

TRATAMIENTO DE SOPORTE: DOLOR ONCOLÓGICO

1. GENERALIDADES

1.1. DEFINICIÓN E INCIDENCIA

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como una “experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con un daño real o potencial a los tejidos o descrita por el paciente como ocasionada por esta lesión”. Se trata por tanto de una experiencia subjetiva, y debemos asumir que existe siempre que el paciente lo manifieste.

En pacientes oncológicos la prevalencia global se estima en más de un 70%¹, con cifras algo menores en el momento del diagnóstico (25-30%) y sobre todo en los estadios más avanzados de la enfermedad (hasta un 80%), y con una prevalencia mayor en ciertos tipos de cáncer como el pancreático o el de cabeza y cuello².

Además del malestar que produce el propio dolor en el paciente, éste tiene un impacto psicosocial que se relaciona directamente con la intensidad del dolor³ y que puede mermar notablemente la calidad de vida de los pacientes, tanto a nivel psicológico (cambios en el estado de ánimo, en las conductas y rutinas, depresión) como a nivel social (alteración de las relaciones sociales, aislamiento, irascibilidad). Tanto es así y tal es el impacto devastador en la calidad de vida, que ciertos pacientes llegan a temer más el dolor que su propia muerte⁴. De ahí surge el concepto de “dolor total”, que tiene en cuenta la relación entre las esferas

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

física, psíquica y social, y que parece describir mejor la percepción dolorosa del paciente.

La evidencia actual permite concluir que el manejo del dolor en el paciente oncológico es muchas veces inadecuado ya que el alivio es insuficiente^{5,6}. En un estudio realizado en once países de Europa los resultados arrojados fueron, entre otros, que solo un cuarto de los pacientes encuestados recibían tratamiento farmacológico analgésico apropiado, un tercio de los pacientes percibió que el clínico no tenía tiempo de hablar de su dolor, y un tercio manifestó que su malestar era tan insoportable que prefería morir⁷.

El dolor es por tanto un síntoma que no debe ser menospreciado ni ignorado, y sobre el cual los profesionales deben incidir como un objetivo más de la terapia oncológica integral.

1.2. CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Según la American Cancer Society, la causa más frecuente de dolor en el paciente oncológico es el propio tumor (compresión de la médula espinal, obstrucción de vías, metástasis óseas). La segunda causa de dolor es debida al tratamiento (quimioterapia y radioterapia, cirugía, procedimientos diagnósticos), y la tercera debida a la debilidad general, a la inmovilización (estreñimiento, úlceras) y a otras causas.

La clasificación del dolor oncológico no es uniforme. Históricamente el dolor se ha clasificado según su patogenia como nociceptivo (si está causado por la presencia de un estímulo doloroso sobre los nociceptores), y neuropático (si se produce por una alteración en las estructuras del sistema nervioso), y por su duración como agudo (limitado en el tiempo que desaparece con el estímulo que lo causa) y crónico (dura meses o años y persiste tras eliminar el estímulo que lo causa, afectando así a nivel emocional). No obstante, esta clasificación ha debido ser reevaluada para adaptarla al dolor oncológico.

De hecho, se han ido añadiendo nuevos conceptos relacionados con el dolor como los que se describen a continuación:

- Dolor óseo: relacionado con la aparición de metástasis óseas, en este curso será tratado en un tema a parte.
- Dolor visceral: por ejemplo el dolor en la espalda debido a afectación renal.
- Dolor referido: por ejemplo el dolor causado por una inflamación del hígado pero que el paciente siente en el hombro derecho, debido a que el hígado inflamado comprime una fibra nerviosa que irradia el hombro derecho.

- Dolor fantasma: dolor de una parte del cuerpo que ha sido amputada. Aproximadamente la mitad de los pacientes a los que amputan un brazo o una pierna sienten dolor tras la operación, y un tercio de las mujeres a las que reseccionan un pecho.
- Dolor irruptivo: dolor severo que aparece de forma brusca como una crisis, de intensidad elevada y que suele durar un tiempo breve.

Estos últimos años se ha estado desarrollando una herramienta para clasificar el dolor oncológico llamada Edmonton Classification of Cancer Pain (ECS-CP) con el objetivo de estandarizar la clasificación y mejorar las comparaciones entre estudios⁸. Este test tiene en cuenta cinco ítems: mecanismo del dolor, existencia de estímulo doloroso, distrés psicológico, comportamiento adictivo y función cognitiva.

Los objetivos de la clasificación del dolor oncológico son, en última instancia, la estandarización de la medida del dolor y la optimización del enfoque terapéutico para un mejor control.

1.3. VALORACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR

Puesto que el dolor es una sensación subjetiva, solo el paciente puede definir la intensidad del mismo. Esto se hace mediante escalas estandarizadas. La más utilizada es la que se muestra en la figura 1: la Escala Visual Analógica (EVA)⁹.

