioproductos Marinos (CEBIMAR), La Habana. ***Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Dra. Sarah María Regueira Betancourt, correo electrónico: regueira@itu.sld.cu.

Recibido: 29 de agosto de 2015

Aprobado: 7 de octubre de 2015

RESUMEN

El dolor representa el síntoma principal en un importante grupo de pacientes que están en tratamiento activo por cáncer y en enfermos muy avanzados. El objetivo de este artículo es revisar la farmacología básica de los antiinflamatorios no esteroideos, opioides débiles, opioides mayores, coadyuvantes, así como las diferentes técnicas especiales farmacológicas y no farmacológicas que conforman la escalera analgésica en el manejo del paciente con dolor oncológico.

Palabras clave: DOLOR ONCOLÓGICO; ANTIINFLAMATORIO; OPIOIDES; ANALGÉSICOS COADYUVANTES.

Descriptor: DOLOR; ANTIINFLAMATORIOS; ANALGÉSICOS OPIOIDES.

SUMMARY

Pain represents the main symptom in an important group of patients who are in active treatment for cancer and in sick people in a very advanced stage. The objective of this article is to review the basic pharmacology of the nonsteroidal antiinflammatory drugs, weak opioids, bigger opioids, as well as the different special pharmacological and non-pharmacological techniques that constitute the analgesic stairway in the management of patients who are suffering from oncological pain.

Key words: ONCOLOGICAL PAIN; ANTI-INFLAMMATORY; OPIOIDS; COADJUVANT ANALGESICS.

Descriptors: PAIN; ANTI-INFLAMMATORY AGENTS; ANALGESICS, OPIOID.

INTRODUCCIÓN

El dolor, en pacientes con cáncer, representa el síntoma principal en un tercio de quienes están en tratamiento activo y en dos terceras partes de los enfermos muy avanzados. Es un dolor agudo prolongado que empeora, no tiene propósito y es desmoralizante, llegando a acaparar al enfermo, aislándolo del mundo exterior. Los adelantos en la terapéutica del dolor por cáncer han llevado al desarrollo de un enfoque sistemático para el problema. El tratamiento con buenos resultados de este trastorno implica asumir el concepto acuñado por Saunders de "Dolor total": que requiere cuidados

continuos con enfoque multidisciplinario. (1) Puede ser verdaderamente refractario al tratamiento.

El dolor persistente deteriora progresivamente los estados físico y psicológico del paciente. El nivel de tolerancia va disminuyendo, quizás debido a la depleción de endorfinas. A la pérdida de sueño y disminución del apetito se añaden los problemas existentes, que llevan al paciente a disminuir sus intereses sociales y su calidad de vida. Los pacientes cancerosos con dolor se deprimen, se hacen ansiosos y cada vez más emotivos. Si se logra un alivio de efectivo, todas estas alteraciones psicológicas revierten casi totalmente.

Citar como: Regueira Betancourt SM, Fernández Pérez MD, Díaz Pérez M. Escalera analgésica en el tratamiento del dolor oncológico. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015; 40(12). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/364>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

¿Resultan efectivos los tratamientos analgésicos en el dolor oncológico? ¿Por qué no se utilizan adecuadamente? ¿Por dónde empezar? Las respuestas son variadas e insuficientes. Tratar de responder estas interrogantes motivó la presente revisión. No cabe duda que el abordaje del dolor oncológico sea avanzado o, incluso, refractario, constituye un reto, no tan solo desde el punto de vista médico, sino ético. El tratamiento y alivio del dolor constituyen un derecho humano básico, que existe independiente de la edad.

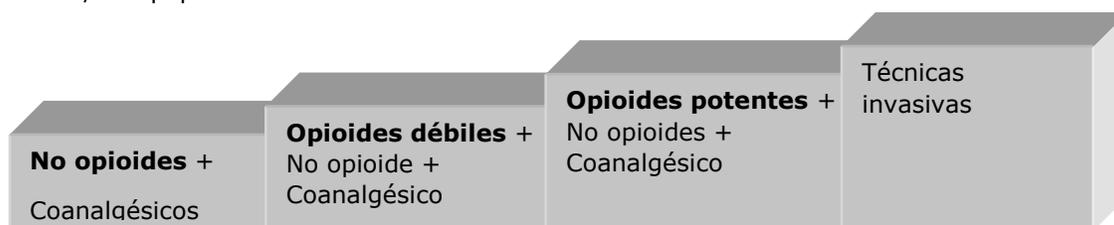
DESARROLLO

En los pacientes con cáncer la enfermedad y el tratamiento influyen en todos los aspectos de la vida. Por eso, el papel del médico de Atención

Primaria (AP) es primordial, como el profesional sanitario más cercano a las etapas vitales del individuo. Es en el momento de la crisis que se produce frente a un diagnóstico de enfermedad severa, cuando se ponen en marcha las herramientas que mejor definen el tratamiento desde la AP: por un lado la entrevista clínica con la escucha activa y, por otro, el desarrollo del aspecto profesional: la empatía y la asertividad. Por desgracia, muchos de los pacientes que durante algún estadio de su enfermedad sufren dolor, reciben poca o ninguna atención.

