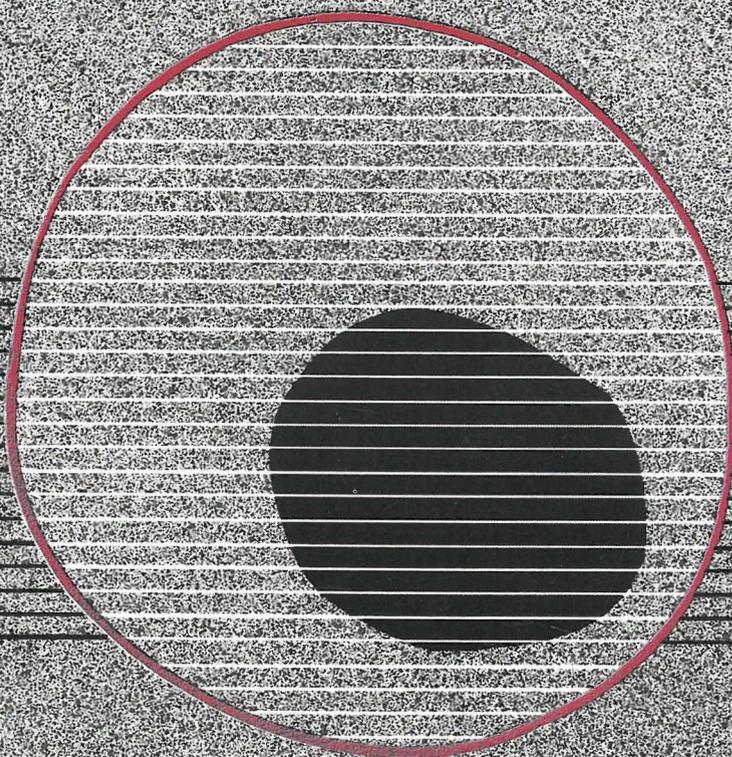


revisiones en

CANCER

DOLOR ONCOLÓGICO

VOL. 20, NUM. 3, 2006



ARÁN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 20

NÚM. 3

Fármacos no analgésicos en el manejo del dolor oncológico I. Fernández-Rañada Shaw, J. Cassinello Espinosa	93
Analgésicos no opiáceos en el tratamiento del dolor oncológico V. Valentín Maganto, M. Murillo González, M. Valentín Moreno	99
Actualización en el tratamiento del dolor oncológico J. Sanz Ortiz, A. de Juan Ferré, A. García Castaño	115
Radioterapia en el tratamiento del dolor oncológico M. G. Vázquez, F. Puebla, M. P. Alcántara, C. Beltrán, J. A. Corona, M. de las Heras	125
Neurofisiología del dolor oncológico M. Sánchez Sobrino	135
Técnicas invasivas para el manejo del dolor oncológico F. López Timoneda, L. Santé Serna	148

Fármacos no analgésicos en el manejo del dolor oncológico

I. FERNÁNDEZ-RAÑADA SHAW, J CASSINELLO ESPINOSA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara

RESUMEN

El tratamiento del dolor en los pacientes oncológicos se basa en el uso de analgésicos de distintos tipos, partiendo generalmente de la escalera analgésica de la OMS. Sin embargo, no siempre se consigue controlar el dolor con estos analgésicos, ya que a veces el dolor tiene varios componentes y precisa de otros medicamentos. Además, al introducir otros fármacos no analgésicos que alivian el dolor podemos disminuir las dosis de analgésicos convencionales, disminuyendo los efectos adversos de estos. El tipo de fármaco coadyuvante dependerá del tipo de dolor: el dolor que tiene un componente neuropático responderá bien a los anticonvulsivantes y a los antidepresivos, mientras que el dolor por metástasis óseas disminuye con el uso de radioisótopos, bifosfonatos y calcitonina.

PALABRAS CLAVE: Coadyuvantes. Dolor neuropático. Dolor mixto.

ABSTRACT

The treatment of pain in cancer patients is based in the use of different types of analgesics, following generally the WHO analgesic ladder. However, it is not always possible to control pain only with these analgesics, because cancer pain has many different components and sometimes needs other drugs. Besides, when we introduce in the treatment other non-analgesic drugs which release pain, then the doses of conventional analgesics may be diminished, and so happens with the side effects. The type of adjuvant drug will depend on the type of pain: those which have a neuropathic component usually respond to anticonvulsant drugs and antidepressants, while the pain from bone metastases ameliorates with radioisotopes, bisphosphonates and calcitonin.

KEY WORDS: Adjuvants. Neuropathic pain. Mixed pain.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos no analgésicos utilizados en el tratamiento del dolor oncológico normalmente se denominan coadyuvantes, porque no se usan solos sino en combinación con fármacos analgésicos, normalmente opioides o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a los que “ayudan” a controlar el dolor.

Para elegir el mejor fármaco coadyuvante es imprescindible conocer la naturaleza o la etiología del dolor que predomina en cada caso. Puesto que a veces el dolor es mixto, deberemos identificar los posibles componentes del dolor (que pueden ser varios) para aplicar el mejor coadyuvante posible.