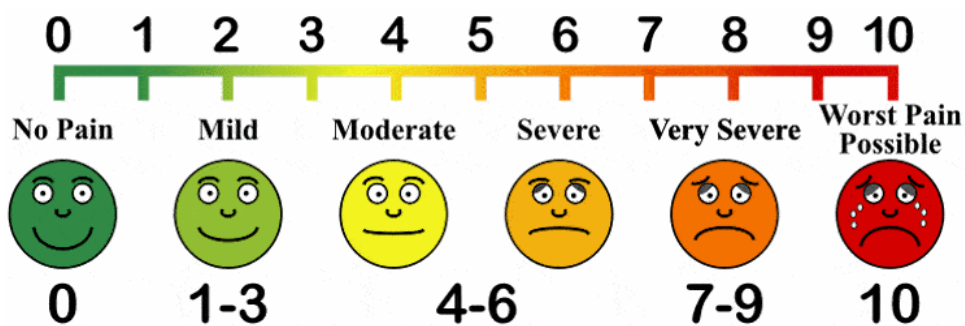


Figura 1: Escala Visual Analógica (EVA) para la medida del dolor.

En el caso de pacientes con dificultades para la comunicación, el clínico debe observar actitudes relacionadas con el dolor como la expresión facial, quejidos, o cambios en el comportamiento o en la rutina diaria, ya que estas actitudes nos informan indirectamente de la situación clínica del paciente¹⁰. Tanto estos como el resto de pacientes oncológicos deben ser informados de su situación y de los momentos de posible aparición del dolor, deben ser empoderados, educados y animados a comunicar con médicos, enfermeros, y farmacéuticos ya que se demostró que las intervenciones basadas en la educación del paciente resultaban en beneficios significativos en el manejo del dolor oncológico¹¹.

Por último, es importante entender que la medida del dolor no es algo estático sino dinámico que evoluciona con la enfermedad y con la analgesia

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

administrada, por lo que debe ser reevaluado en cada entrevista para asegurar un control óptimo y un confort adecuado del paciente.

2. PRINCIPIOS DEL MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

2.1. ESCALERA “VERSUS” ASCENSOR ANALGÉSICO

A mediados de los años 80 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una escalera analgésica para el abordaje del dolor que todavía se emplea hoy en día y que se muestra en la figura 2.

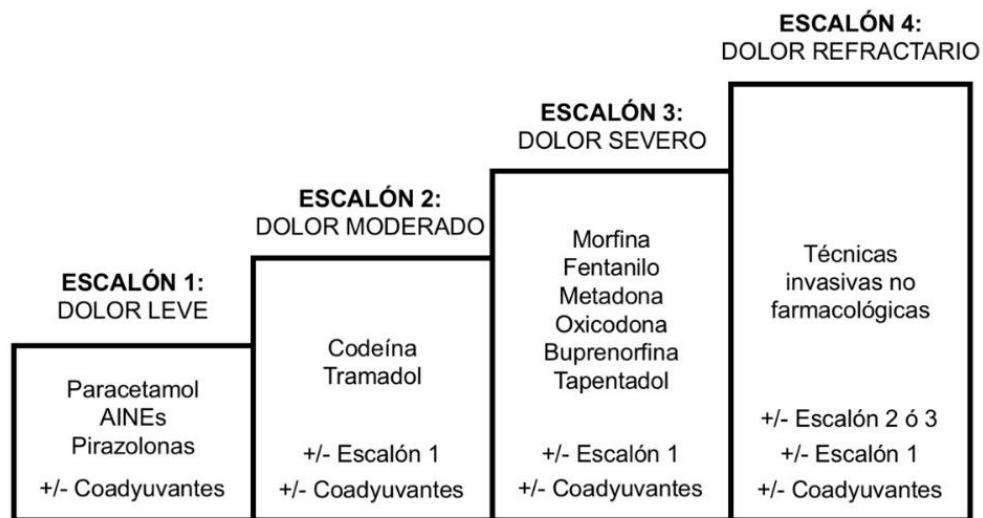


Figura 2: Escalera analgésica propuesta por la Organización Mundial de la Salud.

La estrategia que propone la OMS consiste en un aumento progresivo y paulatino de la analgesia paralelamente al aumento en la intensidad del dolor, utilizando los analgésicos no opioides y los adyuvantes en cualquier escalón de la terapia, opioides menores en el segundo escalón, y opioides mayores en el tercer escalón¹².

A lo largo de los últimos años, varios autores han propuesto adaptaciones de esta escalera analgésica alegando que en los casos de dolor intenso, recorrer todos los escalones resulta lento, y el alivio del dolor es insuficiente durante las

primeras semanas, lo cual tiene una repercusión importante en la calidad de vida del paciente. Por este motivo proponen, en los casos de dolor intenso, empezar por el tercer escalón, convirtiendo la escalera en un ascensor analgésico en el cual se podría acceder a cualquier piso desde el principio, y además añaden un cuarto piso en el que se encontrarían las técnicas analgésicas no farmacológicas^{13,14}.

