



# Protocolo terapéutico farmacológico del dolor en el paciente oncológico

F. Sánchez Domínguez

Unidad de Cuidados Paliativos AECC-Sacyl. Servicio de Oncología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

## Introducción

El tratamiento del dolor tiene más posibilidades de ser eficaz con una evaluación del mismo que nos permita conocer su causa, la intensidad y los factores asociados. En las figuras 1 y 2 intentamos hacer una aproximación a la evaluación del dolor y a su tratamiento.

El dolor en los pacientes oncológicos puede tener muy diversos orígenes, clasificándose, en función del mismo, en dolor nociocectivo (los receptores del dolor están conservados) y neuropático (no hay estímulo nociocectivo, sino alteración del nervio afectado). El dolor nociocectivo se puede diferenciar, a su vez, en dolor somático y visceral (según afecte al sistema osteomuscular o a las vísceras, respectivamente). En el caso concreto del dolor oncológico, los pacientes tienen un dolor de base crónico, ya sea del

tipo nociocectivo somático o visceral, y muchos de ellos presentan adicionalmente crisis de dolor sobreañadido a su dolor de base, de gran intensidad y corta duración, que se denomina dolor irruptivo.

La elección de un fármaco específico se inicia con una valoración completa del tipo e intensidad del dolor. De esta manera utilizaremos el fármaco adecuado para cada paciente en particular. No todos los fármacos son apropiados para todos los pacientes con dolor, y cada fármaco tiene indicaciones y contraindicaciones específicas. Los fármacos analgésicos los vamos a dividir en tres grandes grupos: analgésicos no narcóticos, analgésicos narcóticos y fármacos coadyuvantes. En este trabajo vamos a ver los fármacos más empleados en Atención Primaria.

## Analgésicos no narcóticos

Este grupo de fármacos tienen tres efectos comunes: analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Sólo difieren unos de otros en la importancia que tiene cada una de estas acciones en el efecto farmacológico final. Dependiendo de su mecanismo de acción se pueden clasificar en tres grupos:

### Inhibidores periféricos de las prostaglandinas

El representante más conocido de este grupo es el ácido acetilsalicílico. Todos estos fármacos realizan su acción farmacológica mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Esta inhibición produce un menor aporte de mediadores que sensibilicen los nociocectores periféricos.

### Inhibidores centrales de las prostaglandinas

El representante principal es el paracetamol. Este efecto central explica las propiedades antitérmicas de este fármaco.