Escalera analgésica de la OMS modificada

Atención a la familia + soporte emocional + comunicación



Primer escalón:

Farmacología básica de los antiinflamatorios no esteroideos:

Los AINE comparten acciones terapéuticas (analgésica, antiinflamatoria y antipirética), pero se diferencian en su eficacia y toxicidad relativas. (2) No se dispone de estudios que muestren que un

AINE es más efectivo que otro en el control del dolor oncológico leve-moderado sin componente inflamatorio importante (incluyendo dentro del grupo a metamizol y paracetamol en dosis elevadas). La elección de un AINE en lugar de otro debería basarse en la comodidad de su posología, menor efecto gastrolesivo y su coste. El ibuprofeno a dosis analgésica es una buena alternativa al paracetamol.

Principio	Dosis y pauta	Vía administrac.	Techo (mg/d)	Presentación	Efectos secundarios
AAS	500-100mg/ 4-6h	Oral	600	Tab 125 y 500 mg	Sangrado digestivo Trombocitopenia Insuficiencia renal
Paracetamol	500-100mg/ 6-8 h	Oral	4000	Tab 500 mg Sol 120mg/ 5mL	Toxicidad hepática
Metamizol	575- 2000mg/ 6-8h	Oral Rectal Parenteral	6000	Tab 300 mg Sup 300 mg Ámp 600 mg	Toxicidad plaquetaria y medular
Ibuprofeno	400-600 mg/ 6-8 h	Oral	2400	Tab 400 mg	Similar a AAS
Diclofenaco	50-100mg /8h	Parenteral	300	Ámp 75 mg	Similar a AAS
Naproxeno	500-550 mg/ 12 h	Oral	1250	Tab 250 mg	Similar a AAS
Indometacina	25-50 mg/8h	Oral	100	Tab 25 mg	Similar a AAS
Piroxicam	20 mg /24h	Oral Rectal	40	Tab 10 mg Sup 20 mg	Similar a AAS

Es aconsejable utilizar los más conocidos y aquellos que llevan más años en el mercado, ya que se conocerá mejor su perfil de seguridad (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, etc.).

Producen su efecto actuando a nivel periférico y, por lo tanto, la asociación con opiáceos, que actúan a nivel central, permite un mejor control del dolor. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, incrementando hasta el máximo, si fuera preciso. La ausencia de respuesta a las dosis máximas es indicativa de la necesidad de utilizar analgésicos del segundo escalón. Tienen techo analgésico; esto implica que, una vez alcanzada la dosis máxima recomendada, incrementos sucesivos de la dosis no producen mayor analgesia y sí aumentan la toxicidad. No deben utilizarse dos AINE simultáneamente. No se consigue mayor eficacia analgésica y, sin embargo, la probabilidad de producir efectos secundarios es mayor. La protección gástrica está recomendada en mayores de 65 años y/o historia de patología gastroduodenal. Los fármacos recomendados son misoprostol, ranitidina y omeprazol. Es importante vigilar la función renal y conocer bien la vida media de los fármacos utilizados para evitar toxicidad temprana. Son más seguros los de vida media corta que los de vida larga, que pueden presentar problemas de acumulación si existe deterioro de la función renal. (3)

Segundo escalón:

Farmacología básica de los opioides débiles:

Principio activo	Dosis y pauta	Vía administrac.	Techo (mg/d)	Presentación
Codeína	30-60 mg/4-6h	Oral	240	Tab. 30 mg Susp. 5 ml=6.3 mg
Tramadol	50-100 mg/6h	Oral Parenteral	400	Tab. 10 mg Ámp. 100 mg

Tercer escalón:

Farmacología básica de los opioides mayores. Son los analgésicos más potentes que se conocen. Su acción farmacológica va a depender de la estimulación de receptores (MU, KAPPA, SIGMA) situados fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC). (6)

Los opiáceos potentes se clasifican en cuatro grupos, según su acción sobre los receptores:

- Agonistas puros (morfina, metadona, fentanilo, meperidina o petidina). Tienen afinidad y actividad altas sobre los receptores MU. Prácticamente no tienen techo analgésico. Son los medicamentos de elección en el tratamiento del dolor.

- Agonistas parciales (buprenorfina). Menor potencia analgésica que los agonistas puros. Tienen techo analgésico.

Son fármacos agonistas, que actúan uniéndose a los receptores opioides específicos del SNC. (1)

El uso de la codeína es controvertido. Ejerce su efecto analgésico al unirse a los receptores MU, aunque lo hace con baja afinidad. Es la metilmorfina, se biotransforma a nivel hepático en morfina y tiene poder analgésico, antitusígeno y antidiarreico. Vida media 4-6 horas; 30 mg equivalen a 650 de AAS. (1) El efecto analgésico de la codeína es débil, por lo que no se recomienda su uso como tal. (4)

El fármaco de elección en este escalón es el tramadol. Se comporta como un agonista puro con un doble mecanismo de acción: uno, opioide sobre receptores MU y otro no opioide, inhibiendo la recaptación de monoaminas. (1)

Indicado en dolor moderado, que no cede a los AINE asociándolos a éstos y a coadyuvantes. Toxicidad: estreñimiento (sobre todo la codeína), sequedad de boca, náuseas, mareos, vómitos, añadir desde el principio de forma profiláctica laxantes y antieméticos. (3)

Una vez conseguido el control del dolor es aconsejable utilizar las presentaciones de liberación retardada, que son equipotentes. Potencia analgésica: 10 mg de tramadol oral equivalen a 2 mg de morfina oral. (5) Según establecen otros autores, el tramadol no ha demostrado ventajas evidentes frente a otros opiáceos. Todavía está por establecerse la eficacia del tramadol en el manejo del dolor crónico a largo plazo.