Otros autores sugieren eliminar el segundo escalón ya que dosis bajas de morfina demostraron una reducción significativa del dolor en comparación con los opioides menores en el tratamiento del dolor oncológico moderado, con un perfil de seguridad muy similar¹⁵.

A continuación hablaremos de las generalidades del tratamiento del dolor oncológico, e iremos revisando las terapias farmacológicas que mejor se ajustan a cada intensidad del dolor, independientemente de si se accede a ellas de forma directa o progresiva.

2.2. CONSIDERACIONES GENERALES DEL MANEJO DE OPIOIDES

La OMS propuso una metodología basada en cinco consideraciones fundamentales acerca del manejo de analgésicos opioides, con el fin de asegurar una mejoría del dolor en un 70-90% de los pacientes^{12,16}. Las guías actuales mantienen estas recomendaciones¹⁷. Dichas recomendaciones son las siguientes:

1. Favorecer la vía oral, excepto si no es posible por vómitos, disfagia, estado de conciencia alterado, u otros. En ese caso, los supositorios rectales constituyen una alternativa adecuada, así como las infusiones continuas por vía subcutánea.

2. Administrar la analgesia a horas fijas. Un buen control del dolor requiere una analgesia de base a intervalos fijos, y una analgesia de rescate para tratar el dolor irruptivo equivalente al 10-15% de la dosis total diaria de opioides. Las recomendaciones actuales para el control basal del dolor incluyen opioides de liberación prolongada cada 12h para evitar efectos de final de dosis y simplificar el régimen posológico.

3. Utilizar la escalera analgésica. Como hemos comentado, este punto está siendo revisado y parece que pierde terreno frente al ascensor analgésico. Se mantiene la recomendación de no usar combinaciones de opioides mayores (aumenta el riesgo de efectos adversos sin aumentar el efecto analgésico), ni combinaciones de opioides mayores con opioides menores (los opioides menores pueden desplazar a los opioides mayores de su unión a los receptores mu, perdiendo efecto analgésico e incluso pudiendo precipitar un síndrome de abstinencia).

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

4. Individualizar el tratamiento. A diferencia de los analgésicos no opioides y de los opioides menores, los opioides mayores carecen de techo analgésico. Los fármacos que tienen techo analgésico tienen una dosis máxima, y aumentos de dosis por encima de ésta no producen un mayor efecto analgésico, aunque sí que aumentan los efectos adversos. Para los opioides mayores esto es distinto: no existe una dosis máxima, por lo que el clínico deberá encontrar la dosis óptima para cada paciente de forma individual.

5. Hacer constar por escrito las administraciones de medicación, tanto por parte del paciente como de los familiares, con el fin de tener un registro de la analgesia que permitiría posteriores reevaluaciones de la terapia.

3. TRATAMIENTO DEL DOLOR LEVE: FÁRMACOS NO OPIOIDES

3.1. GENERALIDADES

- Se recomienda iniciarlos con EVA < 4.
- Son fármacos indicados en el dolor leve o moderado debido a su baja potencia analgésica, que pueden utilizarse en cualquier escalón de la terapia en asociación con otros analgésicos más potentes¹².
- Tienen techo analgésico.
- Son bien conocidos, efectivos y seguros.

3.2. PARACETAMOL

- Analgésico y antipirético. Parece inhibir la ciclooxigenasa 3 del tejido del Sistema Nervioso Central (SNC) sin inhibir las isoformas 1 y 2.
- Dosis habitual: 1g/6-8h vía oral, intravenosa o rectal.
- Dosis máxima: 4g/día. La sobredosis puede llegar a producir necrosis hepática y muerte. El antídoto es N-Acetilcisteína.
- Se ajusta por función renal y hepática.
- Toxicidad principal: hepática. Precaución al administrarlo conjuntamente con otros fármacos hepatotóxicos o con etanol.
- Es seguro en lactancia y embarazo.

3.3. AINES

- Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios por inhibición de las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2.
- Selectividad por la isoforma del enzima variable según el AINE.
- Toxicidad principal: gastrointestinal (asociar gastroprotección), renal (disminución del filtrado glomerular que puede causar glomerulonefritis), y cardiovascular (aumento de la tensión arterial, contribuyendo al daño renal por disminución del flujo renal).
- Los AINEs COX2 selectivos tienen mayor riesgo cardiovascular y trombótico.
- En la Tabla 1 se muestra una clasificación de ciertos AINEs en función de su selectividad frente a las isoenzimas de la COX.

Selectivo COX1	AAS	Mayor riesgo gastrointestinal
Dual	Naproxeno, indometacina	
Preferente COX2	Oxicams	
Selectivo COX2	Coxibs	Mayor riesgo trombótico

Tabla 1: Clasificación de AINEs en función de su selectividad frente a las isoenzimas de ciclooxigenasa (COX).

