

Dolor oncológico

C. JARA SÁNCHEZ¹, C. BEATO ZAMBRANA²

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón, Madrid.

²Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

El dolor es uno de los síntomas más temidos y más prevalentes en el paciente oncológico, con un impacto negativo en su calidad de vida y en su supervivencia.

La mayoría de los estudios coincide en que hasta el 30 % de los pacientes tienen dolor en el momento del diagnóstico de su cáncer y hasta un 60-90 % en la fase terminal. Por otro lado, el cáncer no es solo un contexto de dolor, sino que matiza y define el concepto de dolor oncológico, que se convierte en dolor total.

En este artículo hacemos un recorrido por la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento del dolor, pero, sobre todo, reflexionamos sobre los aspectos diferenciadores del dolor en el contexto del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Dolor. Cáncer. Dolor refractario. Opioides.

INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR ONCOLÓGICO

El dolor es uno de los síntomas más temidos y más prevalentes en el paciente oncológico, con un impacto negativo en su calidad de vida y en su supervivencia (1,2). Las cifras que manejamos siguen siendo alarmantes: según la Organización Mundial de la Salud (OMS), del 30 al 50 % de los pacientes con cáncer experimentan dolor debido principalmente a la falta de disponibilidad de analgésicos opioides o a su mala administración, pero también a otros problemas, como una mala comunicación con sus responsables sanitarios.

ABSTRACT

Pain is one of the most feared and prevalent symptoms in cancer patients, with a negative impact in quality of life and survival.

Most studies agree that up to 30 % of patients have pain at the time of their cancer diagnosis and up to 60- 90 % in the terminal phase. On the other hand, cancer is not only a context of pain, but it qualifies and defines the concept of oncological pain, which becomes total pain.

In this article, we take a look at the classification, diagnosis and treatment of pain, but above all, we reflect on the differentiating aspects of pain in the context of cancer.

KEYWORDS: Pain. Cancer. Refractory pain. Opioids.

Respecto a las tasas de prevalencia del dolor oncológico, la mayoría de los estudios coincide en que hasta el 30 % de los pacientes tienen dolor en el momento del diagnóstico de su cáncer; hasta el 55 %, durante un tratamiento curativo; un 39,3 %, terminado dicho tratamiento; un 66,4 %, en las fases avanzadas de la enfermedad, y hasta un 60- 90 %, en la fase terminal (2-4).

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS. DOLOR TOTAL

El cáncer no es solo un contexto de dolor, sino que matiza y define el concepto de dolor oncológico.

De este modo, el dolor no es exclusivamente una sensación debida a la estimulación de los nociceptores, sino que también implica la existencia de un factor emocional. La experiencia de dolor dependerá de aspectos biológicos y neurofuncionales y, en cualquier caso, se tratará de una experiencia multidimensional, con repercusión en todos los niveles de la vida del paciente: familiar, psicoafectivo, cultural, social, económico y espiritual.

Esta multidimensionalidad hace que el dolor oncológico adquiera unas características específicas que lo diferencian, de ahí que utilicemos el concepto de “dolor total” para definirlo (5,6). Se trata de una experiencia compleja y subjetiva, temporalmente cambiante y heterogénea, que se ve modificada por la genética individual, los antecedentes, el estado de ánimo, las expectativas personales, las diferencias sociales y culturales y la actividad cognitiva del momento (5,6).

FI SIOPATOLOGÍA DE DOLOR. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Más allá de estos matices, el dolor oncológico comparte la misma vía neurofisiológica que el dolor no oncológico. Este proceso de nocicepción implica la activación de los aferentes sensoriales por estímulos nocivos persistentes, seguida de la transducción, la transmisión, la modulación y la percepción.

La presencia de dolor crónico puede deberse a un aumento en la intensidad de la estimulación en los nociceptores sin que previamente exista afectación en la estructura nerviosa que conduce y procesa la información nociceptiva. Esta forma de dolor la producen lesiones tisulares que pueden generar una reacción inflamatoria, con acumulación de leucocitos, activación de macrófagos y liberación de sustancias proinflamatorias (citocinas, histamina, serotonina y prostaglandinas) que generan necrosis tisular y liberación de neuropéptidos de las neuronas sensitivas. Todo este proceso conlleva una sensibilización de los nociceptores y, como resultado final, aparece una sensibilización central que hace que las neuronas espinales se activen por estímulos dolorosos, pero también por estímulos inocuos, pese a la integridad de las estructuras nerviosas (7).