- Agonista-antagonistas (pentazocina). Gran riesgo de provocar disforia, cuadros psicomotores y alucinaciones. No indicados en el manejo del dolor crónico.

- Antagonistas puros (naloxona, naltrexona). Son el tratamiento de elección en la intoxicación por opiáceos.

La vía de administración de elección (por eficacia y comodidad) es la oral, siendo la transdérmica, rectal y subcutánea las alternativas en pacientes que no tienen disponible esta vía. La vía intravenosa o epidural quedarían para casos especiales (menos del 10 %).

Algunos autores critican la restricción de opioides potentes, para ser usados sólo en el tercer paso de la escalera analgésica. Estas controversias indican la necesidad de una investigación extensa. (7, 8)

Los opioides y el más ampliamente usado, la morfina, han demostrado efectos directos e indirectos que pueden afectar el curso de cáncer. Por consiguiente, la pregunta de su uso en un momento crucial del desarrollo de la enfermedad es legítima, si las alternativas de manejo de dolor apropiadas están disponibles. En la actualidad, es imposible concluir por los datos existentes, si las alteraciones en la proliferación celular, inflamación, angiogénesis y la respuesta inmune producirán daño o beneficio. Esto es debido a la complejidad de sendas celulares y las contestaciones fisiológicas, sacada por el opioides endógeno y exógeno y a menudo, los resultados discordantes de los estudios in vitro e in vivo. (9)

Desde el anuncio del "WHO method of cancerpaintherapy 1986", la morfina ha sido considerada como la droga principal. Después de las 1986, su utilidad aumentó de repente globalmente. (10)

La morfina es quizás la droga más vieja conocida. (11) Ha sido considerada la primera opción para tratar el dolor moderado a severo por cáncer que no cede a AINE y opioides débiles. Actúa uniéndose a los receptores de opioides en varios niveles. (1) Debido a su fondo histórico, ha sido probada por una experiencia clínica muy grande. Es el opiáceo mayor de referencia, del que existen formas de liberación rápida y sostenida (sulfato de morfina) por vía oral e, incluso, a través de la sonda nasogástrica. (12, 13) En el país sólo se presenta para ser usada por vía parenteral.

Toxicidad: generalmente la morfina es bien tolerada, si se comienza de forma paulatina, a las dosis recomendadas. Al iniciar un tratamiento analgésico, o en el curso del mismo, puede esperarse la aparición de efectos secundarios en algunos pacientes. Lo correcto es informar sobre la posible aparición de los mismos, prevenir los más frecuentes y tratarlos cuando se presenten.

En general, los efectos secundarios de todos los opiáceos son similares cuando se utilizan a dosis equivalentes. Estos, dependen de la sensibilidad individual, la dosis, la vía utilizada, la tolerancia que se haya desarrollado y las interacciones con otros medicamentos. Los más importantes son:

Síntomas iniciales

- Náuseas y vómitos. Son dosis dependientes y se desarrolla tolerancia. Se debe siempre descartar causa orgánica de los mismos. Asociar antieméticos periféricos, como la metoclopramida o centrales como el haloperidol (este, a dosis de 1 a 3 mg por día, es el medicamento de elección en fases terminales). (3)

- Somnolencia, confusión e irritabilidad, más frecuentes en pacientes mayores de 70. Iniciar con dosis bajas o cambiar el opiáceo administrado, dado que no se conoce un tratamiento eficaz.

- Sedación y alteración de las funciones cognitivas. Del mismo modo se deben descartar causas

orgánicas. Se puede tratar con psicoestimulantes o con neurolépticos. Es dosis dependiente y aparece tolerancia. Puede ser útil la rotación a la vía subcutánea. (1, 3)

- Estreñimiento. Se produce casi en todos los pacientes que toman opiáceos; es dosis dependiente y no desarrolla tolerancia. Es necesario realizar profilaxis y tratamiento energético del mismo, si se presenta. Deben pautarse siempre laxantes al mismo tiempo que se inicia el tratamiento opiáceo. (1, 3)

Síntomas ocasionales

- Sudoración. Puede responder a corticoides o anticolinérgicos. (1)

- Mioclonías. Sobre todo con la administración de morfina a dosis elevadas y/o en tratamientos crónicos, especialmente si se asocia con fármacos anticolinérgicos.

Tanto la sudoración como las mioclonías secundarias a opioides son signos que deben alertar de posible neurotoxicidad inducida por el fármaco. Para tratarlo es útil aumentar la hidratación adecuada y la rotación de opioides. Pueden revertir con clonazepam (0,5-2 mg cada 8 horas).