DOLOR NEUROPÁTICO

ANTIDEPRESIVOS

Tienen dos indicaciones fundamentales en los pacientes oncológicos: por un lado por su efecto directo sobre el dolor neuropático, y por otro, por el efecto “potenciador” sobre la percepción del dolor que produce en muchos casos la depresión. Es bien sabido que la depresión y la ansiedad disminuyen el umbral del dolor y los pacientes con este trastorno perciben el dolor como mayor, o como más difícil de soportar. Esto no quiere decir que no hagamos caso al paciente y no lo

tratemos con la medicación analgésica necesaria pero a veces, si no prestamos atención al trastorno depresivo asociado no conseguiremos nunca un adecuado control del dolor. Hay varios tipos de antidepresivos:

—*Tricíclicos*. Su efecto analgésico suele producirse en la primera semana tras alcanzar la dosis eficaz (1), aunque esta suele tardar varias semanas en lograrse. Los de mayor efecto analgésico son los de tercera generación siendo su mejor ejemplo la amitriptilina (Tryptizol®), la cual, además, está indicada en la neuralgia postherpética. Esta debe iniciarse a dosis bajas (a 10 mg por la noche en ancianos y 25 mg en jóvenes) y aumentar gradualmente la dosis en intervalos semanales en la misma cantidad en que se inició, hasta una dosis diaria de entre 50 y 100 mg (la dosis máxima se considera 300 mg/día). Asimismo, la retirada del fármaco también se debe hacer de manera gradual para evitar la aparición de efectos adversos de rebote. Tarda entre 2 y 4 semanas en hacer efecto, sobre todo en su acción antidepresiva, si bien su efecto analgésico sobre el dolor neuropático puede ser más precoz. Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo anticolinérgico (2) (sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento, dificultad en la acomodación visual, aumento de la presión intraocular,...), cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, arritmias,...), digestivos (náuseas, vómitos, íleo paralítico, aumento de apetito y de peso,...) y psiconeurológicos (sedación, ansiedad, irritabilidad, convulsiones, ataxia,...). Otros antidepresivos tricíclicos de tercera generación son la imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®) y clomipramina (Anafranil®). Los antidepresivos de segunda generación, como por ejemplo la nortriptilina (Paxtibi®), son mejor tolerados, con menos efectos secundarios pero con menor actividad (3).

—*Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)*. Son más efectivos en el tratamiento de la depresión en sí y más rápidos de acción que los tricíclicos. Por su efecto antidepresivo aumentan el umbral del dolor pero tienen menos efecto directo sobre el dolor neuropático propiamente dicho. Entre estos fármacos tenemos la paroxetina (Seroxat®, Frosinor®), citalopram (Seropram®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Besitran®) y la venlafaxina (Vandral®). Los efectos secundarios (2) más frecuentes son las náuseas, sequedad de boca, somnolencia, insomnio, temblor y sudoración (1).

ANTICONVULSIVANTES

La indicación clásica es el dolor neuropático lancinante o paroxístico (1), aunque parece que no sólo se limita a ese tipo de dolor. Como ocurre con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, la dosis debe aumentarse paulatinamente y retirarse de la misma manera (2), para evitar la aparición de efectos adversos. La gabapentina (Neurontin®) es el de elección por su mejor tolerancia. Se debe empezar a dosis de 300 mg por la noche e ir aumentando 300 mg cada día, hasta una dosis de entre 300 cada 8 horas, o mayor si así lo

precisa el paciente (dosis máxima diaria: 3.600 mg). En ancianos debe usarse con precaución, ya que se puede acumular, empezando lentamente y usando la dosis mínima, y en pacientes con insuficiencia renal se deberá ajustar la posología. Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, ganancia de peso, vértigo, ataxia y astenia.

Otro anticonvulsivante usado con frecuencia es la *carbamacepina* (Tegretol®), que está especialmente indicado, además de en la epilepsia, en la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo, y que por extensión se puede usar en otros tipos de dolor neuropático, sobre todo en el dolor lancinante (2). Se debe iniciar el tratamiento con 100-200 mg al día y posteriormente ir aumentando hasta la mínima dosis eficaz, que suele estar entre 300 y 800 mg cada 12 horas. Se metaboliza en el hígado, a través del citocromo p450 y es inductor de enzimas hepáticas. Los efectos secundarios más frecuentes (2) son náuseas, cefalea, mareos, hiponatremia y trombopenia, y entre los más graves está la agranulocitosis, que es muy poco frecuente.

El *clonacepam* (Rivotril®) puede ser una alternativa a la carbamacepina en las neuralgias por desaferenciación, aunque se usa muy poco. La dosis inicial debe ser de 0,5-1 mg al día, aumentando de 1 a 4 mg al día, preferentemente en administración nocturna.

La *pregabalina* (Lyrica®) es un nuevo medicamento anticonvulsivante que también tiene indicación en el dolor neuropático. Las dosis normalmente son de 150, 300 ó 600 mg al día repartidos en 2 tomas diarias, y como otros fármacos parecidos, se debe aumentar y disminuir la dosis de manera gradual. Tiene un mecanismo de acción similar al de la gabapentina y sus efectos secundarios principales son mareos, somnolencia y sequedad de boca.