## Inactivadores del receptor sensibilizado

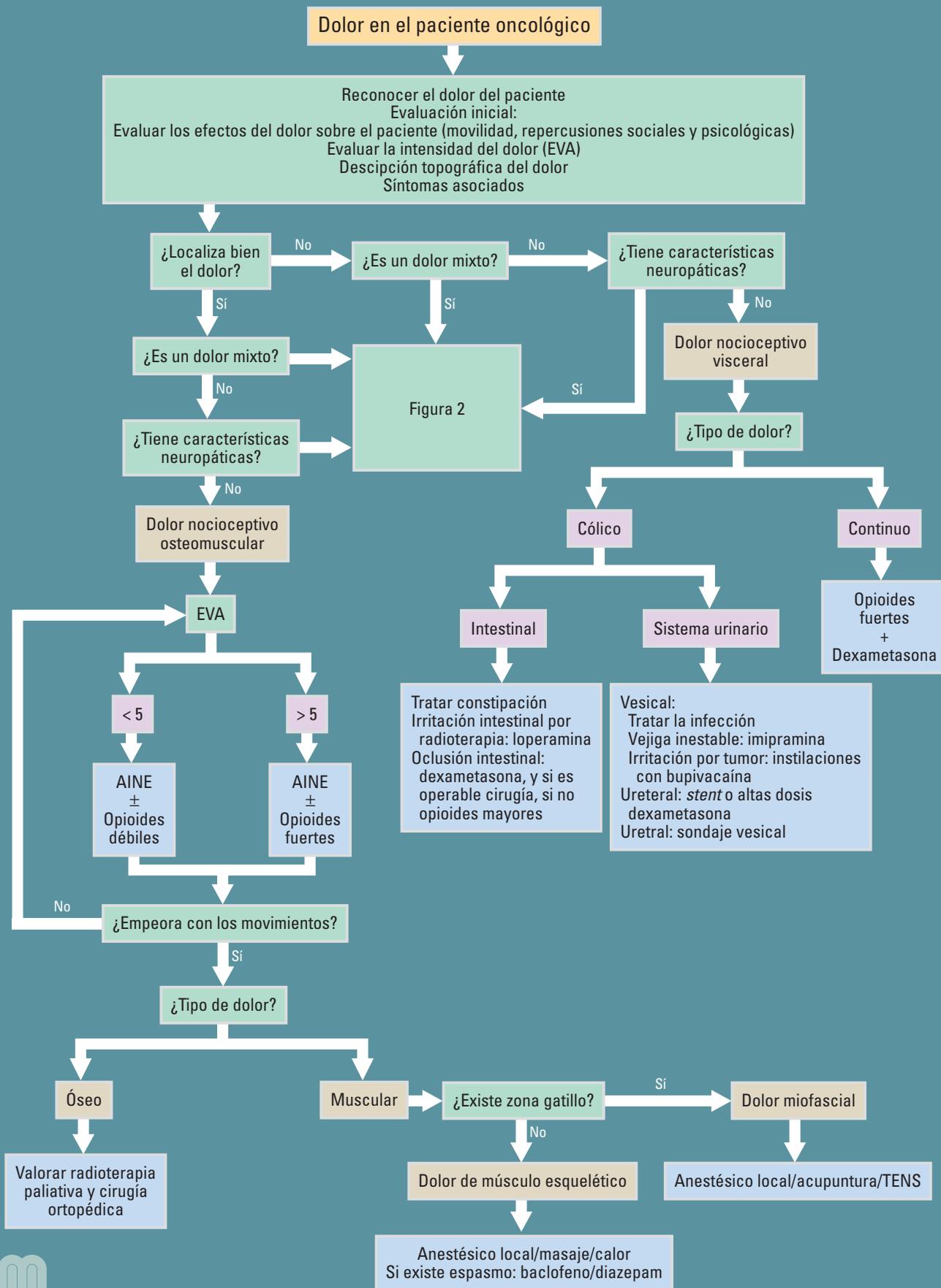
El metamizol tiene la propiedad de bloquear la transmisión del impulso doloroso a nivel de los nociocectores.

Este grupo de fármacos es capaz de controlar el dolor oncológico en un 50% de los enfermos durante un período de su enfermedad sin necesidad de añadir narcóticos. Son más efectivos en el tratamiento del dolor somático.