- Íleo paralítico y retención urinaria. Sobre todo si se asocian anticolinérgicos.

- Prurito. Por la capacidad de los morfínicos de liberar histamina de los tejidos periféricos. Es tratado con antihistamínicos.

- Retención urinaria. Puede precisar sondaje.

- La influencia de los opioides sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se ha comportado con un descenso en el nivel de testosterona plasmática, mayormente atribuido al uso de la morfina. La depleción hormonal puede provocar hipogonadismo, disminución de la libido, agresividad y amenorrea. (1, 3)

- Los opioides alteran las funciones inmunológicas mediante su unión a los receptores opioides, los cuales también se localizan en las células del sistema inmune. Estas poblaciones de células mediadoras de las respuestas inmunes son muy sensibles al efecto opioide; por otra parte, la inmunosenescencia potencia el riesgo de inmunosupresión. Además, la aparición del dolor se considera un agravante por ser calificado un factor estresante. (14) Es razonable, que si se alivia el dolor, se beneficiará la respuesta inmune, sin embargo, no puede olvidarse la inmunosupresión intrínseca que muchos opioides poseen, principalmente la morfina.

- La dependencia física debe ser tenida en cuenta únicamente si está indicado retirar la medicación, lo que sucede en raras ocasiones. Es suficiente realizar una retirada lenta para prevenir el síndrome de abstinencia.

- La dependencia psíquica no debería considerarse en pacientes que sufren dolor intenso y con una esperanza de vida limitada.

- Depresión respiratoria. Potencialmente es el efecto secundario más grave. Es excepcional, cuando se usa la morfina para combatir el dolor, que es un potente antagonista de la depresión respiratoria, así como utilizándola por vía oral. No se da cuando se dosifica correctamente y en la administración crónica el riesgo es mínimo. Todavía no se entienden completamente los mecanismos de producción. El riesgo en pacientes con dolor oncológico es mínimo. (15, 16)

- Intolerancia a la morfina. Es poco frecuente, pensar que existe si: náuseas persistentes con éstasis gástrico; sedación exagerada pese a pauta adecuada; reacciones disfóricas, psicomiméticas intensas; estimulación vestibular y liberación de histamina con afectación cutánea o bronquial; alodinia e hiperalgesia inducidas por el uso crónico de morfina.

En estos casos iniciar rotación de opioides.

Es el opioide potente de elección en el dolor oncológico intenso. Siempre que sea posible, se utilizará por vía oral, porque es igual de eficaz que por otras vías. No hay un efecto techo en la dosificación de la morfina en el paciente con cáncer. Cada vez que aumenta el dolor, se debe incrementar la dosis del fármaco, con su correspondiente alivio. La adicción se produce rara vez en los pacientes neoplásicos tratados con este fármaco. Un clínico experimentado, el doctor Roy W. Scott, hace años decía: "Estos pacientes serán ángeles antes de convertirse en adictos". (17) Si las dosis crecientes no logran respuesta conviene:

- Evaluar la causa y mecanismo del dolor.

- Considerar si es un dolor parcialmente resistente a opioides.

- Considerar la asociación de coadyuvantes, el empleo de otras vías o la rotación de opioides.

Principio activo	Dosis y pauta	Vía admistrac.	Presentación
Morfina	5-20 mg/ 4h	Parenteral	Ámp 10 y 20 mg/1 mL Bbo 2 mg/ 5 mL
Petidina	50-150 mg/8-24h	Parenteral	Ámp 50 mg/1 mL Ámp 100 mg/2 mL
Fentanilo	0.7-1.4 µg/kg Repetir en 1-2h	Parenteral	Bbo 0.05mg/mL/3 mL

Inicio de tratamiento

Morfina

La vía subcutánea se utiliza cuando no es posible usar la vía oral y en las agudizaciones del dolor oncológico. Es la indicada en el país.

Dosis inicial: 5 mg cada 4-6 horas.

Agudizaciones del dolor oncológico: en este caso se administrarán dosis extras de 5 ó 10 mg, manteniendo las dosis y pauta previas.

Incremento de dosis: si continúa con dolor, se aumenta la dosis total diaria en un 50 %. Los incrementos podrán realizarse cada 24 horas, si el dolor no está controlado.

La disminución de la dosis se realizará de modo gradual, a razón de un 25 % de la dosis diaria total previa de morfina. La morfina por vía rectal, im o iv no tiene ninguna ventaja respecto a la morfina oral y subcutánea.

Las subidas de dosis deben ser graduales de 30-50 % hasta alcanzar dosis de analgesia.

Vías de administración: endovenosa, intramuscular y subcutánea, con intervalos de dosis cada 4 ó 5 horas. Si se hace en infusión continua, se consigue mayor efectividad analgésica y menos efectos

secundarios, además de evitar un pinchazo doloroso cada 4 horas.