El dolor puede clasificarse desde diferentes perspectivas (8,9):

1. *Según su cronología*: agudo (duración inferior a una semana, intensidad media-elevada y escaso componente emocional-psicológico), subagudo (duración de siete días a seis meses, intensidad media y moderado componente emocional), crónico (duración mayor de seis meses, intensidad media y extenso componente emocional-psicológico) e irruptivo (muy corta duración, elevada intensidad sobre dolor de base).
2. *Según su procedencia*: somático (origen en piel, mucosas, músculos, huesos, vasos, pleura y peritoneo; fácil localización, constante e irradiado siguiendo

trayectos nerviosos) y visceral (origen en vísceras, dolor sordo, continuo y profundo con irradiación difusa).

3. *Según su patogenia*: nociceptivo (por excitación anormal de nociceptores, la relacionada con la extensión y la localización del daño anatómico) y neuropático (por estímulo directo del sistema nervioso central y periférico, descrito como dolor punzante o lacerante o quemazón).

Por su origen, en el paciente oncológico, el dolor puede originarse por:

1. *Participación directa del tumor (70 %)*: invasión ósea (la causa más frecuente), nerviosa, obstrucción de víscera hueca o sistema ductal de víscera sólida u obstrucción/invasión vascular.
2. *Procedimientos médicos diagnóstico-terapéuticos (20 %)*: punciones, paracentesis, biopsias, endoscopias, posquimioterapia (flebitis, mucositis, neuropatía periférica...), posradioterapia (mucositis, enteritis, proctitis, mielopatía...), secundario a fármacos (necrosis avascular de cadera por corticoides, dolor óseo por bifosfonatos, osteomiasias por factores estimulantes de colonias de granulocitos o cuadro pseudogripal por interferón) y posoperatorio. En este apartado pueden distinguirse varios síndromes dolorosos oncológicos (8-10).
 - a. *Síndrome posmastectomía*: presente en el 4-10 % de las mujeres tratadas de cáncer de mama. Está relacionado con el estiramiento o la presión intraoperatoria de los nervios axilares, por complicación posquirúrgica o formación de queloides. Se caracteriza por sensación de ardor o constricción de la parte posterior del brazo, de la axila o de la parte anterior del tórax.
 - b. *Síndrome postoracotomía*: por lesión de nervio intercostal. Se manifiesta como dolor-ardor en el área de la incisión y pérdida de sensibilidad y cambios autonómicos locales.
 - c. *Síndrome del “hombro caído”*: secundario a lesión de estructuras neurológicas en disección radical del cuello. Provoca dolor y disestesias, aparte de pérdida de funcionalidad de la musculatura cervical.
3. *No relacionado con proceso neoplásico (infecciones, tromboembolismo...)*.

En cualquier caso, es necesario destacar la importancia de factores que pueden interferir en la experiencia subjetiva del dolor, como la ansiedad, la depresión o creencias espirituales que complican la posterior valoración del dolor (11).

El dolor irruptivo se define como la exacerbación transitoria, de moderada a severa intensidad (EVA > 7) y de corta duración (< 20-30 min) sobre el fondo de un dolor crónico generalmente bien controlado (definido como EVA < 5) con tratamiento opioide (12). La media de episodios por día es de cuatro y la duración media

se sitúa en torno a los 30 minutos, con un intervalo desde la aparición del dolor hasta el acmé de tres minutos. En el 50 % de los casos aparece sin previo aviso. En general, es autolimitado, con frecuencia de intensidad severa, y aparece en el mismo lugar que el dolor basal. A pesar de su elevada prevalencia (40-80 %) en el paciente oncológico, a menudo no es detectado por el médico responsable.

Para su manejo, la dosis de morfina recomendable sería del 5-10 % de la dosis total diaria, administrada cada 3-4 horas (“si precisa”). Una estrategia común de ajuste de dosis para el dolor irruptivo es doblar la dosis de rescate si la respuesta analgésica es inferior al 50 % o incrementar la dosis en un 50 % si la respuesta es del 50-100 %. Sin embargo, habitualmente es necesaria la titulación de la dosis de rescate en un proceso de tanteo en múltiples pasos, iniciándose a dosis bajas.