## Desventajas y efectos secundarios

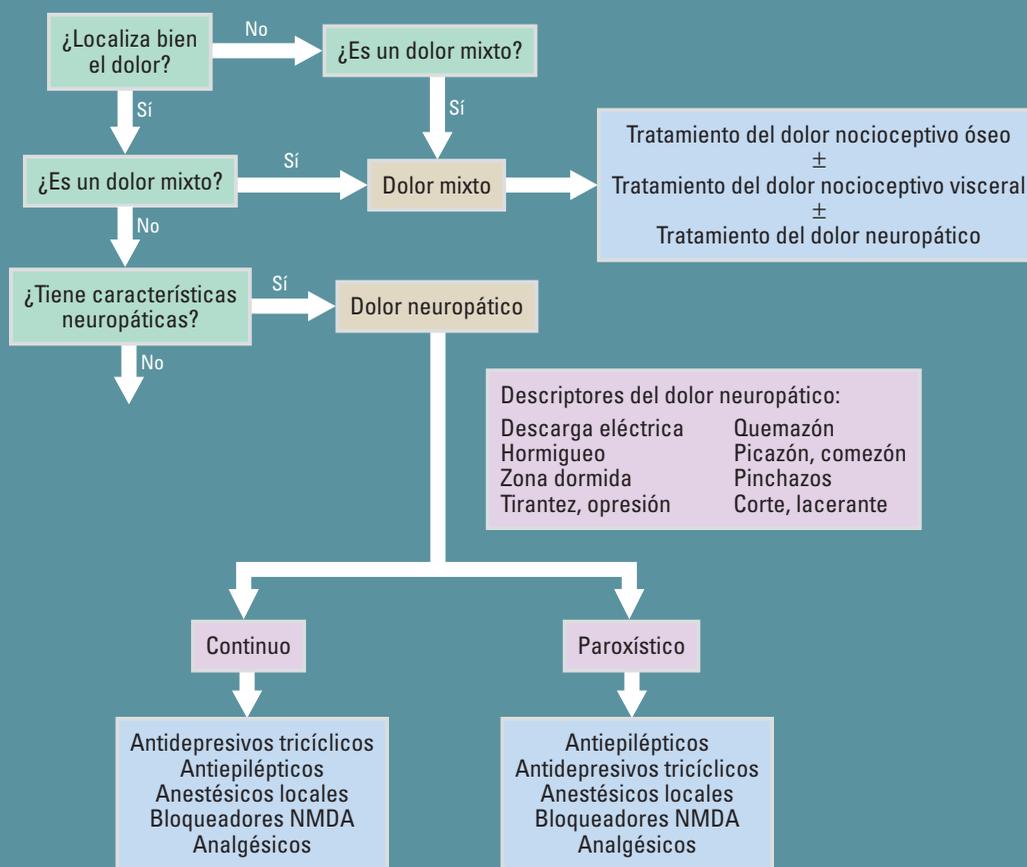
Todos ellos tienen techo analgésico. Y sus efectos indeseables los podemos clasificar en cuatro grupos:

1. Gastrointestinales: esofagitis, úlceras, hemorragias, colitis.
2. Renales: insuficiencia, nefritis intersticial, síndrome nefrótico.
3. Cardiovasculares: edemas, hipertensión arterial.
4. Hematológicos: trombopenia.
5. Neurológicos: confusión, mareo, somnolencia, hipocausia.



**Fig. 1.** Actitud para la evaluación y tratamiento del dolor en el paciente oncológico.

EVA: escala visual analógica; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.



**Fig. 2.** Tratamiento del dolor de tipo neuropático y mixto en paciente oncológico.

6. Hipersensibilidad: exacerbación de asma, rash cutáneo, anafilaxia.

### ¿Qué fármaco utilizar?

Es imposible predecir qué pacientes con un problema de dolor responderá a los efectos de los analgésicos no narcóticos. De todas formas los factores básicos considerados en la elección de un analgésico no narcótico lo podemos resumir en:

1. Historia de enfermedad ulcerosa: utilizar ibuprofeno, metamizol o paracetamol.
2. Mala función renal: el que menos efecto renal tiene es el diflunisal.
3. Problemas hemorrágicos: se puede utilizar el paracetamol.

### Interacciones farmacológicas

Las más importantes son las siguientes :

1. Antiácidos: disminuye su absorción, sobre todo indometacina y naproxeno.
2. Anticoagulantes orales: riesgo aumentado de sangrados. En los pacientes anticoagulados son de elección paracetamol, metamizol y clonixinato de lisina. Si es necesaria ma-

yor potencia antiinflamatoria son preferibles diclofenaco o nabumetona, siendo en estos casos recomendable monitorizar frecuentemente el tiempo de protrombina y ajustar la dosis de anticoagulante, ya que pueden potenciar su efecto.

3. Bloqueadores beta: retención hidrosalina. Con indometacina y piroxican disminuye el efecto hipotensor

4. Digoxina: aumenta su concentración plasmática y el riesgo de toxicidad. Es necesario monitorizar su concentración en sangre.

5. Diuréticos ahorradores de potasio: hiperpotasemia.

6. Diuréticos de asa: reducen su efecto, lo que hay que tener en cuenta en insuficiencia renal y ancianos.

7. Heparinas: aumenta el riesgo de sangrados.

8. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina: reducen su efecto antihipertensivo e inducen retención de sodio.