Fármacos usados en el cuidado paliativo del paciente oncológico han sido incluidos entre los medicamentos esenciales desde que se emitió el primer listado en 1977. Entre ellos, han estado implícitos dos opioides: la morfina y codeína. Sin embargo, la morfina no está en todo momento disponible, en las cantidades adecuadas y en los formularios de la dosificación apropiados. (18-21)

Petidina

Es un analgésico utilizado para el alivio del dolor agudo, crónico moderado o grave; es un potente agonista de los receptores opiáceos. Los receptores opiáceos incluyen los mu, kappa y delta. Tiene un metabolito (normeperidina) que puede acumularse provocando hiperexcitabilidad del SNC. En general, la administración de 75 a 100 mg de petidina equivale a la de 10 mg de morfina y en dosis equianalgésicas, la meperidina (petidina) produce tanta sedación, depresión respiratoria y euforia como la morfina. No está recomendada en el tratamiento del dolor crónico de cualquier etiología. (22)

Fentanilo

Es un opioide sintético, agonista puro, utilizado largo tiempo en anestesia por vía intravenosa. Tiene las mismas indicaciones que la morfina como opioide potente.

Es especialmente útil en los siguientes casos:

- Pacientes con dificultad o imposibilidad para ingerir morfina oral.
- Intolerancia a los efectos secundarios de la morfina.
- Imposibilidad para realizar correctamente la pauta de administración de morfina distribuida a lo largo del día.
- Pacientes con cuadro clínico compatible con obstrucción intestinal parcial.
- Pacientes con obstrucción del conducto biliar.
- Pacientes con insuficiencia renal.

Precaución en: pacientes ancianos, caquéticos o febriles.

Contraindicado en los siguientes supuestos:

- Pacientes con dolor agudo postoperatorio, porque en esta situación puede causar depresión respiratoria.
- Niños menores de 12 años. (1)

Fue desarrollado el fentanil en parches transdérmicos y en rocío nasal. Los efectos sobre el dolor están presentes después de sólo 5 min después de una dosis, con reducciones significativamente extensas después de 10 min de una dosis. Se estudió la consistencia de eficacia, tolerabilidad y la aceptabilidad por el paciente. (23) No se informaron los efectos adversos nasales sustanciales. La droga fue tolerada bien. (24)

Rotación de opioides:

El término rotación de opioides (ROP) hace referencia al cambio de un opioide de tercer escalón por otro. Los fármacos empleados habitualmente en la ROP en España son morfina, metadona y fentanilo. Causas para ROP pueden ser diversas: toxicidad, alivio de otro síntoma, por ejemplo, sustituir fentanilo por morfina para tratamiento de la disnea, analgesia dolor difícil de tratar resistente a opioides potentes, puede indicarse cambio a metadona. Al cambiar, empezar con un 75 % de la dosis equianalgésica. (1)

Otros fármacos no incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos del país

Metadona

Puede ser un analgésico útil para los pacientes con el síndrome de dolor por cáncer. Es un opiáceo sintético ampliamente disponible en formulaciones orales. Tiene potente acción analgésica a dosis prácticamente equivalentes a la morfina. Parece ser más eficaz que ésta en el manejo del dolor neuropático. Es una alternativa enérgica, pero puede

ser más complicada de utilizar en comparación con otros opiáceos, debido a sus propiedades farmacodinámicas, las marcadas diferencias entre individuos en su semivida plasmática, la potencia analgésica relativa, la duración de su acción y las numerosas interacciones de droga. No se recomienda su uso a médicos no especialistas. No produce metabolitos activos conocidos. Existe una discrepancia entre la duración de su efecto analgésico inicial (4-6 horas) y su semivida de eliminación plasmática, que es de 24 horas por término medio, con un rango de entre 17 y más de 100 horas. El fármaco se acumula en los tratamientos crónicos, de manera que no debe administrarse con una frecuencia superior a una vez cada 8 horas, para evitar posibles efectos adversos. Cuando se cambia de otro opiáceo a metadona suele ser difícil determinar con precisión la dosis equianalgésica, especialmente en pacientes tolerantes a altas dosis de opiáceos. (25)

Buprenorfina

La buprenorfina transdérmica supone una nueva posibilidad de tratamiento del dolor. (1) A pesar de ser clasificada como un opioide mayor, debería de incluirse en este segundo escalón alto, más potente que los demás opioides débiles, pero con baja eficacia analgésica en los dolores oncológicos intensos. Puede presentar acción antagonista a dosis altas, lo que obliga a utilizarla con precaución. Su utilidad en el tratamiento del dolor en el cáncer es limitada. Tiene techo terapéutico. Es un opioide agonista-antagonista, esto condiciona su acción analgésica, efectos secundarios y puede originar un cuadro de abstinencia, si se administra a pacientes que toman opioides agonistas puros (tramadol, morfina y fentanilo). Debe indicarse en los pacientes con deterioro de la función renal y/o que están sufriendo tratamiento con hemodiálisis. Sus efectos secundarios son similares a los producidos por otros opioides potentes. En caso de depresión respiratoria, la naloxona deberá utilizarse a dosis más altas que la utilizada con la morfina. (26)

Pentazocina

No es un fármaco indicado en el dolor crónico. Por su acción sobre los receptores SIGMA produce disforia y alteraciones psicomiméticas.