El fentanilo bajo formas de absorción rápida mediante su administración transmucosa, bucal, sublingual o intranasal se ha revelado como un fármaco de gran utilidad en el tratamiento del dolor irruptivo (13). En particular, para el caso del fentanilo no existe una clara relación entre la dosis diaria de opioides y las dosis apropiadas de fentanilo transmucoso de rescate y, por ello, la dosis debe ser titulada en todos los pacientes.

Otras medidas farmacológicas para el manejo del dolor irruptivo incluirían el uso de medicación adyuvante: AINE, esteroides u otros. En caso de dolor neuropático lancinante, estaría indicado el uso de un antidepresivo o anticonvulsivante. Otras medidas de utilidad serían evitar factores precipitantes, con la prescripción de antitusígenos, laxantes, antiperistálticos, etc. y la identificación de componentes no físicos del dolor: técnicas psicológicas como la distracción o los cambios posturales para el dolor incidental.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL DOLOR

La evaluación inicial del dolor oncológico se rige por los mismos principios que la evaluación del dolor no oncológico. Es necesaria una anamnesis exhaustiva acerca de las características del dolor, haciendo hincapié en las siguientes características (14):

- Localización anatómica.
- Intensidad del dolor.
- Características (nociceptivo frente a neuropático).
- Factores moduladores (agravan o alivian).
- Frecuencia de episodios.
- Duración del dolor.
- Irradiación o no.
- Relación temporal (matutino o vespertino).
- Respuesta a tratamiento farmacológico.
- Impacto sobre la calidad de vida.

Estos aspectos básicos de evaluación del dolor deben complementarse con otros datos adicionales acerca del dolor del paciente (síntomas asociados, desencadenante, episodios similares previos...).

La evaluación pronóstica se omite con demasiada frecuencia en el diagnóstico y el manejo del dolor oncológico, y debería efectuarse de manera sistemática en todo paciente oncológico que presente dolor. La clasificación de Edmonton (Edmonton Staging System) ha mostrado consistentemente su capacidad pronóstica y su validez en la elección de terapia, en particular en dolores complejos (15) (Tabla I).

ASPECTOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR. PRIMER Y SEGUNDO ESCALÓN

A la hora de estructurar el manejo del dolor disponemos de la conocida “escalera analgésica”, término acuñado en 1984 por la OMS y al que se han efectuado revisiones y modificaciones sucesivas y que consta en la actualidad de cuatro escalones (16). Los tres primeros se basan en el uso de fármacos analgésicos (paracetamol y AINE, opioides débiles y opioides mayores), mientras que el cuarto escalón quedaría reservado para técnicas intervencionistas, habitualmente realizadas en unidades del dolor.

PRIMER ESCALÓN DE LA ESCALERA ANALGÉSICA

Los no opiáceos, como el paracetamol y los AINE, son la piedra angular del primer escalón de la escalera analgésica. Son útiles en el dolor de intensidad leve

TABLA I
FACTORES DE MAL PRONÓSTICO (EDMONTON STAGING SYSTEM)

<i>Estadio I (buen pronóstico)</i>	<i>Estadio II (mal pronóstico)</i>
Dolor visceral, óseo o de partes blandas	Dolor neuropático, mixto (dolor tenesmoide rectal, dolor vesical) o de causa desconocida
Dolor no irruptivo	Dolor irruptivo
Sin existencia de alteración emocional	Existencia de alteración emocional
Escalada lenta de opioides	Incremento rápido de la dosis de opioides
Sin antecedentes de enolismo o adicción a drogas	Antecedentes de enolismo o adicción a drogas

o leve/moderada y no hay pruebas para afirmar que algunos AINE son más eficaces o seguros que otros. Todos ellos presentan, en dosis terapéuticas, una acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética en mayor o menor medida.

El paracetamol y los AINE son eficaces para el tratamiento del dolor, cualquiera que sea su intensidad, y pueden usarse en cualquier escalón de la escala analgésica de la OMS siempre que su uso no esté contraindicado (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En algunos estudios se ha reportado que la combinación de paracetamol con opiáceos potentes mejora el tratamiento del dolor y aumenta la sensación de bienestar.

De manera general, en el primer escalón se recomienda utilizar un número limitado de drogas, dependiendo de la experiencia y de los conocimientos del médico y teniendo en cuenta las preferencias y la tolerancia del paciente. La combinación de dos AINE no mejora el efecto analgésico y aumenta la toxicidad. El AINE y el paracetamol no causan tolerancia, pero tienen un límite máximo terapéutico y su uso por encima de la dosis máxima recomendada no aumenta el efecto analgésico, pero sí la toxicidad. Sus efectos adversos incluyen los síntomas gastrointestinales, renales, hematológicos y pulmonares.