9. Sulfonilureas: riesgo de hipoglucemias, sobre todo cuando se emplean salicilatos.

## Analgésicos narcóticos

Hay tres tipos de receptores opioides: Mu (1 y 2), Kappa y Delta. Los más numerosos son los mu, que producen analge-

sia supraespinal, euforia, depresión respiratoria y dependencia física. Los kappa son responsables de la analgesia espinal, miosis y sedación. Los delta interactúan con los mu y participan de la analgesia y depresión respiratoria.

## Clasificación

Basada en su interacción con los receptores es la siguiente:

### Agonistas puros

Interaccionan exclusivamente con los receptores mu. Son los que tienen un mayor perfil analgésico: morfina, fentanilo, metadona, oxycodona, tramadol, codeína.

### Agonistas parciales

Presentan también actividad sobre los receptores mu, pero limitada al 50%, es decir, tienen techo terapéutico: buprenorfina.

### Mixtos

Son agonistas kappa y antagonistas mu: pentazocina.

### Antagonistas

Se fijan al receptor muy desplazan al opioide, revirtiendo su efecto: naloxona.

No se deben asociar agonistas puros con antagonistas o agonistas parciales. Es posible hacerlo con dos agonistas puros, lo que potenciará su acción sobre el receptor mu. Por ejemplo, el empleo de morfina de liberación inmediata como rescate en pacientes tratados crónicamente con fentanilo transdérmico<sup>59</sup>. Atendiendo a su *potencia analgésica*, es posible clasificarlos de la siguiente manera: a) opioides débiles: codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol, y b) opioides potentes: morfina, fentanilo, metadona.

## Indicaciones de los opioides

Son el tratamiento del dolor moderado-intenso nociceptivo, neuropático o mixto. En el dolor nociceptivo hay una respuesta dosis dependiente. En el dolor neuropático es distinta, siendo frecuentemente necesarias más dosis y la probabilidad de aparición de efectos secundarios es mayor.

## Efectos adversos

Los más frecuentes son los siguientes:

1. Acciones sobre el sistema nervioso central: euforia, disforia, confusión, psicosis, somnolencia.
2. Prurito.
3. Estreñimiento, náuseas y vómitos.
4. Retención urinaria.
5. Depresión respiratoria.

Los fármacos opioides más utilizados son los siguientes.

## Codeína

Se emplea en dosis de 30-60 mg cada 4/6 horas.

## Dihidrocodeína

Se emplea en dosis de 60 mg cada 12 horas. Puede provocar alucinaciones en ancianos y está contraindicada en pacientes con hiperreactividad bronquial.

## Tramadol

Se utilizan dosis de 50-100 mg cada 6 horas (formulación retardada: 100-150-200 mg cada 12 horas). Tiene mayor potencia analgésica que la codeína, poco riesgo de tolerancia y dependencia, y es posible su uso por vía subcutánea. Es efectivo en dolor de origen neuropático por su actividad sobre receptores NMDA, a diferencia del resto de opioides débiles.