Oxicodona

Son drogas análogas de morfina con propiedades farmacodinámicas similares. (27) Pueden ser consideradas como una alternativa a la morfina en el tratamiento al dolor por cáncer de moderado de severo; no hay ninguna evidencia que demostró superioridad o inferioridad comparada con ésta. (28)

Para pacientes que no estaban tomando opiáceos una dosis inicial recomendable puede ser 10 mg cada doce horas. Los ajustes de dosis se realizan cada 1-2 días, la dosis total diaria de oxicodona puede ser aumentada en un 25-50 % de la dosis corriente en cada incremento.

Algunos autores refieren que la potencia del analgésico global oxicodeona es más fuerte que la de morfina en determinados dolores oncológicos crónicos. (29)

Coadyuvantes

Además de los fármacos analgésicos mencionados, se debe tener en cuenta el uso concomitante de los fármacos adyuvantes, que en ocasiones resultan esenciales en el manejo del dolor oncológico, como ocurre en el caso del dolor neuropático o de las metástasis óseas. Son muchos los fármacos coadyuvantes que se pueden emplear en este

tratamiento. (1, 3) Pertenecen a diferentes grupos farmacéuticos. Entre ellos se encuentran los antidepresivos y anticonvulsivantes, utilizados para aliviar el dolor neuropático, esteroides, en dolor con un origen inflamatorio o los anestésicos locales. Son fármacos cuya indicación primaria no es el dolor, pero que tienen efecto analgésico en determinadas situaciones (coanalgésicos). También se entienden como coadyuvantes un grupo mayor de fármacos, que se administran junto con los analgésicos para tratar sus efectos secundarios o para atender otros síntomas asociados con el dolor.

Principio activo	Dosis y pauta	Vía administrac.	Presentación
Antidepresivos			
Amitriptilina	50-150 mg/8-12h	Oral	Tab 25 mg
Corticoides			
Dexametasona	8-40 mg/24h por 3-5 días	Oral Parenteral	Tab 0.75 y 4 mg Bbo 4 mg/mL
Anticonvulsivantes			
Carbamazepina	900-2.400 mg/día	Oral	Tab 200 mg
Clonazepan	4-8 mg repartidos/8h	Oral	Tab 1 mg

Antidepresivos: su indicación principal es el dolor neuropático. (3) Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina no han demostrado ser útiles. Especialmente útiles son los antidepresivos duales (serotoninérgicos y noradrenérgicos) por su mejor perfil de seguridad.

Especialmente indicada en los dolores neuropáticos que se expresan como parestesias continuas y como fármaco de segunda línea en los dolores lancinantes. Incremento de dosis: 10-25 mg cada semana, si el paciente tiene dolor. No pueden sobrepasarse los niveles plasmáticos máximos.

Corticoides: la analgesia es debida a su acción antiinflamatoria. Presentan actividad analgésica en el dolor neuropático (por reducción de la compresión originada por la masa tumoral) y otros dolores, como el óseo, por infiltración hepática, el tenesmo rectal, la afección muscular o las cefaleas por hipertensión intracraneal. En estos casos se utilizan dosis variables sin que esté adecuadamente definida la dosis mínima eficaz, la cual debe indicarse para reducir sus efectos secundarios. El tratamiento prolongado está indicado en dolor oncológico debido a metástasis óseas, hipertensión intracraneal, tumores de cara o cuello, compresión medular o nerviosa y hepatomegalia. (1, 3)

Anticonvulsivantes: su indicación principal es el dolor oncológico neuropático. La dosis analgésica adecuada para cada paciente se determina de modo individual, sin sobrepasar los niveles plasmáticos máximos de cada medicamento. (1) El efecto analgésico puede tardar cuatro semanas. Si un anticonvulsivante no es útil, usar otro.

En el tratamiento del dolor neuropático es preciso esperar, una vez conseguida la dosis eficaz del fármaco, al menos siete días para evaluar su efecto. La no respuesta a uno de los fármacos expuestos debe considerarse como un criterio para la remisión del paciente a una unidad especializada. Si ello no fuera posible, debería intentarse en el primer nivel de salud conseguir una situación de analgesia cambiando de un coanalgésico a otro o asociando dos.

Bifosfonatos: indicados en el dolor debido a metástasis óseas, si los analgésicos o la radioterapia fueron inefectivos. Si la analgesia es efectiva se manifiesta en el plazo de 14 días. La duración de la analgesia puede durar 4-6 semanas. Si no son efectivos, puede realizarse un nuevo ciclo de tratamiento después de dos semanas. Si tampoco es eficaz, no deben realizarse más intentos. La radioterapia paliativa antiálgica resulta de mucha efectividad sobre las metástasis óseas o las masas de partes blandas que provocan compresión medular y/o radicular. Otros métodos efectivos son las técnicas neuroablativas, usado en los casos más resistentes a los fármacos analgésicos, el apoyo psicológico y la psicoterapia, la acupuntura, las técnicas de relajación y las cirugías con intención antiálgica. (30)

Cuarto escalón:

Lo constituyen las técnicas especiales de neuromodulación. A este grupo pertenecen las llamadas bombas de infusión, que consisten en la administración de analgésicos de forma continua por vía inyectada. Cuando aumenta el dolor, se puede

aumentar la dosis administrada y, en algunos casos, es el propio paciente quien decide cuando hacerlo. Son las llamadas bombas PCA (analgésica controlada por el paciente).