- En una revisión sistemática de 11 estudios (949 pacientes) los resultados no fueron concluyentes acerca del uso de AINEs solos o en combinación con opioides para el tratamiento del dolor moderado ya que la evidencia era pobre o insuficiente¹⁸.

3.4. PIRAZOLONAS

- Fármaco principal: metamizol = dipirona.
- Analgésico, espasmolítico y excelente antipirético.
- Dosis habitual: 1-2g/6-8h por vía oral o parenteral.
- Dosis máxima: 3,5g/día por vía oral (6 cápsulas) y 6g/día por vía intravenosa (3 ampollas).
- En tratamientos cortos no necesita ajuste por función renal ni hepática. No obstante, en casos de insuficiencia renal o hepática se recomienda no administrar repetidamente dosis elevadas.
- Toxicidad principal: hematológica. Puede producir agranulocitosis potencialmente mortal, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con tratamientos prolongados por tener mayor riesgo de toxicidad a largo plazo. La agranulocitosis puede aparecer en cualquier momento del tratamiento incluso con exposiciones previas, y no depende de la dosis administrada. En algunos países esto ha suscitado el cese de su comercialización. Otro efecto adverso típico es la hipotensión dosis-dependiente.
- Contraindicado en pacientes con porfiria, riesgo de hemólisis, lactancia, y tercer trimestre de embarazo.

4. TRATAMIENTO DEL DOLOR MODERADO: FÁRMACOS OPIOIDES MENORES

4.1. GENERALIDADES

- Se recomienda iniciarlos con EVA entre 4 y 6.
- Son fármacos indicados en el dolor moderado, asociados o no a fármacos del primer escalón cuando éstos son insuficientes.
- Mecanismo de acción: unión a receptores opioides μ (también κ y σ), responsables del efecto analgésico, la depresión respiratoria y la sedación.
- Tienen techo analgésico.
- Nunca deben asociarse a opioides mayores debido a que compiten por su unión a los receptores μ . La administración puntual de un opioide menor en un paciente en tratamiento con morfina disminuye el efecto analgésico ya que estimula el receptor μ con menor intensidad, y además puede precipitar un síndrome de abstinencia a opioides.
- Efectos secundarios comunes: estreñimiento, vómitos, cefalea, mareos, y sedación.
- Numerosos autores concluyeron que el uso de opioides menores para el tratamiento del dolor oncológico moderado fue más efectivo que el uso de placebo. No obstante, no hubo diferencias significativas al comparar la administración de AINEs junto con opioides menores frente a los mismos fármacos en monoterapia^{19,20}.
- Controversia en la escala analgésica de la OMS: ¿Opioides menores en el segundo escalón o dosis bajas de morfina?¹⁵.

4.2. CODEÍNA

- Se metaboliza a morfina a través del citocromo P2D6. Existen metabolizadores lentos (el tratamiento analgésico puede ser prácticamente ineficaz) y rápidos (puede producir toxicidad).
- Dosis recomendada: 30-60mg/4-6h por vía oral.
- Techo analgésico: 60mg/4h.

4.3. TRAMADOL

- También existen metabolizadores lentos (el tratamiento analgésico puede ser prácticamente ineficaz) y rápidos (puede producir toxicidad).
- Dosis recomendada: 50-100mg/6h por vía oral o parenteral.
- Techo analgésico: 400mg/24h.
- Además de actuar sobre los receptores mu, también inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, por lo que hay que tener especial precaución:
- No asociar a inhibidores de la monoaminoxidasa ni a antidepresivos tricíclicos por riesgo de crisis hipertensiva.
- No asociar a inhibidores de la recaptación de serotonina por riesgo de síndrome serotoninérgico.

5. TRATAMIENTO DEL DOLOR INTENSO: FÁRMACOS OPIOIDES MAYORES

5.1. GENERALIDADES

- Se recomienda iniciarlos con EVA > 6.
- Son fármacos indicados en el dolor intenso, asociados o no a fármacos del primer escalón (pero no del segundo).
- Existen agonistas puros, agonistas parciales, y agonistas-antagonistas.
- Mecanismo de acción: unión a receptores opioides μ (también κ y σ), responsables del efecto analgésico, la depresión respiratoria y la sedación.
- Únicos que NO tienen techo analgésico. Debe encontrarse la dosis óptima individualizada para cada paciente, siendo la única limitación la aparición de reacciones adversas.
- Toxicidad principal: depresión respiratoria potencialmente mortal. En caso de sobredosis, el antídoto es naloxona intravenosa cada 2 minutos hasta normalización del ritmo respiratorio con monitorización de la saturación de oxígeno.
- Otras toxicidades: sedación (sobre todo al principio de tratamiento), náuseas y vómitos (por activación de la zona gatillo, más comunes al principio del tratamiento y tratables con metoclopramida o haloperidol), estreñimiento (prevenible con movilización, hidratación y laxantes/enemas)²¹. La N-metilnaltrexona es un antagonista selectivo de la unión de opioides a los receptores μ , que no atraviesa la barrera hematoencefálica por ser una amina cuaternaria, por lo que disminuye el estreñimiento causado por opioides sin alterar el efecto analgésico de éstos.