BENZODIACEPINAS

Actúan a nivel del malestar emocional provocado por el dolor, tanto agudo como crónico, que condiciona la respuesta y tolerancia al dolor así como el éxito del tratamiento. Algunos estudios muestran un beneficio de los ansiolíticos como coadyuvantes en el tratamiento del dolor y en otros, sin embargo, no se demuestra un beneficio mayor que el del placebo. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la actividad sináptica, aumentando la actividad endógena GABA en distintas estructuras cerebrales, algunas relacionadas con la integración de procesos nociceptivos. Se clasifican en función de su vida media: las de vida media corta son el midazolam (Dormicum®), muy usada en infusión continua y en sedación de pacientes agitados y el alprazolam (Trankimazin®) y el loracepam (Orfidal®) y las de vida media prolongada el diacepam (Valium®), el cloracepam (Tranxilium®) y el fluracepam (Dormodor®).

Los principales efectos secundarios (2) de las benzodiazepinas son somnolencia, amnesia anterógrada, descoordinación motora, desorientación, euforia, aumento del apetito, pesadillas, etc. Los más graves de estos efectos son la reacción paradójica (que consiste en agre-

sividad, pesadillas, ideas suicidas, irritabilidad, etc., y que se trata con neurolépticos) y la depresión respiratoria (que se produce sobre todo en ancianos, con la administración IV rápida y con la administración concomitante de otros depresores del sistema nervioso central, y que se trata con flumazenil (Anexate®).

GABAÉRGICOS

El baclofen (Lioresal®), muy usado en la espasticidad asociada a lesiones medulares, ha demostrado su utilidad en la neuralgia del trigémino (1), por lo que también se podría usar en otros tipos de dolor neuropático. La dosis de inicio es de 5 mg cada 8 horas, y la dosis efectiva de 10 a 20 mg cada 8 horas. Se debe suspender también de manera gradual porque la suspensión brusca puede provocar alucinaciones, ansiedad o taquicardia, y se debe tener siempre precaución en los pacientes con historia previa de convulsiones.

DOLOR ÓSEO

BIFOSFONATOS

Son análogos sintéticos del pirofosfato endógeno, con una potente capacidad para inhibir la reabsorción ósea, impidiendo al mismo tiempo, los procesos de calcificación ectópica. Su acción principal es la reducción del factor de estimulación de los osteoclastos. Está demostrado que los bifosfonatos reducen el dolor óseo producido por las metástasis óseas y disminuyen el número de eventos óseos (4-6), definidos como fracturas patológicas, necesidad de radioterapia, hipercalcemia y compresión medular.

Su efecto tarda semanas o incluso meses en notarse y una vez producido dura también varios meses. Hay ya varias generaciones de bifosfonatos; el primero que se usó fue el clodronato (Mebonat®), tanto en su forma oral como intravenosa, pero es el menos potente. Posteriormente se usó el pamidronato (Aredia®), en dosis de 60 a 90 mg cada 3-4 semanas administrado a lo largo de 4 horas y cuya eficacia es dosis dependiente, y el más usado en los últimos tiempos es el zoledronato (Zometa®), con el doble de potencia que el pamidronato y que se administra a dosis de 4 mg en 15-20 minutos, lo que facilita la organización de los hospitales de día de oncología. Tanto el clodronato como el pamidronato han demostrado disminución transitoria del dolor de las metástasis óseas, pero el zoledronato es el único que ha demostrado de manera significativa y mantenida disminución del dolor y de los eventos óseos (7), lo que se traduce en una menor incidencia así como en un mayor tiempo transcurrido hasta que estos ocurren (6). Además es el único que ha demostrado eficacia en metástasis óseas de otros tumores sólidos además del cáncer de próstata.

El último bifosfonato en investigación es el ibandronato (Bondronat®), que se puede administrar tanto por

vía oral a dosis de 50 mg al día de manera continuada, como por vía intravenosa a dosis de 6 mg cada 3 semanas.

Los efectos secundarios de los bifosfonatos parece ser que se correlacionan con su potencia y pueden ser leves, como un síndrome pseudogripal tras la inyección del fármaco y con dolores osteomusculares o graves como hipocalcemia o insuficiencia renal (4-6). Esta última es más frecuente en pacientes con alteración previa de la función renal, por lo que antes de administrar un bifosfonato se debe hacer un control de creatinina y de calcio y suspender la administración si los niveles de creatinina aumentan por encima del 50% de la creatinina basal. Además se debe evitar administrar otros fármacos nefrotóxicos el mismo día que el bifosfonato. La experiencia clínica sugiere que una infusión más prolongada (por ejemplo en 30 minutos) puede disminuir el riesgo de ulteriores aumentos de la creatinina (8), aunque esto no se ha confirmado con estudios controlados. Otro efecto secundario de los bifosfonatos que se está observando últimamente es la osteonecrosis (9-11), que se produce sobre todo con los de alta potencia, como el pamidronato y el zoledronato y que se relaciona con la administración muy prolongada a lo largo del tiempo (en general mayor de 2 ó 3 años). Se describió por primera vez en foros de cirugía dental entre 2001 y 2003, pero su importancia se hizo más patente en 2004 con la publicación de 63 casos. El hueso más frecuentemente afectado es la mandíbula, precedido en general de algún pequeño traumatismo como la extracción de un diente y el hallazgo histopatológico es osteomielitis (12). Además, parece que el tratamiento conservador y los antibióticos no son eficaces. No se conoce con exactitud el por qué de este tropismo por la mandíbula, aunque se cree que los pequeños traumatismos relacionados con la masticación y la presencia de bacterias saprofitas pueden favorecer la reabsorción ósea. La incidencia real de esta entidad no se conoce pero parece que los principales factores de riesgo (12) son las extracciones dentales y el tratamiento prolongado con bifosfonatos (en diversos estudios se ha visto que la mediana de infusiones de bifosfonato es de 35 antes de producirse la osteonecrosis) (11). Se recomienda que los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con bifosfonatos y que tengan alguna lesión dentaria previa se la corrijan antes de empezar el tratamiento. Una vez producida la lesión, no hay un tratamiento eficaz; parece que la mejor medida es suspender el bifosfonato y si existe infección administrar un antibiótico. No se recomiendan las desbridaciones agresivas. Con ibandronato todavía no se ha descrito este efecto secundario, pero puesto que se asocia a un uso prolongado y este fármaco es relativamente reciente, todavía no existen datos al respecto.