Pertenece también el bloqueo nervioso, en el que se inyecta un anestésico directamente en el nervio o alrededor de la médula espinal. Este proceso debe repetirse cada cierto tiempo, ya que el bloqueo es pasajero.

Su realización y seguimiento debe ser llevada a cabo por un especialista en el tratamiento del dolor crónico. Su descripción sobrepasa el interés de esta revisión, por lo que simplemente se realiza una breve imagen de los dos más comunes.

Infusión espinal de opioides: el descubrimiento de receptores morfínicos específicos, a nivel de los cordones posteriores de la médula espinal, ha permitido una interrupción selectiva de los impulsos nociceptivos, antes de su entrada en el sistema nervioso central, mediante la aplicación directa de sustancias opioides en los espacios subaracnoideo o epidural. La infusión continua de opiáceos tiene su principal indicación en el tratamiento del dolor somático por exceso de nocicepción. Produce una analgesia segmentaria predecible y segura, que afecta a metámeras medulares progresivamente por la difusión rostral de opioides, sin pérdida de la sensibilidad epicrítica, ni disminución de la potencia muscular. (30)

Estimulación medular de cordones posteriores: sus principales indicaciones son el tratamiento del dolor isquémico y del dolor neuropático. Supone la creación de un campo eléctrico estimulador mediante la aplicación de corrientes de bajo voltaje a través de electrodos colocados en el espacio epidural. Su acción parece estar mediada por el efecto sobre las raíces nerviosas y sobre el asta posterior medular, activando las fibras Aβ, cuya estimulación podría inhibir la transmisión de las fibras C, basados en la teoría de compuerta. La colocación de los electrodos se realiza en quirófano,

con anestesia local y control radioscópico.

Técnicas no farmacológicas

Además de los tratamientos farmacológicos se puede beneficiar del tratamiento combinado no farmacológico. Entre otros, se pueden utilizar las técnicas de relajación, que permiten reducir la tensión corporal y relajar los músculos. También ayuda a conciliar el sueño y sirve de complemento en el alivio del dolor.

La fisioterapia también es de utilidad. Los masajes pueden aliviar las contracturas, disminuyen la ansiedad. La aplicación de frío o calor pueden ayudar a disminuir la sensación de dolor, si el origen es inflamatorio o muscular, respectivamente. Es conveniente recurrir a profesionales en este ámbito, ya que conocen mejor qué técnica aplicar en cada momento. También se puede considerar la utilización de otras terapias complementarias, tales como la acupuntura. (1)

CONCLUSIONES

Una terapia efectiva debe considerar los siguientes aspectos: informar a los pacientes sobre el dolor y su manejo; animarlos a que tomen un papel activo en el control de su enfermedad; prevenir el ataque de dolor, teniendo en cuenta la vida media, la biodisponibilidad y la duración del efecto de las drogas diferentes. Prescribir una terapia simple, que pueda ser fácilmente administrada por el paciente y su familia, particularmente cuando se cuida en casa, la vía oral parece ser la más conveniente a reunir estos requisitos. Prescribir una dosis de rescate para manejar el dolor episódico. El tipo de medicación del opioide de rescate puede ser el mismo del tipo de medicación, asumido en los intervalos regulares o puede ser diferente, según la disponibilidad de droga y la eficacia y tolerancia. Prevenir y tratar los posibles efectos adversos relacionados con los opioides, como las náuseas, vómito y estreñimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Muriel Villoria Clemente et al. Dolor Oncológico. Reunión de Expertos. Fundación Grunenthal, Salamanca; 2006. p. 11-12.
2. Bennett NI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. Palliat Med [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 25(5): 553-559. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671006>.
3. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario Nacional de Medicamentos. 3ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.
4. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Tombesi P, Sartori S, Maltoni M. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain. A systematic review. Palliat Med [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 25(5): 410-423. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+second+step+of+the+analgesic+ladder+and+oral+tramadol+in+the+treatment+of+mild+to+moderate+cancer+pain.+A+systematic+review>.
5. Araujo AM, Gómez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque JL. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. Anales Sis San Navarra [revista en internet]. 2004 [citado 9 de noviembre 2015];