## Morfina

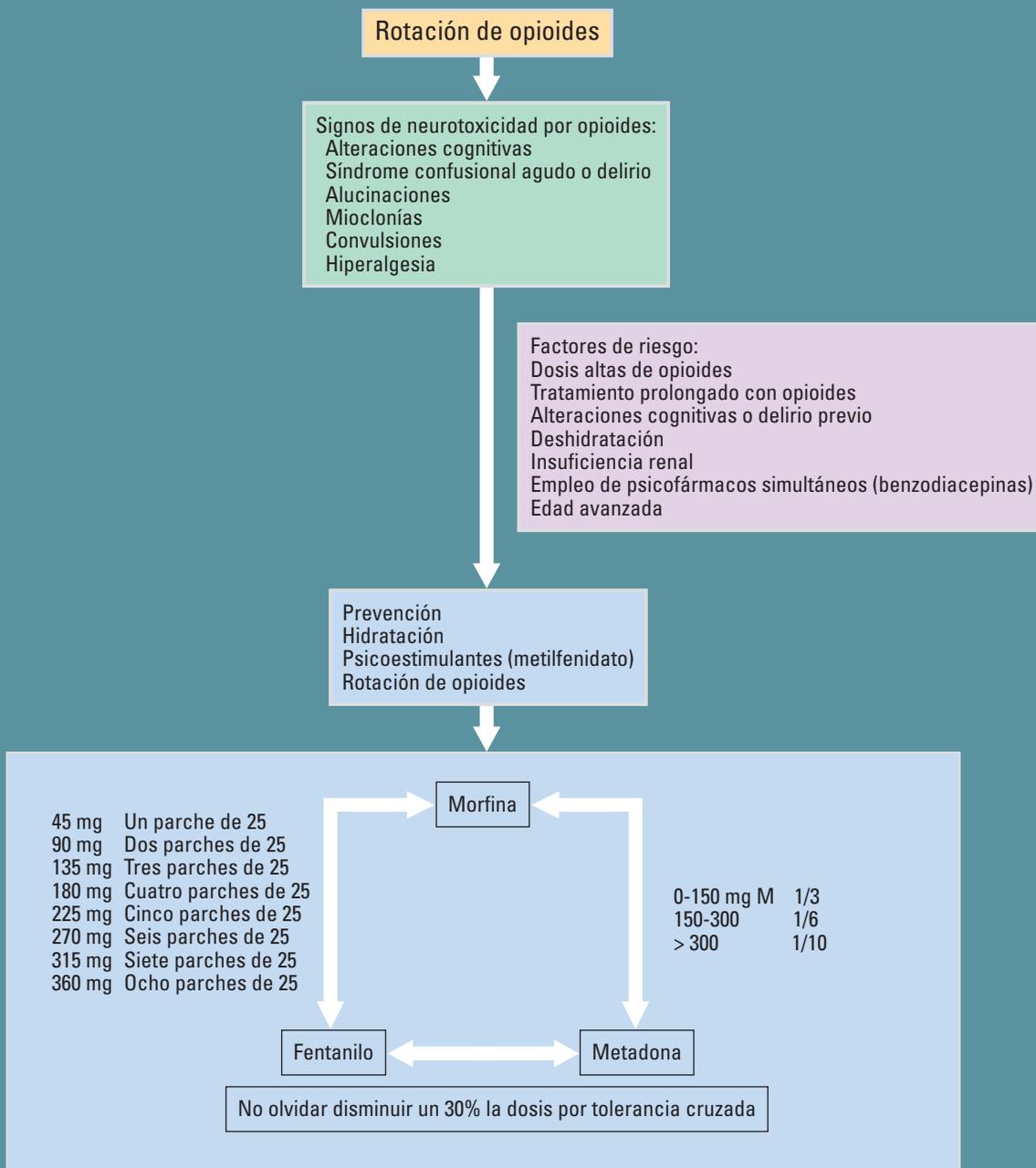
Es el más representativo. Inicia su acción a los 15 minutos y su efecto máximo es entre 1 a 2 horas. El intervalo de dosis con la morfina de liberación inmediata es de cuatro horas. La morfina de liberación retardada alcanza su máximo efecto a las 3 o 4 horas y se mantiene hasta 8 a 12 horas. Se debe iniciar con dosis de 10 mg/4 horas vía oral o 5 mg/4 horas vía subcutánea.

## Fentanilo

Es un opioide disponible en parches de 25, 50, 75 y 100  $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ . Es cómodo y fácil de aplicar. Está indicado en el dolor crónico relativamente estable, en los tumores de cabeza y cuello y en los casos de intolerancia a la vía oral. Al iniciar el tratamiento suele ser necesario emplear dosis de rescate de morfina de liberación rápida o subcutánea. El parche se aplica cada tres días. Fentanilo está también disponible en forma de citrato absorbible a través de mucosa oral, habiéndose mostrado eficaz por esta vía en el tratamiento del dolor oncológico episódico. Los efectos adversos son menores y la calidad de vida de los pacientes que lo utilizan mayor que con otros opioides. La dosis de inicio es con 25  $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ .

## Buprenorfina

Se administrará por vía transdérmica. Los parches son de 35, 52,5 y 70  $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$  y se aplican cada 72 horas. Su equivalencia es de 0,8, 1,2 y 1,6 mg/día en comprimidos sublinguales respectivamente. Al ser agonista parcial, la reversión con las dosis habituales de naloxona es sólo parcial.



**Fig. 3.** Rotación de analgésicos opioides.

## Metadona

Es un agonista que se utiliza en la desintoxicación de adictos a heroína, por su larga vida media, de 22-25 horas. Es el fármaco de elección en la rotación de opioides, por toxicidad o tolerancia excesiva del opioide que se estaba utilizando, y en el dolor de origen neuropático por su actividad sobre los receptores NMDA (fig. 3).

## Coadyudantes y coanalgésicos

Los fármacos coanalgésicos son medicamentos que se utilizan para el alivio del dolor solos o asociados con analgésicos, pero no clasificados como tales. Son importantes en el dolor neuropático.

Los más utilizados son los siguientes.

### Antidepresivos

Los mecanismos de acción de la mayoría de los antidepresivos son mayoritariamente sobre los sistemas de transmisión noradrenérgico y serotoninérgico. La inhibición de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina produce una mayor disponibilidad sináptica de estos neurotransmisores. El fármaco de elección es la amitriptilina, 25mg cada 24 horas al inicio, preferentemente en dosis nocturna. Las dosis se incrementarán progresivamente hasta un máximo 150 mg/día. Está contraindicada en la hipertrofia prostática, glaucoma, arritmias y epilepsias.

### Anticonvulsivantes

Son eficaces en el dolor neuropático, preferiblemente paroxístico y lancinante. Los más empleados son la carbamacepina y la gabapentina. Sus efectos secundarios, aunque escasos, son la somnolencia, las náuseas y la sensación de inestabilidad. Carbamacepina ha sido el fármaco más empleado de

este grupo para el tratamiento del dolor neuropático, sobre todo en la neuralgia del trigémino. Se inicia con 100-200 mg c/12-24 h y se incrementan progresivamente las dosis hasta un máximo de 1.600 por día. Hay presentaciones en compuestos de 200 y 400 mg. La gabapentina se ha mostrado útil en la neuropatía diabética y neuralgia postherpética, y tiene la ventaja de no precisar monitorización periódica. Se han empleado dosis hasta 3.600 mg c/24h de manera progresiva con un buen perfil de seguridad y tolerancia, empezando por 300 mg.

### Corticoesteroides

Están indicados cuando la inflamación sea la principal causa del dolor: compresión y/o infiltración nerviosa, distensión capsular, obstrucción de conductos, cefaleas por hipertensión craneal, metástasis óseas. La dexametasona es el corticoesteroide más utilizado, siendo el más potente, el de efectos más prolongados y el de menor actividad mineralocorticoide (menor retención hidrosalina).

## Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

- Aliaga L, Baños J, Barrutell C, Molet J, Rodríguez A. Tratamiento del dolor, teoría y práctica. Barcelona: MCP, 1995.
- Morphine in cancer pain: modes of administration. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 1996;312:823-6.
- Muriel C, Madrid JL. Tratamiento farmacológico del dolor. *Europharma*, 1993.
- Neira Reina F, Ortega García JL. El empleo de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos en los síndromes dolorosos. *Jano Extra* Nov 2000;(59)1.367:77-89.
- Trelis J, Lozano A, Argimon J, Gómez-Batiste X. Fármacos coanalgésicos y coadyudantes. En: Gómez-Batiste X, Planas Domingo J, Roca Casas J, Viladiu Quemada P, editores. *Cuidados Paliativos en oncología*. Barcelona: Editorial Jims S.A.; 1996; p. 175-83.