CALCITONINA

También indicada en el tratamiento de la hipercalcemia, se puede usar en el dolor óseo (5), siendo especialmente útil en el dolor por aplastamiento vertebral. Se puede administrar por vía intranasal (dosis de 200 UI al

día, cambiando de fosa nasal en cada nueva dosis) o por vía subcutánea (dosis de 1 UI/kg en dosis única diaria).

RADIOFÁRMACOS

Se basa en que las metástasis óseas de algunos tumores producen una intensa reacción osteoblástica, con alto recambio mineral, que hace que se deposite una alta concentración de radioisótopos en los cristales de hidroxapatita del hueso (13). Esto explica que la captación del hueso adyacente a las metástasis óseas es 5 veces superior al hueso normal. Cuando se concentran estos radioisótopos en suficiente cantidad, se libera la suficiente radiactividad en la zona próxima a las metástasis como para aliviar el dolor. La dosis habitual es de 700 a 1.000 rads. Ninguno de estos fármacos ha demostrado impacto alguno en la supervivencia.

Están indicados los radioisótopos en el dolor por metástasis óseas con gran componente osteoblástico, multifocales y refractarias a otros tratamientos, siempre que se cumplan una serie de condiciones (3,5): esperanza de vida superior a 3 meses, buena reserva medular y que no se vaya a administrar quimioterapia posteriormente. Tarda 15-20 días en hacer efecto y en los primeros días puede aumentar el dolor, por lo que se debe acompañar siempre de medicación analgésica convencional, a dosis mayores si es preciso, hasta que el efecto analgésico haya comenzado. Los isótopos utilizados con este fin son:

—*Cloruro de estroncio-89* (dosis de 40-60 mCi/kg). La potencia analgésica es similar a la de la radioterapia, con la ventaja de que al ser un tratamiento sistémico puede retrasar la aparición de nuevos focos metastásicos (14). La dosis de radiación que recibe el tejido tumoral es equivalente a 20-40 Gy. Se administra por vía intravenosa en instalaciones preparadas para manejar fuentes radiactivas. Este isótopo no emite radiación gamma apreciable, por lo que el paciente, tras la administración, no es un riesgo para el personal y su familia. Sólo debe tener una mínima precaución: como se excreta fundamentalmente por orina, el paciente debe ser continente o estar sondado para evitar la contaminación de las ropas y su entorno.

Se deben vigilar las cifras de leucocitos y de plaquetas cada 2 ó 3 semanas durante los 4 meses siguientes, ya que el principal efecto adverso es la mielosupresión. Los leucocitos disminuyen habitualmente alrededor de un 30% de los valores previos y el nadir ocurre generalmente entre las 12 y a las 16 semanas de la inyección. Los efectos duran de 3 a 6 meses, pudiendo repetirse la dosis posteriormente si han presentado buena respuesta al dolor y ha existido una aceptable toxicidad hematológica.

—*Samarium-153* (dosis de 1 mCi/kg) (15). El samario-153 es un emisor de radiaciones beta y gamma que permiten la realización de imágenes tras el tratamiento. Presenta una semivida física corta de 46,3 horas. El 65% de la dosis administrada se capta en el hueso y el resto se elimina por orina en aproximadamente 6 horas. Por ello, aunque el tratamiento no requiere hospitalización, el paciente debe permanecer un mínimo de 6 horas

en el hospital para la recogida de la orina en unas celdas especiales, ya que está contaminada con radiactividad. En los últimos tiempos se usa más que el estroncio, porque su efecto es más rápido: aparece a la semana de su administración y persiste hasta 4 meses después. Además, su vida media corta permite la repetición del tratamiento a las 8 semanas si es preciso. También produce mielosupresión, pero de menor frecuencia y severidad que el estroncio. Además es más precoz, ocurriendo el nadir de plaquetas entre la semana 3ª y 5ª, con recuperación a partir de la octava semana.

DOLOR POR OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

ANTICOLINÉRGICOS

Al producir relajación de la musculatura lisa pueden ser útiles en los espasmos musculares intestinales (y también vesicales) (1). Sus efectos secundarios son los de los anticolinérgicos, como sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, etc. Entre los más usados está la butilescopolamina (Buscapina®) y la escopolamina (esta última es más sedante y se usa más para disminuir las secreciones respiratorias de pacientes agónicos que para la obstrucción intestinal).

ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

Reducen las secreciones digestivas. Colaboran en el tratamiento del dolor más que por su efecto antiálgico directo porque disminuyen los vómitos y la necesidad de procedimientos de drenaje (1) (como sondas, etc.) que pueden producir dolor y deterioran la calidad de vida de estos pacientes. El más utilizado en estos casos es el octreótido (Sandostatin®), que se administra por vía subcutánea. Sus principales efectos secundarios son de tipo digestivo, con dolor abdominal, y en ocasiones un cuadro parecido al de la suboclusión intestinal, que se trata retirando el octreótido y con tratamiento conservador.

ANESTÉSICOS LOCALES

Bloquean la actividad espontánea de los receptores nociceptivos aferentes primarios, logrando así el efecto analgésico. Están indicados en mucositis oral, en la infiltración tumoral de un nervio o antes de punciones o procedimientos dolorosos.

La *lidocaína* al 2,5% y la *prilocaína* al 2,5% disminuyen el dolor por venopunción y punción arterial (existe en uso tópico la crema EMLA, que es una combinación de las dos), y mediante inyección subcutánea alivian el dolor por punción lumbar, toracocentesis, paracentesis, biopsias, etc.

La lidocaína viscosa es una preparación líquida que disminuye el dolor de las mucositis mediante un efecto tópico. Debe advertirse al paciente que haga enjuagues

pero que no trague la solución para evitar el riesgo de aspiración. Sus efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, mareos, tinnitus, cefalea, excitación, convulsiones, náuseas, sequedad de boca y, a altas concentraciones, arritmias.

La capsaicina en crema (Capsicin Crema® 0,075%; Capsidol® 0,025%) es útil en el dolor neuropático postquirúrgico (por ejemplo en las mastectomías). A veces se puede experimentar una sensación de dolor quemante tras la primera administración (1), que se debe a la liberación de sustancia P, y que suele desaparecer en las siguientes exposiciones. Si no desaparece esta sensación dolorosa, será necesario administrar una concentración menor.

FÁRMACOS POLIVALENTES

CORTICOIDES

Son analgésicos por distintos motivos: poseen un potente efecto antiinflamatorio que los hace efectivos en el dolor por metástasis óseas y en el dolor por compresión de unas estructuras sobre otras (por infiltración de terminaciones nerviosas, por obstrucción de conductos, etc.) o por distensión de la cápsula de Gleason en el caso de la hepatomegalia tumoral. Disminuyen el edema del SNC por lo que mejoran la cefalea y otros síntomas en el caso de metástasis cerebrales con edema circundante y el dolor y los síntomas neurológicos en las compresiones medulares de origen tumoral. Y además poseen un efecto analgésico directo sobre las terminaciones nerviosas.

Algunos efectos secundarios de los corticoides se aprovechan en oncología para control de síntomas, como el aumento del apetito, la disminución de las náuseas, la disminución de la astenia y su efecto euforizante. En cambio otros efectos secundarios no son beneficiosos, como la hiperglucemia, más frecuente pero no exclusiva de los diabéticos, la miopatía esteroidea, sobre todo a nivel de cuádriceps, la osteoporosis, la candidiasis orofaríngea, el insomnio, el hábito cushingoide

y el daño de la mucosa gástrica. Para evitar esta última se recomienda utilizar siempre en combinación fármacos anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones (16).

Los corticoides, según su vida media se clasifican en:

—Vida media corta: hidrocortisona (Actocortina®).

—Vida media intermedia: prednisona (Dacortin®, Zamene®) y metilprednisolona (Urbasón®).

—Vida media larga: la dexametasona (Fortecortin®, Decadrán®) es el corticoide más potente, el de efecto más prolongado y el más usado en oncología.

Equivalencia: 0,5 mg de dexametasona equivalen a 4 mg de metilprednisolona, 5 mg de prednisona y 20 mg de hidrocortisona.

NEUROLÉPTICOS

Aumentan la acción analgésica de los opioides, aunque no se conocen bien las bases farmacológicas de este efecto analgésico. Están indicados en el dolor asociado a delirium o agitación (2,3). Sus efectos secundarios más frecuentes son los de tipo neurológico (sedación, somnolencia, discinesia, extrapiramidalismo, etc.), la hipotensión ortostática y los síntomas atropínicos. El síndrome neuroléptico maligno (2), que cursa con hipertermia, alteraciones cardiovasculares y rigidez muscular es muy poco frecuente, pero sí constituye la complicación más grave de estos fármacos, que puede desembocar incluso en la muerte.

El más usado clásicamente es el haloperidol, aunque el más aceptado como analgésico *per se*, es la levomepromacina (Sinogan®). La clorpromacina (17) (Largactil®) ha sido utilizada con éxito en el dolor por tenesmo rectal.

CORRESPONDENCIA:

J. Cassinello
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara
Av. Donantes de Sangre, s/n
19002 Guadalajara

BIBLIOGRAFÍA

- Pazo R, Ruiz A, Antón A. Fármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. En: Tratamiento médico del dolor oncológico. J. Cassinello y C. Camps, editores. Manual SEOM. Cuidados Continuos. Madrid; 2005.
- Azanza JR. Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central. Madrid: Pfizer; 2001.
- Morales R, Barneto IC, Aranda E. Tratamiento coadyuvante del dolor. En: Tratamiento del dolor en oncología. Díaz-Rubio E, editor. Madrid; 2003.
- Mack EE. Complicaciones neuromusculares. En: Manual de oncología clínica, 4ª ed. Filadelfia, EE.UU.: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Blasco A, Safont MJ, Camps C. Metástasis óseas: tratamiento multidisciplinar. En: Manual SEOM de Cuidados Continuos. Camps C, Carulla J, Casas AM, González M, Sanz-Ortiz J, Valentín V, editores. Madrid: Ed. Dispublic S.L.; 2004.
- Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. The Oncologist 2004; 9 (Supl. 4): 14-27.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96 (11): 879-82.
- Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. The Oncologist 2005; 10: 52-62.
- Chabner BA. Late toxicities of drugs: bisphosphonates. The Oncologist 2005; 10: 301-3.