SEGUNDO ESCALÓN DE LA ESCALERA ANALGÉSICA

El dolor moderado a menudo exige ascender en la escalera analgésica. Si bien según esta procedería el segundo paso analgésico, es frecuente que en el paciente oncológico se prescindiera de él y que se pase directamente al tratamiento con opiáceos potentes como la morfina o el fentanilo, más eficaces y mejor tolerados en esta población de manera habitual.

En todo caso, la base de este escalón son los opiáceos de menor potencia (combinados o no con drogas de primer escalón), que incluyen codeína, dihidrocodeína y tramadol. Existen formas de liberación controlada de todos estos compuestos. En el segundo paso de la es-

cala de analgésicos también pueden considerarse dosis bajas de fentanilo transdérmico y buprenorfina.

Una limitación de los opiáceos débiles es que tienen un techo terapéutico y, por lo tanto, representan un paso transitorio en el tratamiento del dolor crónico del cáncer. Además, algunos estudios muestran que la eficacia del segundo escalón de la escalera de la OMS tiene un límite de tiempo de aproximadamente un mes para la mayoría de los pacientes debido a la analgesia insuficiente. Por estas razones, algunos autores han propuesto la supresión de su uso en los dolores moderados en favor de una iniciación precoz del tercer escalón con dosis bajas de opiáceos fuertes (17).

Las guías recomiendan que los analgésicos utilizados a este nivel de segundo escalón deben prescribirse en combinación con analgésicos del primero (nivel de prueba III, grado de recomendación C).

Tercer escalón de la escalera analgésica

Los opiáceos mayores son la base de la analgesia del tercer escalón en el dolor oncológico (18). El fármaco estándar, frente al que se efectúan las comparaciones de cualquier otro analgésico, sigue siendo la morfina. A su consolidada eficacia se añaden como cualidades la disponibilidad de múltiples vías de administración: oral, rectal, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intratecal, que requerirán dosificaciones muy diferentes (Tabla II).

Sin embargo, se dispone en la actualidad de múltiples opciones, como la oxycodona, la hidromorfona o la metadona, de eficacia similar, aunque con peculiaridades significativas. La disponibilidad de preparados de liberación retardada de estos fármacos permite hacer más cómoda la terapia analgésica al distanciar la administración a periodos de 12 o 24 horas. El fentanilo en su forma de administración transdérmica es una alternativa válida y muy cómoda por su aplicación en parche cada 72 horas, en particular en situaciones de dolor controlado con requerimientos analgésicos estables. La metado-

TABLA II
EQUIVALENCIA DE MORFINA EN DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

<i>Droga patrón / vía de administración</i>	<i>Relación</i>	<i>Equivalente en mg</i>	<i>Factor de conversión</i>
Morfina oral / rectal	1:1	30 = 30	1
Morfina oral / ¿subcutánea?	2:1	30 = 15	2
Morfina oral / intravenosa	3:1	30 = 10	3
Morfina oral / epidural	10:1	30 = 3	10
Morfina oral / intratecal	100:1	300 = 3	100

na puede ser de especial utilidad cuando se hace preciso el cambio de fármacos opioides por toxicidad o pérdida de analgesia (rotación de opioides). Sin embargo, tiene un perfil farmacocinético complejo en el que las dosis equianalgésicas respecto a la morfina no son lineales, sino que varían en función de su dosis, por lo que deben manejarse solo por expertos en dolor.

Los opioides deben administrarse de forma sistemática, a las horas correspondientes (*around the clock*), para el tratamiento del dolor basal, suministrando, además, analgesia de rescate para el dolor que eventualmente pueda surgir entre dosis programadas.

La titulación analgésica es un procedimiento sistemático y escalonado por el que consigue establecerse la dosis opioide necesaria para el control del dolor actual del paciente (19). El fármaco de primera elección en la titulación de dosis sigue siendo la morfina de inicio rápido y de corta duración. En pacientes que requieren opioides tras su paso por el segundo escalón conviene empezar con dosis de 10 mg de morfina oral cada cuatro horas (y plantearse dosis de 5 mg en ancianos), dejando la posibilidad de utilizar de forma ilimitada dosis de rescate cada cuatro horas durante las primeras 24 horas. A continuación, volverá a evaluarse al paciente y se reajustará la dosis diaria calculando a partir de las dosis de rescate requeridas. Una vez controlado el dolor con morfina rápida, se sustituye por liberación retardada, con la misma dosis diaria repartida cada 12 o 24 horas, según el preparado. Podría plantearse desde el inicio el uso de morfina retardada en pacientes ambulatorios, con dolor no muy severo y con facilidad para ser valorados en consulta (15-30 mg cada 12 horas). La monitorización de la eficacia analgésica y la eventual toxicidad pueden realizarse mediante llamada telefónica, transcurridas 48-72 horas. En adelante, bastará con una llamada semanal para control clínico.