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

- Los mecanismos de toxicidad son dosis-dependientes.
- Todos los opioides producen tolerancia (necesidad de una dosis cada vez mayor para conseguir el mismo efecto analgésico) y dependencia (deseo persistente e intenso de consumir la sustancia).
- Síndrome de abstinencia: se produce al retirar el fármaco o disminuir su dosis de forma brusca: se recomienda retirarlo de forma progresiva. Precaución al administrar antagonistas, agonistas parciales u opioides menores ya que pueden precipitar un síndrome de abstinencia.

5.2. TITULACIÓN Y ESCALADAS DE DOSIS

Para asegurar un control óptimo del dolor con la mínima aparición de reacciones adversas, debe administrarse un opioide basal de liberación prolongada a intervalos fijos, y un opioide de rescate con una dosis correspondiente al 10-15% de la dosis total diaria de opioide en los momentos de dolor irruptivo, preferiblemente de liberación inmediata¹⁷.

Se recomienda que el opioide de elección en el tratamiento del dolor oncológico moderado/intenso sea la morfina con un nivel de evidencia I,A¹².

La titulación de dosis es el proceso a través del cual se busca la dosis necesaria para cada paciente de forma individualizada. Consiste en administrar dosis crecientes de morfina hasta encontrar la dosis óptima. Se suele comenzar con 5-10mg de morfina oral cada 4h; si en 24h no se controla el dolor, se aumenta la dosis de morfina en un 25-50% de la dosis total, y así sucesivamente hasta conseguir un buen control del dolor durante todo el día. Después, se suma la dosis total diaria de morfina y se divide por dos, para administrar cada 12h en comprimidos de liberación prolongada²².

Una vez establecida la analgesia de base y los rescates (dolor irruptivo), puede ocurrir que la analgesia sea insuficiente (por progresión de la enfermedad, por tolerancia, etc). En este caso es necesario volver a aumentar la dosis total diaria. Los aumentos deben realizarse en un 25-50% de la dosis total, y en casos de dolor severo se puede llegar a duplicar la dosis de un día para otro. Si el paciente necesita más de cuatro rescates al día, conviene aumentar la dosis del opioide basal ya que es indicativo de un mal control del dolor¹⁷.

5.3. ROTACIONES DE OPIOIDES

En ocasiones, tras una pérdida de eficacia del tratamiento opioide y a pesar de aumentos repetidos de dosis, el efecto analgésico no aumenta y el paciente siente dolor, llevándolo a abusar de los rescates (lo cual aumenta la tolerancia al tratamiento) y generando así un círculo vicioso.

En estos casos y en los que las reacciones adversas son intolerables un gran número de autores recomienda cambiar de fármaco, proceso conocido como “rotación” o “switching”²³⁻²⁶.

La rotación de opioides se realiza con la ayuda de tablas de conversión²⁷.

FÁRMACO	DOSIS EQUIVALENTE (mg)
Morfina oral	30 mg
Morfina SC	20 mg
Morfina IV	10 mg
Metadona	Gran variabilidad
Oxicodona	15 mg
Tramadol	300 mg
Codeína	300 – 360 mg

Tabla 1: Algunos ejemplos de equivalencias entre opioides.

La OMS recomienda como opioides mayores esenciales para el tratamiento del dolor y cuidados paliativos: morfina, fentanilo y metadona²⁸.

5.4. MORFINA

- Opioide de elección.
- Vida media corta, lo que facilita la escalada de dosis.
- Múltiples presentaciones comercializadas: comprimidos de liberación inmediata, de liberación prolongada, efervescentes, solución oral y ampollas y viales inyectables.
- Equivalencia de vías: 3.VO = 2.SC = 1.IV.
- Atraviesa la barrera hematoencefálica y sufre metabolismo de primer paso hepático (90%).
- Requiere ajuste de dosis en insuficiencias renal y hepática, así como en pacientes de edad avanzada.
- Contraindicada en íleo paralítico, depresión respiratoria, traumatismo craneal, enfermedad hepática aguda, y junto con IMAOs.

5.5. FENTANILO

- También múltiples presentaciones, aunque las más interesantes son:
 - Los parches transdérmicos por su comodidad (cambio cada 72h, interesante en pacientes que no pueden tragar o en malos cumplidores). Ojo: inicio de acción lento (12-15h), y efecto residual al quitar el parche (unas 17h).
 - Los comprimidos sublinguales y comprimidos para chupar o “chupa-chups”, de liberación inmediata. Buena alternativa para el dolor irruptivo, ya que su acción es rápida y corta (15min-4h)
 - Pulverización nasal.
 - Película bucal. La facilidad de administración es una ventaja, aunque conlleva un mayor riesgo de abuso y adicción.
- Conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico²⁷:

DOSIS MORFINA ORAL (mg/día)	DOSIS FENTANILO TRANSDÉRMICO (mcg/h)
<135	25
135 – 224	50
225 – 314	75
315 – 404	100
495 – 584	150
675 – 764	200

Tabla 2: Equivalencias entre morfina oral (dosis total diaria) y fentanilo transdérmico

5.6. METADONA

- Presentaciones orales y parenterales.
- Varios estudios han demostrado que la metadona oral es una buena alternativa en pacientes que no responden a morfina u otros opioides, por tener menor tolerancia cruzada^{17,29}.
- Semivida larga, que permite regímenes de dosificación cómodos.
- Elevada potencia analgésica: al rotar de cualquier opioide a metadona, hay que dividir la dosis entre $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{12}$.