10. Van Poznak C. The phenomenon of osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Invest* 2006; 24 (1): 110-2.
11. Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8580-7.
12. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24 (6): 945-52.
13. Divgi CR, Larson SM. Nuclear Medicine. In: *Manual of clinical oncology*, 4th ed. Filadelfia, EE.UU.: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
14. Weinstein SM, Anderson PR, Yasko AW, et al. Pain management. In: *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. Nueva York: PRR Melville; 1999.
15. Torre F, Gómez-Vega C, Callejo A, Genolla J. Samarium-153-Lexidronam (EDTMP) for the management of bone metastases. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 15-20.
16. Foley KM. Supportive care and quality of life: management of cancer pain. In: *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Filadelfia, EE.UU.: Lippincott-Raven Publishers; 2005.
17. Borrás JL, Rodríguez D, Lafuerza A. Manejo del dolor complejo. En: Camps C, Carulla J, Casas AM, González M, Sanz-Ortiz J, Valentín V, editores. *Manual SEOM de cuidados continuos*. Madrid: Ed. Dispublic S.L.; 2004.

Analgésicos no opiáceos en el tratamiento del dolor oncológico

V. VALENTÍN MAGANTO, M. MURILLO GONZÁLEZ¹, M. VALENTÍN MORENO²

Servicios de Oncología Médica y ¹Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Servicio de Rehabilitación. Hospital de San Rafael. Madrid

RESUMEN

El control del dolor oncológico se fundamenta en modificar la causa desencadenante, alterar la percepción y en modular o bloquear la transmisión dolorosa hacia el SNC. La administración de fármacos de forma sistémica constituye la pieza fundamental para el tratamiento de la mayoría de los enfermos con cáncer que presentan dolor moderado o severo. El tratamiento óptimo comienza con una valoración adecuada, establecer una pauta analgésica y planificar un seguimiento continuado. Establecer una pauta analgésica requiere la selección de los fármacos, indicar la dosis adecuada, vía de administración, intervalo entre dosis, prevención del dolor persistente o irruptivo mediante la utilización de extradosis y la anticipación, prevención y tratamiento de los efectos secundarios. Los AINE constituyen un elemento básico en el control del dolor, pudiéndose emplear como única medicación en el dolor leve o moderado, pero proporcionan una analgesia adicional cuando se combinan con opioides débiles o potentes en dolores más intensos.

PALABRAS CLAVE: AINE. Dolor. Inhibidores Cox 2. Combinación de fármacos.

ABSTRACT

The oncological pain control is based in to modify the cause of pain, change the perception of this or modulate or interrupt the neuronal transmission of the pain to the CNS. The administration of systemic analgesic drugs constitutes the fundamentals for the treatment of moderate or severe pain in the most of oncological patients. The optimal treatment begins with and accurate evaluation, establish the treatment and plan a continuous follow up. The establishment of the treatment requires to determinate the drugs, the doses, via of administration, time between doses, prevention of breakthrough pain or persistent pain with the use of bolus and the prevention of adverse affects of the drugs. The non steroidal anti-inflammatory drugs are basic in the control of mild or moderate pain and provide and extra analgesia when they are combined with other opioids for severe pain.

KEY WORDS: NSADs. Pain. Cox 2 Inhibitors. Combination of drugs.

ANÁLISIS DE SITUACIÓN

El dolor debido al cáncer es un problema de salud creciente, complejo y de gran importancia, que precisa, cada vez más, una mayor atención y más de un tipo de tratamiento (1). Tanto es así que en el año 2001 se ha producido una revisión de los patrones de evaluación y tratamiento del dolor acordados por el Comité Conjunto de Acreditación de Organizaciones de Servicios en el

Campo de la Salud (JCAHO) (2), en donde se recomienda aumentar la investigación en dolor, realizar una evaluación completa y establecer guías de práctica clínica.

La incidencia de dolor oncológico se incrementa desde un 50 a un 75% en los pacientes que progresan de un estadio intermedio a un estadio más avanzado, y más del 80% de los pacientes con cáncer tendrán dolor antes de morir (1). A pesar de los recientes avances, la morbi-

lidad y mortalidad por cáncer continúa creciendo; y por otra parte, los progresos terapéuticos han originado un número cada vez mayor de pacientes que experimentan remisiones prolongadas y como consecuencia una mejora en la supervivencia, pudiendo suceder que aumente el número de casos con dolor crónico, con características diferenciales del dolor agudo o del dolor en la fase terminal. En consecuencia, los distintos tipos de dolor: somático, visceral y/o neuropático están presentes en casi todos los casos y varían con el tiempo (3) y la evolución de la enfermedad.