Con frecuencia son necesarios los cambios ulteriores de dosis. Se considera que una modificación es de relevancia clínica si es igual o superior al 30 % de la dosis diaria (por ejemplo, con 100 mg de morfina el cambio subsiguiente será de 30 mg al día); cambios menores deben considerarse irrelevantes. No obstante, al principio, con dosis bajas y en pacientes con dolor severo, la dosis diaria podría incrementarse en un 100 %. Si el paciente está excesivamente sedado, se reducirá la dosis diaria total en un 50 %.

Si el dolor regresa sistemáticamente antes de la siguiente dosis regular, esta debe incrementarse, pero, en general, la morfina de liberación normal no necesita administrarse con una frecuencia superior a las cuatro horas (ni la morfina de liberación modificada a 12 o 24 horas, según el preparado). No obstante, algunos pacientes en tratamiento con preparados cada 12 horas no parecen conseguir una duración de la analgesia de 12 horas y requieren administración cada 8 horas.

En todo momento debe tenerse presente la presencia de déficits funcionales (renales o hepáticos) a lo largo

de la evolución del paciente oncológico que pueden modificar la terapia opioide. Ante insuficiencia renal (moderada/severa), el fentanilo, la metadona y la buprenorfina son relativamente seguros, mientras que deben evitarse la morfina y la oxycodona. Si existe insuficiencia hepática, el uso de opioides no está claramente contraindicado, aunque pudiera haber un efecto farmacológico incrementado.

La analgesia opioide no está desprovista de toxicidad: destaca la toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, sobre todo al principio de la terapia, y estreñimiento, efecto este al que no existe adaptación). También destacan la depresión respiratoria y otras como prurito, boca seca, retención urinaria, hipogonadismo e inmunodepresión (20). Otros efectos adversos relevantes pueden tener lugar sobre el sistema nervioso central, entre los que destaca el síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides, caracterizado por alguno de los siguientes: disminución del nivel de conciencia/confusión, alucinaciones (habitualmente visuales o táctiles), deterioro cognitivo, agitación, mioclonias, convulsiones, hiperalgesia y alodinia. Este síndrome es un desencadenante frecuente de la maniobra de rotación de opioides.

En particular, por su carácter prácticamente universal, el estreñimiento debe tratarse de forma profiláctica en todos los pacientes, para lo que se dispone de múltiples opciones, como laxantes osmóticos (lactulosa, polietilenglicol...), laxantes estimulantes (senósidos, bisacodilo...) y, más recientemente, los antagonistas de los receptores opioides periféricos (PAMORA, por sus siglas en inglés), como el naloxegol, disponible en Europa. Se dispone también de preparados que incluyen el agente opioide junto con el antagonista (oxycodona/naloxona). La naloxona se ha utilizado tradicionalmente como agente antagonista para revertir los síntomas de la sobredosis opioide.

Por rotación de opioides se entiende la sustitución de un opioide por otro o el cambio de la vía de administración con el objetivo de mejorar la eficacia analgésica, disminuir los efectos adversos o mejorar otros aspectos (físicos, psicológicos o de calidad de vida). Es necesaria hasta en el 15-30 % de los pacientes y puede ser necesario probar con distintos fármacos para conseguir una mayor eficacia. Es preciso distinguir, por un lado, el *cambio precoz (switch)*: cambio de un opioide al poco del inicio de la terapia por escasa respuesta o ciertos efectos secundarios (náuseas, vómitos, sedación o somnolencia, estreñimiento, incontinencia urinaria, erupción cutánea...). En cambio, la *rotación* tendría lugar tras un periodo prolongado de exposición al fármaco con analgesia adecuada y estaría causada por la pérdida de eficacia o por la aparición de efectos adversos. Los efectos secundarios que típicamente motivan la rotación son: somnolencia o sedación, *delirium*, hiperalgesia o estreñimiento.