- 27(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600007&lng=es.
6. Merighi S, Gessi S, Varani K, Fazzi D, Mirandola P, Borea P. Cannabinoid CB2 receptor attenuates morphine-induced inflammatory responses in activated microglial cells. *British Journal of Pharmacology* [revista en internet]. 2012 [citado 9 de noviembre 2015]; 166(8): 2371-2385. Disponible en: Academic Search Premier.
 7. Colson J, Koyyalagunta D, Falco FJE, Manchikanti L. A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain. *Pain Phys* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 14(2): E85-102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412384>.
 8. Nunes B, Garcia J, Sakata R. Morphine as the first drug for the treatment of cancer pain. *Journal Of Palliative Medicine* [revista en internet]. 2012 [citado 9 de noviembre 2015]; 15(9): 963-964. Disponible en: MEDLINE Complete.
 9. Afsharimani B, Cabot P, Parat M. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Reviews* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 30(2): 225-238. Disponible en: MEDLINE Complete.
 10. Sakurada T, Takada S, Eguchi H, Izumi K, Satoh N, Ueda S. Relationship between plasma concentrations of morphine and its metabolites and pain in cancer patients. *Pharmacy World & Science* [revista en internet]. 2010 [citado 9 de noviembre 2015]; 32(6): 737-743. Disponible en: MEDLINE Complete.
 11. Gach K, Wyrębska A, Fichna J, Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Of Pharmacology* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 384(3): 221-230. Disponible en: MEDLINE Complete.
 12. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliative Medicine* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 25(5): 402-409. Disponible en: MEDLINE Complete.
 13. Alsirafy S, El-Mesidi S, El-Sherief W, Galal K, Abou-Elela E, Aklan N. Opioid needs of patients with advanced cancer and the morphine dose-limiting law in Egypt. *Journal Of Palliative Medicine* [revista en internet]. 2012 [citado 9 de noviembre 2015]; 14(1): 51-54. Disponible en: MEDLINE Complete.
 14. Quintana-López B. Envejecimiento humano y farmacología de los opioides. Un tema para reflexionar. *Medisur* [revista en internet]. 2012 [citado 9 de noviembre 2015]; 10(6). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2313>.
 15. Pickert G, Myrczek T, Rückert S, Weigert A, Häussler A, Tegeder I, et al. Inhibition of GTP cyclohydrolase reduces cancer pain in mice and enhances analgesic effects of morphine. *Journal Of Molecular Medicine* [revista en internet]. 2012 [citado 9 de noviembre 2015]; 90(12): 1473-1486. Disponible en: MEDLINE Complete.
 16. Sun J, Liu S, Mata M, Fink D, Hao S. Transgene-mediated expression of tumor necrosis factor soluble receptor attenuates morphine tolerance in rats. *Gene Therapy* [revista en internet]. 2012 [citado 9 de noviembre 2015]; 19(1): 101-108. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175012/>.
 17. Morales González R. Uso de morfina en el alivio del dolor del paciente con cáncer terminal. *Rev Cubana Med Gen Integr* [revista en internet]. 2000, Abr [citado 9 de noviembre 2015]; 16(2): 215-216. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000200019&lng=es.
 18. Cleary J. Essential medicines in palliative care. *Palliative Medicine* [revista en internet]. 2014 [citado 9 de noviembre 2015]; 28(4): 291-2. Disponible en: Academic Search Premier.
 19. Ripamonti C, Bandieri E, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 22(Suppl6): 69-77. Disponible en: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi69.full.
 20. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 61(3): 157-182. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543825>
 21. Vignaroli E, Bennett MI, Nekolaichuk C, De Lima L, Wenk R, Ripamonti CI, et al. Strategic pain management: the identification and development of the International Association for Hospice and Palliative Care (IAHPC) Opioid Essential prescription package. *J Palliative Med* [revista en internet]. 2012 [citado 9 de noviembre 2015]; 15(2): 186-191. Disponible en: MEDLINE Complete.
 22. Alfonso Orta I, Alonso Carbonal L, Alonso Galban P, Broche Villareal L, Calvo Barbados DM, Gonzales Rocardó Y. *Formulario Nacional de Medicamentos [en línea]*. 4ta ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014

- [citado 9 de noviembre 2015]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_nac_medicamentos_4taed/formulario_medicamentos_completo.pdf.
23. Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, et al. Consistency of efficacy, patient acceptability and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 41(2): 358–366. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334555>.
 24. Überall M, Müller-Schwefe G. Sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in daily practice: efficacy, safety and tolerability in patients with breakthrough cancer pain. *Current Medical Research and Opinion* [revista en internet]. 2011, Jul [citado 9 de noviembre 2015]; 27(7): 1385-1394. Disponible en: MEDLINE Complete.
 25. LeBaron V, Brody J, Lee Ellyn M, Hardin C, Snyder L. Transitioning a Cancer Patient From High-Dose Intravenous Hydromorphone Therapy to Intravenous Methadone. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 25(4): 356–361. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22126165>.
 26. Cachia E, Ahmedzai SH. Transdermal opioids for cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 5(1): 15–19. Disponible en: http://journals.lww.com/co-supportiveandpalliativecare/Abstract/2011/03000/Transdermal_opioids_for_cancer_pain.4.aspx.
 27. King James S. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 25(5): 454–470. Disponible en: <http://pmj.sagepub.com/content/25/5/454.short>.
 28. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med* [revista en internet]. 2011 [citado 9 de noviembre 2015]; 25(5): 471–477. Disponible en: <http://pmj.sagepub.com/content/25/5/471.short>.
 29. Nakamura A, Hasegawa M, Minami K, Kanbara T, Tomii T, Kato A, et al. Differential activation of the μ -opioid receptor by oxycodone and morphine in pain-related brain regions in a bone cancer pain model. *British Journal of Pharmacology* [revista en internet]. 2013, Abr [citado 9 de noviembre 2015]; 168(2): 375-388. Disponible en: MEDLINE Complete.
 30. Wong R, Wiffen PJ. Bifosfonatos para el alivio del dolor provocado por metástasis óseas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*; 2005. p. 1.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.