5.7. OTROS OPIOIDES: OXICODONA, BUPRENORFINA Y TAPENTADOL

- Oxycodona es una alternativa adecuada a la morfina oral. Existe una marca comercial que combina oxycodona con naloxona (antagonista), que bloquea los receptores opioides intestinales y reduce el estreñimiento inducido por opioides.
- Buprenorfina es un agonista parcial que presenta la ventaja de no necesitar ajustes por insuficiencia renal. Puede ser utilizada con seguridad en pacientes en hemodiálisis³⁰.
- Tapentadol se administra vía oral e inhibe la recaptación de noradrenalina, por lo que es útil en dolor neuropático. No tomar conjuntamente con IMAOs o ISRS (igual que tramadol).

6. OTROS ANALGÉSICOS: KETAMINA Y CANNABIS

6.1. KETAMINA

- Antagonista no competitivo de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). En muchas formas de dolor crónico, los receptores post-sinápticos de NMDA se encuentran abiertos, lo que mediante flujo de iones calcio lleva a un aumento de la plasticidad neuronal, sensibilización central, alodinia e hiperalgesia. El bloqueo de estos receptores por fármacos como la ketamina parece atenuar estos cambios y mejorar la calidad de vida del paciente.
- Fármaco de tercera línea en dolor oncológico refractario a opioides y a otros adyuvantes, especialmente en casos de tolerancia a opioides, existencia de componente neuropático, dolor inflamatorio, depresión, o una combinación de estos³¹.
- Ketamina reduce el dolor y los requerimientos de morfina por reducir la tolerancia a opioides. Esto supone un mayor riesgo de toxicidad por opioides (en algunos estudios, el doble de reacciones adversas en el grupo tratado con ketamina y opioides frente al grupo tratado con opioides solos)^{32,33}.
- Su uso es controvertido sobre todo en cuanto a la dosis óptima, que además varía enormemente en función de la vía de administración seleccionada.
- Genera tolerancia y dependencia.
- Principales efectos adversos, todos dosis-dependientes: alucinaciones, disforia, sedación, neurotoxicidad, urotoxicidad, hiperalgesia y alodinia.

6.2. CANNABIS

- Autorizado en España únicamente para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple; no autorizado para tratamiento de dolor oncológico.
- Existen algunas publicaciones que han demostrado beneficio en el uso de cannabinoides frente a placebo en pacientes con cáncer avanzado con dolor refractario a opioides^{34,35}.
- Otro estudio más reciente demostró que los cannabinoides administrados a través de la oromucosa no fueron superiores a placebo en el tratamiento del dolor oncológico, aunque sugiere que pueden ser útiles en pacientes que hayan recibido dosis bajas de opioides o que hayan desarrollado intolerancia a éstos³⁶. Serían necesarios más estudios aleatorizados y análisis de subgrupos para definir las poblaciones que más podrían beneficiarse de esta terapia.

7. FÁRMACOS COADYUVANTES

7.1. GENERALIDADES

Se denomina coadyuvantes a aquellos fármacos capaces de aumentar la eficacia de los analgésicos administrados permitiendo reducir su dosis y así la tolerancia y los efectos adversos.

Se distingue el coanalgésico del coadyuvante analgésico en que el primero tiene acción analgésica propia aunque su uso principal no es este (por ejemplo los anticonvulsivantes), mientras que el segundo carece de acción analgésica *per se* pero disminuye el dolor por otros mecanismos (por ejemplo los corticoides). De ahora en adelante se hace referencia al conjunto de estos fármacos como “coadyuvantes”.

Los coadyuvantes se pueden utilizar en cualquier escalón de la analgesia y son fáciles de usar aunque su inicio de acción es lento.

Los coadyuvantes con indicación aprobada en España para el tratamiento del dolor son: amitriptilina, duloxetina, pregabalina y gabapentina.

7.2. ANTIDEPRESIVOS Y ANTICONVULSIVANTES

Antidepresivos y anticonvulsivantes se utilizan en coadyuvancia para el tratamiento del dolor neuropático, que según la IASP, es aquel que resulta de lesiones en el sistema somatosensorial derivadas de la propia enfermedad. La IASP facilita un sistema de diagnóstico y gradación del dolor neuropático³⁷.