Los pasos sucesivos en la rotación de opioides incluirían, en primer lugar, la estimación de la dosis equianalgé-

sica entre opioides (Tabla III) y, en segundo lugar, la adopción de una estrategia de seguridad basada en la reducción sistemática de esta dosis equianalgésica (entre 25-50 %) para estimar la dosis final del nuevo fármaco opioide.

FÁRMACOS COADYUVANTES

Se conocen como fármacos coadyuvantes aquellos agentes no propiamente analgésicos que colaboran en el control del dolor cuando se administran de forma concomitante con los opioides (21). La elección del fármaco coadyuvante apropiado varía en función de los síntomas y de la tolerancia (Tabla IV). Hay dos opciones: iniciar a la vez el tratamiento opioide y el coanalgésico o esperar a su asociación si las dosis moderadas de opioides no son eficaces.

Los antidepresivos tricíclicos son particularmente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, en general a dosis más bajas que las utilizadas para el tratamiento de la depresión. El efecto analgésico aparece una semana después de alcanzar la dosis terapéutica. No existen diferencias en eficacia analgésica entre las aminas terciarias (amitriptilina, imipramina, doxepina y clomipramina) y las aminas secundarias (nortriptilina y desipramina). Ahora bien, las aminas secundarias tienen menos efectos sedantes y anticolinérgicos que las aminas terciarias (y, por ello, son preferibles en ancianos y en neuropatía autonómica –por hipotensión ortostática–).

La nortriptilina ha demostrado que puede considerarse de elección frente a la amitriptilina por su actividad similar y con menor toxicidad. Los efectos secundarios característicos serían: sedación, confusión, hipotensión ortostática, aumento de peso, taquicardia, arritmia y efectos anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa y retención urinaria), que obligan a su suspensión en el 4 % de los pacientes. Debe administrarse con precaución en ancianos y en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia pros-

tática benigna, retención urinaria, estreñimiento, enfermedades cardiovasculares o insuficiencia hepática. Debe evitarse en enfermedad hepática grave y enfermedad cardíaca: bloqueo cardíaco de 2.º-3.º grado, arritmias, prolongación del intervalo QT y antecedentes de IAM reciente.

Respecto a otras familias de antidepresivos, destacarían la duloxetina, que ha mostrado superioridad en la neuropatía posquimioterapia frente a la gabapentina, la venlafaxina o la amitriptilina. El enjuague oral de doxepina es efectivo para la mucositis oral inducida por los tratamientos oncológicos.

Dentro de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la paroxetina y el citalopram son eficaces en el dolor neuropático, aunque con menos efectividad que los tricíclicos, y no deben considerarse fármacos de 1.ª elección. Cabe destacar que la asociación de ISRS junto a tramadol puede desencadenar un síndrome serotoninérgico. La venlafaxina a dosis de 225 mg al día y el bupropión a dosis de 150 mg dos veces al día también se han mostrado como analgésicos en la polineuropatía oncológica y no oncológica.

Los fármacos antiepilépticos se han consolidado en el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina y la pregabalina poseen propiedades antiepilépticas y analgésicas propias, con escasas interacciones, y reducen la intensidad del dolor, la interferencia en el sueño y mejoran la calidad de vida. Los efectos secundarios más frecuentes son mareos, somnolencia, confusión y edema periférico. Otros fármacos más recientes para el dolor neuropático serían el levetiracetam y la lamotrigina.

Los anestésicos locales pueden ser de utilidad cuando han fracasado los anticonvulsivantes. La lidocaína se ha utilizado tradicionalmente en las neurólisis, como es el caso del dolor neuropático por infiltración del plexo celíaco secundario a cáncer de páncreas. Como toxicidad destacarían las parestesias, la alteración del gusto, *tinnitus*, visión borrosa, somnolencia, disartria o erupción

TABLA III
TABLA DE CONVERSIÓN DE OPIOIDES

<i>Morfina sb o iv (mg / 24 h)</i>	<i>Morfina vo (mg / 24 h)</i>	<i>Oxicodona vo (mg / 24 h)</i>	<i>Oxicodona sb o iv (mg / 24 h)</i>	<i>Fentanilo transdérmico (µg/h)</i>	<i>Hidromorfona oral (mg / 24 h)</i>	<i>Metadona</i>
10	30	15	7,5	12	4	20
20	60	30	15	25	8	40
40	120	60	30	50	16	80
60	180	90	45	75	24	
80	240	120	60	100	32	
120	360	180	90	150	48	
160	480	240	120	200	64	