Es importante recordar que las razones por las que los pacientes con cáncer experimentan dolor son múltiples y heterogéneas (Tabla I), pues se deben tanto al propio tumor como a su tratamiento, influyendo también la función cognitiva, estado anímico, creencias espirituales, biografía y cultura del paciente.

TABLA I

CAUSAS DE DOLOR EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

— <i>Invasión tumoral (70%)</i>
Invasión ósea
Obstrucción de órgano hueco o sistema excretor
Ulceración de la membrana mucosa
Obstrucción o invasión de estructuras vasculares
Compresión o invasión de las estructuras neurales
— <i>Diagnóstico y tratamiento (20%)</i>
Procedimientos diagnósticos y de estratificación
Cirugía
Radioterapia (enteritis, mucositis y neurotoxicidad)
Quimioterapia (mucositis, neurotoxicidad)
— <i>Síndromes inducidos por cáncer (< 10%)</i>
Debilidad (estreñimiento, espasmo rectal o vesícula)
Síndromes paraneoplásicos
— <i>No relacionados con el cáncer o su tratamiento</i>
Infarto de miocardio, enfermedad isquémica.
Enfermedades reumáticas/artropatías
Otros

Por todo, los cuadros de dolor tienen una naturaleza multidimensional con implicaciones físicas, psicológicas y sociales, haciendo que el dolor oncológico sea un síntoma especialmente complejo (Fig. 1). Así, más que una consecuencia directa de una experiencia sensorial identificable, debe interpretarse como el resultado de la actividad nociceptiva de una amplia red neuronal (4). Su evaluación, debe hacerse de la forma más exhaustiva posible. Por tanto, aunque la intensidad es el componente principal de la experiencia del dolor, en la práctica clínica y en la investigación sobre dolor oncológico debe realizarse una evaluación multidimensional, pues

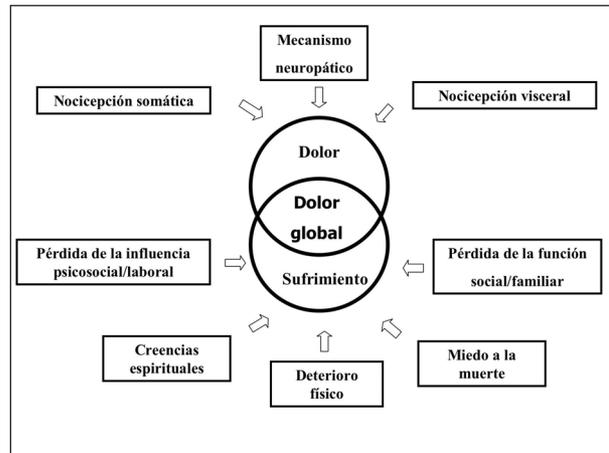


Fig. 1. Aspectos multifactoriales en la naturaleza del dolor.

no resulta un modelo clínico “puro” para el análisis de la actividad analgésica farmacológica. Además, pueden existir diferentes mecanismos neurológicos subyacentes a los diferentes síntomas de dolor y que se revisan en otro trabajo de esta revista.

Por tanto, para demostrar la eficacia de los tratamientos analgésicos, se deben incluir parámetros de eficacia, combinando herramientas evaluadoras de su intensidad y multidimensionalidad (4-7), y cuantificar el distrés psicológico utilizando escalas de forma individual, que se considerarán variables independientes o de estratificación en los análisis finales. Por consiguiente, la investigación de nuevas vías (farmacológicas, psicológicas, físicas, alternativas, intervencionistas, etc.) para interferir en el dolor es una necesidad médica, debiendo ser específica y orientada para estas condiciones, y realizando todos los esfuerzos para preservar el rigor metodológico en un campo clínico de gran complejidad (Fig. 2).

De todo lo descrito se puede deducir que el dolor relacionado con el cáncer continúa siendo un problema global, que afecta al año a más de nueve millones de personas en todo el mundo y que pese a todos los esfuerzos realizados, persisten una serie de barreras que condicionan y establecen un inadecuado control analgésico, resultando esto dañino para el paciente y su familia, además de poco rentable económicamente para el sistema (6).

A su vez, los motivos de esta deficiencia pueden ser diversos (7), viéndose implicados, los profesionales de la salud, los pacientes y familiares e incluso el propio sistema sanitario. De forma muy esquemática, en los profesionales estas deficiencias pueden conllevar: una baja prioridad en el control sintomático de sus pacientes, una falta de educación y unas aptitudes inadecuadas, lo que condiciona una mala valoración de las características del dolor, asociado a una utilización inapropiada de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por parte de los pacientes, ciertas reticencias para la ingesta analgésica, junto con dificultades ocasionales en la comunicación médico-paciente favorecen un inadecuado alivio del