En una revisión sistemática publicada recientemente se concluyó que gabapentina, pregabalina, amitriptilina y venlafaxina demostraron reducir la intensidad del dolor, aunque con una calidad de evidencia baja o muy baja³⁸.

Los coanalgésicos considerados de primera línea y recomendados para el tratamiento del dolor neuropático^{39,40} son:

- Amitriptilina: antidepresivo tricíclico, en el espacio sináptico aumenta los niveles de noradrenalina, acetilcolina e histamina, por lo que produce numerosos efectos adversos derivados de su propio mecanismo de acción. Puede producir efectos secundarios cardíacos, sobre todo en ancianos. No requiere ajustes por función renal.
- Duloxetina: inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. El inicio de su acción es más rápido que el de amitriptilina, y además parece producir menos efectos adversos por tener menos efecto anticolinérgico que amitriptilina (es decir, duloxetina produce menos sequedad de boca, sedación, estreñimiento y retención urinaria, hipotensión, náuseas y visión borrosa). No requiere ajustes por función renal, pero no debe administrarse si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30ml/min.
- Gabapentina: Es un análogo estructural del neurotransmisor GABA y su mecanismo de acción no está bien dilucidado. Es el fármaco más apoyado por

la evidencia disponible. En un estudio fase 3 se concluyó que la asociación de gabapentina con opioides obtuvo mejores resultados en el alivio del dolor que los mismos opioides en monoterapia⁴¹ aunque el dolor fue tanto oncológico como no oncológico. Las reacciones adversas más frecuentes son mareos, náuseas y ataxia. Requiere ajuste de dosis por función renal.

- Pregabalina: También es un análogo estructural del GABA, que se une a canales de calcio dependientes de voltaje en el sistema nervioso central. Requiere ajuste de dosis por función renal.

Ni gabapentina ni pregabalina se unen directamente a los receptores del GABA ni influyen en su recaptación o degradación, pero ambos fármacos se desplazan mutuamente por lo que no deben usarse en combinación.

7.3. FÁRMACOS NO ANALGÉSICOS

7.3.1. CORTICOIDES

Los corticoides son efectivos en el dolor oncológico debido a que disminuyen el edema y la inflamación peritumoral. Están indicados en los casos de dolor por metástasis óseas, compresión medular e hipertensión craneal. Los más comunes son:

- Dexametasona: el más utilizado por su elevada potencia y su bajo efecto mineralcorticoide que minimiza la retención de líquidos. Dosis: 4-8mg/8h por vía oral o IV.
- Metilprednisolona.
- Prednisona.
- Betametasona: presenta la ventaja de que puede administrarse por vía intraarticular e intralesional. Dosis: 0,5-8mg.

Debe evitarse el uso prolongado de corticoides debido a su alto potencial de reacciones adversas: síndrome de Cushing, hiperglucemia, hipertensión, hipopotasemia, glaucoma, úlcera gastroduodenal, etc. La retirada brusca del tratamiento puede precipitar una insuficiencia suprarrenal con aumento del dolor, por eso deben retirarse progresivamente (retirar un cuarto de la dosis cada 3 días). No es aconsejable administrar los corticoides conjuntamente con AINEs, y no requieren ajuste por función renal.

7.3.2. OTROS

A continuación algunos ejemplos de coadyuvantes que se utilizan en situaciones o pacientes concretos:

- Bifosfonatos y calcitonina para la hipercalcemia producida en metástasis óseas y en mieloma múltiple.
- Relajantes musculares (diazepam) y antiespásticos (baclofeno) para los espasmos musculares dolorosos.
- Bloqueantes de los canales de calcio (nifedipino) para prevención del espasmo esofágico.
- Anticolinérgicos para aliviar espasmos de músculo liso (oxibutinina para aliviar espasmos dolorosos de vejiga).

8. TÉCNICAS ANALGÉSICAS NO FARMACOLÓGICAS

Por último existe una serie de técnicas invasivas a las que se recurre cuando la analgesia no resulta eficaz en ninguna de sus combinaciones. Estas técnicas son apropiadas en pacientes refractarios a las terapias farmacológicas convencionales, que desarrollan tolerancia o alguna limitación de dosis a pesar de rotaciones de opioides, o con efectos adversos intolerables. Algunos ejemplos:

- Analgesia epidural o intratecal: La analgesia se administra directamente por vía intratecal mediante catéter percutáneo o mediante bombas programables que liberan el fármaco (menor riesgo de infecciones). Esta administración permite disminuir la dosis de opioide, mejorando su perfil de efectos adversos
- Bloqueo del plexo celiaco: sobre todo indicado en cáncer de páncreas
- Cordotomía: técnica que consiste en la “desactivación” de tractos nerviosos que conducen el dolor a la médula espinal, suprimiendo la sensibilidad térmica y dolorosa pero manteniendo la sensibilidad táctil.
- Estimulación de la médula espinal mediante un dispositivo implantable subcutáneo que envía corrientes eléctricas a la médula, enmascarando la señal eléctrica de dolor que intenta llegar al cerebro.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2236-2247. doi:10.1016/S0140-6736(11)60236-5
2. Burton AW, Beasley RD, Fanciullo GJ, Fisch MJ. Chronic Pain in the Cancer Survivor: A New Frontier. *Pain Med*. 2007;8(2):189-198. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00220.x
3. Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, Yi JC, Fisher HM, Keefe FJ. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1703-1711. doi:10.1200/JCO.2013.54.4825
4. Nuland SB. Physician-Assisted Suicide and Euthanasia in Practice. *N Engl J Med*. 2000;342(8):583-584. doi:10.1056/NEJM200002243420811
5. Pargenon KL, Hailey BJ. Barriers to Effective Cancer Pain Management: A Review of the Literature. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(5):358-368. doi:10.1016/S0885-3924(99)00097-4
6. Cleeland CS. Undertreatment of Cancer Pain in Elderly Patients. *JAMA*. 1998;279(23):1914-1915. doi:10.1001/jama.279.23.1914
7. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1420-1433. doi:10.1093/annonc/mdp001
8. Lawlor PG, Lawlor NA, Reis-Pina P. The Edmonton Classification System for Cancer Pain: a tool with potential for an evolving role in cancer pain assessment and management. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2018;3(2-3):47-64. doi:10.1080/23809000.2018.1467211
9. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain Measurement Tools and Methods in Clinical Research in Palliative Care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(3):239-255. doi:10.1016/S0885-3924(01)00409-2

10. van Herk R, van Dijk M, P.M. Baar F, Tibboel D, de Wit R. *Observation Scales for Pain Assessment in Older Adults With Cognitive Impairments or Communication Difficulties*. Vol 56.; 2007. doi:10.1097/00006199-200701000-00005
11. Bennett MI, Bagnall A-M, Jose Closs S. How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2009;143(3):192-199. doi:10.1016/j.pain.2009.01.016
12. WHO Expert Committee on Cancer Pain Relief and Active Supportive Care & World Health Organization. (1990). *Cancer pain relief and palliative care : report of a WHO expert committee [meeting held in Geneva from 3 to 10 July 1989]*. World Health Organization.
13. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514-e205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20547511>.
14. Torres LM, Calderón E, Pernia A, Martínez-Vázquez J, Micó JA. De la escalera al ascensor. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2002;9(5):289-290.
15. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol*. 2015;34(5):436-442. doi:10.1200/JCO.2015.61.0733
16. Morphine in cancer pain: modes of administration. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ*. 1996;312(7034):823-826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608293>.
17. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement_4):iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152
18. Derry S, J Wiffen P, Andrew Moore R, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults: Reviews. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Vol 7. ; 2017. doi:10.1002/14651858.CD012638.pub2
19. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Alone or Combined With Opioids, for Cancer Pain. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1975-1992.

doi:10.1200/JCO.2004.10.524

20. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1994;12(12):2756-2765. doi:10.1200/JCO.1994.12.12.2756
21. Algoritmo de tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. 2017;2014:2017.
22. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting Step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review. *Palliat Med.* 2011;25(5):424-430. doi:10.1177/0269216310386280
23. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10(5):378-384.
24. Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust.* 1999;170(2):68-71. doi:10.5694/j.1326-5377.1999.tb126885.x
25. Fitzgibbon DR, Ready LB. Intravenous high-dose methadone administered by patient controlled analgesia and continuous infusion for the treatment of cancer pain refractory to high-dose morphine. *Pain.* 1997;73(2):259-261.
26. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2542-2554. doi:10.1200/JCO.2001.19.9.2542
27. Sc M, Metadona IVO, Codeina H. Anexo 7 . Dosificación de opioides en el dolor Equivalencia aproximada entre opioides. :275-278.
28. Report of the 21st WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines WHO headquarters , Geneva 27-31 March 2017 Table of contents Annexes. 2017;(March).
29. Good P, Afsharimani B, Movva R, Haywood A, Khan S, Hardy J. Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014;28(3):197-205. doi:10.3109/15360288.2014.938883
30. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European

- Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):525-552. doi:10.1177/0269216311406313
31. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *PAIN Reports*. 2018;3(5). https://journals.lww.com/painrpts/Fulltext/2018/10000/Ketamine_for_pain_management.7.aspx.
 32. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med*. 2013;14(10):1505-1517. doi:10.1111/pme.12182
 33. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(4):246-252.
 34. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012;13(5):438-449. doi:10.1016/j.jpain.2012.01.003
 35. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-179. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008
 36. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):179-188.e1. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001
 37. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-1635. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
 38. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Graeff A, Jongen JLM, Dijkstra D, Mostovaya I, Vissers KC. Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics,

- a Systematic Review. *Pain Pract.* 2017;17(3):409-419. doi:10.1111/papr.12459
39. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328-335.
40. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
41. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(2):183-189. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.11.013