TABLA IV
FÁRMACOS COADYUVANTES EN EL MANEJO DEL DOLOR

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis habitual</i>	<i>Incremento de dosis</i>	<i>Dosis máxima/día</i>
<i>Múltiples tipos de dolor</i>			
<i>Corticoides</i>			
Dexametasona	4-16 mg/d		96 mg
Prednisona	5-40 mg/d		100 mg
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>			
Amitriptilina	10-50 mg/d	10-25 mg cada semana	150 mg
Desipramina	10-50 mg/d	10-25 mg cada semana	150 mg
Doxepina	10-50 mg/d		150 mg
Nortriptilina	10-50 mg/d	10-25 mg cada semana	150 mg
Trazodona	25-100 mg/d		150 mg
<i>Inhibidores recaptación serotonina</i>			
Citalopram	10-40 mg/d		60 mg
Fluoxetina	10-40 mg/d		60 mg
Paroxetina	10-40 mg/d		40 mg
Venlafaxina	37,5 mg/d	37,5 mg cada semana	
Duloxetina	20-60 mg/d	30 mg cada semana	
Sertralina	50-150 mg/d		150 mg
<i>Bloqueantes adrenérgicos alfa 2</i>			
Clonidina (oral o parche)	0,1-0,3 mg po cada 1 2 h o parche 0,1-0,3 mg/d		0,6 mg
Tizanidina	2-4 mg cada 8 h		12 mg
<i>Dolor neuropático</i>			
<i>Anticonvulsivantes</i>			
Carbamazepina	200 mg cada 8 h		1600 mg
Gabapentina	100-300 mg cada 8 h	100-300 mg cada 3-5 d	3600 mg
Lamotrigina	25-50 mg/d		300 mg
Fenitoína	100 mg cada 8 h		300 mg
Topiramato	25 mg-100 mg/d		200 mg
Pregabalina	50-150 mg/d	Dosis de 150 a 600 mg/d, divididas en 2-3 tomas*	32 mg
<i>Anestésicos locales orales</i>			
Mexiletina	450-600 mg		600 mg
<i>Miscelánea</i>			
Baclofeno	5- 10 mg cada 8 h		60 mg

*Subir 25 mg por semana hasta control de síntomas o hasta 75 mg cada 12 h (0-0-25; 25-0-25; 25-0-50; 50-0-50; 50-0-75; 75-0-75). Aquí, reevaluar y dejar más tiempo. Si sigue con dolor y lo tolera bien, subir hasta 150 mg cada 12 h.

Si el paciente lo tolera bien, directamente 75-0-150 — 150-0-150. Si no, más despacio (+ 25 mg cada semana), siempre parando cuando se controlan los síntomas.

cutánea local (en aplicación tópica); con niveles plasmáticos altos aparecen convulsiones, arritmias y paro cardíaco. En su aplicación tópica en parche, la lidocaína o la capsaicina disminuyen significativamente el dolor neuropático, aunque la irritación cutánea puede limitar su uso.

La ketamina es un fármaco de uso complejo que proporciona analgesia por la inhibición de los receptores NMDA. Se revela útil en el dolor refractario a opiáceos.

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS Y TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DEL DOLOR DIFÍCIL

Estas técnicas resultan especialmente útiles en algunos grupos de pacientes en los que no se obtiene una analgesia adecuada con tratamiento farmacológico o en los que, con dicho tratamiento, por las dosis empleadas, se ocasiona una toxicidad inasumible. Con mayor frecuencia la intervención consiste en la administración de opioides por otras vías (vía subdural o intratecal) o en el bloqueo temporal o definitivo de diferentes nervios o plexos.

Por tanto, debe considerarse la consulta al especialista de la unidad del dolor si después de haber alcanzado el tercer escalón analgésico con fármacos a dosis plenas no ha sido posible controlar satisfactoriamente el dolor del paciente.

Sin embargo, existen otras medidas terapéuticas no farmacológicas y otros especialistas a los que podemos recurrir en caso de no lograr un adecuado control del dolor.

- *Oncología radioterápica*: la radioterapia es especialmente útil en el control del dolor por metástasis óseas, en compresiones nerviosas y metástasis cerebrales. Es una terapia esencial de importancia crítica en casos de dolor radicular y en compresión medular.
- *Traumatología*: de valoración obligada en caso de compresión medular, fracturas patológicas o lesiones dolorosas con riesgo inminente de fractura.
- *Rehabilitación*: en metástasis óseas con movilización dolorosa con el objetivo de recuperar la capacidad funcional.
- *Cirugía*: en caso de obstrucción visceral en la que pueda plantearse una cirugía de descarga o descompresiva.
- *Psiquiatra y psicólogo*: debe considerarse en situaciones en las que el componente emocional o el estrés psicológico sean importantes e interfieran en el control del dolor.

En la tabla V aparece un resumen de recomendaciones para el manejo del dolor oncológico a modo de decálogo de buenas prácticas.

TABLA V
DECÁLOGO DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

1. Evitar prescribir analgesia directamente en el paciente oncológico sin entender primero la causa del dolor como un fenómeno clínico integrado en la evolución de la enfermedad oncológica. Así, podrán ser necesarios estudios de imagen que expliquen el dolor actual
2. Establecer pronóstico del dolor (clasificación de Edmonton) y la probabilidad de respuesta duradera a los analgésicos
3. Valorar de forma continuada la función hepática y renal del paciente y las posibles interacciones farmacológicas
4. Seleccionar el fármaco principal y la analgesia de rescate (proporcional a la dosis de analgesia principal)
5. Valorar la adición de medicación adyuvante: antidepresivos, AINE, neurolépticos, anticonvulsivantes. Si dolor neuropático, plantear prueba con antidepresivo tricíclico o un anticonvulsivante
6. Simplificar el tratamiento farmacológico haciéndolo lo más sencillo posible. Esto incluye la menor frecuencia de administración y por la vía más cómoda mediante preparados de duración prolongada, así como la suspensión de fármacos innecesarios (por ejemplo, determinados fármacos de 1.º escalón una vez iniciada la analgesia opioide)
7. Prevenir siempre los efectos adversos, en particular el estreñimiento (pautar laxantes de forma sistemática) y las náuseas asociadas (durante los primeros días del tratamiento)
8. Preguntar siempre en cada consulta por el uso de medicación de rescate. Valorar la aparición de dolor irruptivo o la existencia de un componente de dolor neuropático
9. El paciente debe disponer de información escrita de ayuda y debe conocer que puede recabar evaluación clínica anticipada en caso de que el dolor oncológico reaparezca o se intensifique (disponer de documentos preparados y listos para ser impresos en consulta)
10. Efectuar seguimiento de la analgesia (en consulta o de forma telemática) y los eventuales efectos secundarios

CORRESPONDENCIA:

Carlos Jara Sánchez
 Hospital Universitario Fundación Alcorcón
 Calle Budapest, 1
 28922 Alcorcón, Madrid
 e-mail: carlos.jara@urjc.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, et al. The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression and/or pain. *Psychooncology* 2010;19:734-41.
2. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20:1420-33.
3. Van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1070-90.e9.2.
4. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4149-54.
5. Saunders CM, Baines M. *Living with dying. The management of the terminal disease.* London, Oxford: Oxford University Press; 1983. pp. 12-3.
6. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1640-6.
7. Leppert W, Zajackowska R, Wordliczek J, et al. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J Physiol Pharmacol* 2016;67:787-99.
8. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology for Adult Cancer Pain.* V. 1.2010. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010.
9. Manual SEOM de cuidados continuos; 2.ª edición.
10. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Wall PD, Melzack R (eds.). *Textbook of Pain*, 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005.
11. David H, Bruera E. *A Personalized Approach to Assessing and Managing Pain in Patients with Cancer.* JCO; 2014.
12. Brant JM, Rodgers BB, Gallagher E, et al. Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review of Pharmacologic Management. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(Suppl.3):71-80. DOI: 10.1188/17.CJON.S3.71-80
13. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22(9):805-11. DOI: 10.1097/01.ajp.0000210932.27945.4a
14. Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1046-86.
15. Bruera E, MacMillan K, Hanson J, et al. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain* 1989;37(2):203-9. DOI: 10.1016/0304-3959(89)90131-0
16. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-3.
17. Stewart J. The Challenges of Cancer Pain Assessment. *Ulster Med J* 2014;83(1):44-6.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Adult Cancer Pain.*v. 3.2019. National Comprehensive Cancer Network. May, 2017.
19. Klepstad P, Kaasa S, Skaug M, et al. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(6):656-64. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2000.440605.x
20. Paice J, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3325-45.
21. Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(1):70-9. DOI: 10.1177/1049909111413256