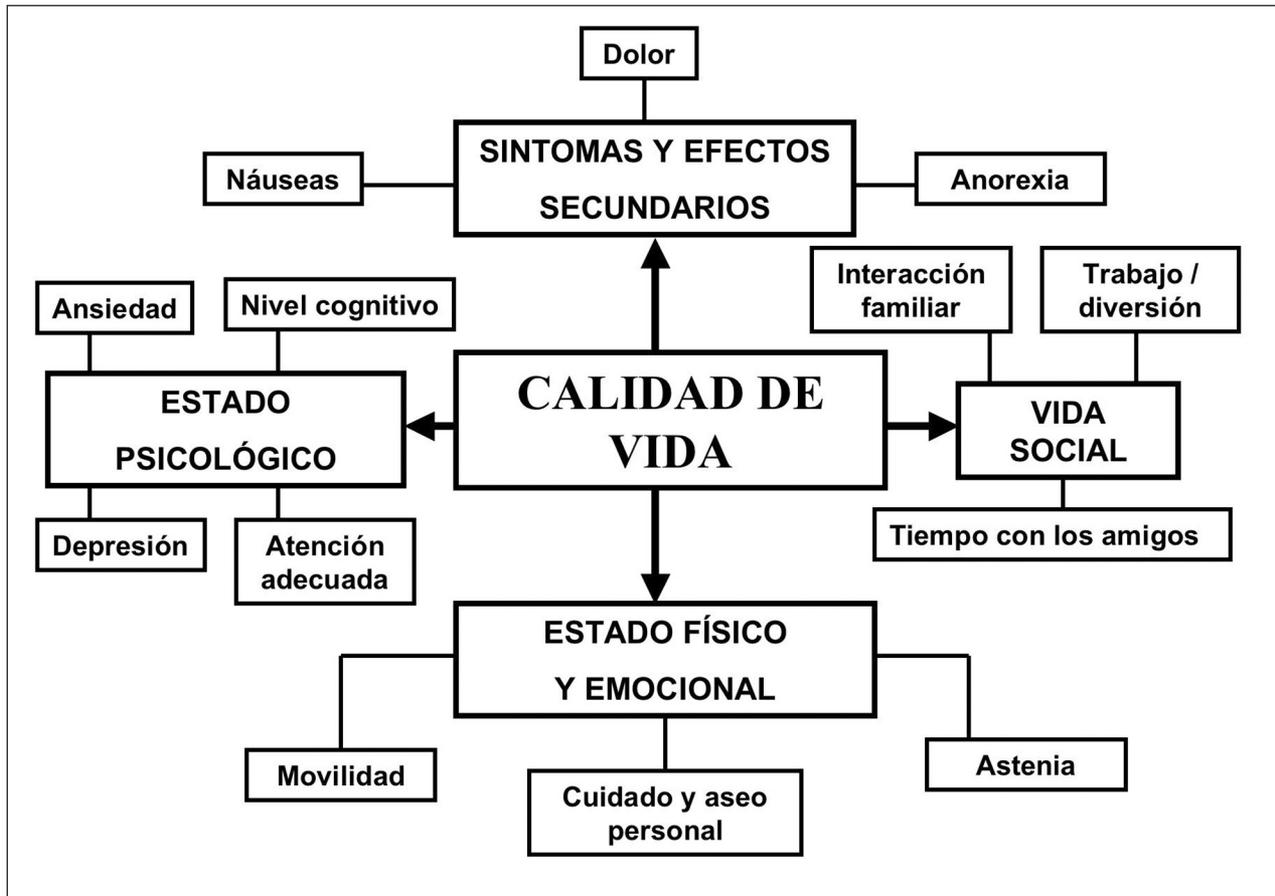


Fig. 2.

dolor. Por último, las ideas preestablecidas y generalizadas sobre que el uso de opioides provoca una incidencia elevada de acontecimientos adversos, y la posible aparición de tolerancia física y psíquica ayudan a impedir un uso eficaz. Todos estos argumentos justifican la investigación de nuevas estrategias farmacológicas de tratamiento, así como la puesta en marcha de programas educativos (6) que ayuden a solventar este grave problema.

En 1986, el comité de expertos de la OMS definió los criterios y estrategias del tratamiento del dolor por cáncer y publicó el documento *Cancer Pain Relief* (8) que recomendaba varios principios básicos, que han sido validados por numerosos estudios posteriores y que recordamos de forma esquemática:

—Tomar siempre como referencia la queja de paciente, pues en la percepción del dolor no todo es nocicepción.

—Valorar los mecanismos de producción y la existencia de factores desencadenantes o agravantes.

—Hacer una historia clínica completa y examen físico detallado e individualizado que nos ayude a diagnosticar el mecanismo que produce el dolor.

—Evaluar el estado psicológico del paciente.

—Identificar la causa que desencadena el dolor.

—Diferenciar el tipo de dolor y la frecuencia e intensidad del mismo.

—Emplear los fármacos adecuados según el tipo de dolor, a las dosis e intervalos correctos, individualizando la dosis de analgesia.

—Informar y explicar los motivos y efectos secundarios de los tratamientos.

—Realizar un seguimiento constante y continuado de los pacientes.

—Utilizar la administración vía oral siempre que sea posible y resulte eficaz y como alternativas, la vía subcutánea, transdérmica y transmucosa.

—Utilizar la escalera analgésica de la OMS.

—Administrar la analgesia con “reloj en mano” y no a demanda.

—Usar medicación adyuvante, pautando siempre analgesia de rescate.

Con la aplicación de estos principios (evaluación, plan de cuidados y seguimiento) junto con la administración de fármacos de forma secuencial (algoritmo 1) (Fig. 3), entre un 85-95% de los pacientes diagnosticados de cáncer alcanzan alivio del dolor, siendo asumible, además, su costo por los distintos sistemas de salud (9). Otras guías terapéuticas de práctica clínica basadas en niveles de evidencia han apoyado estos

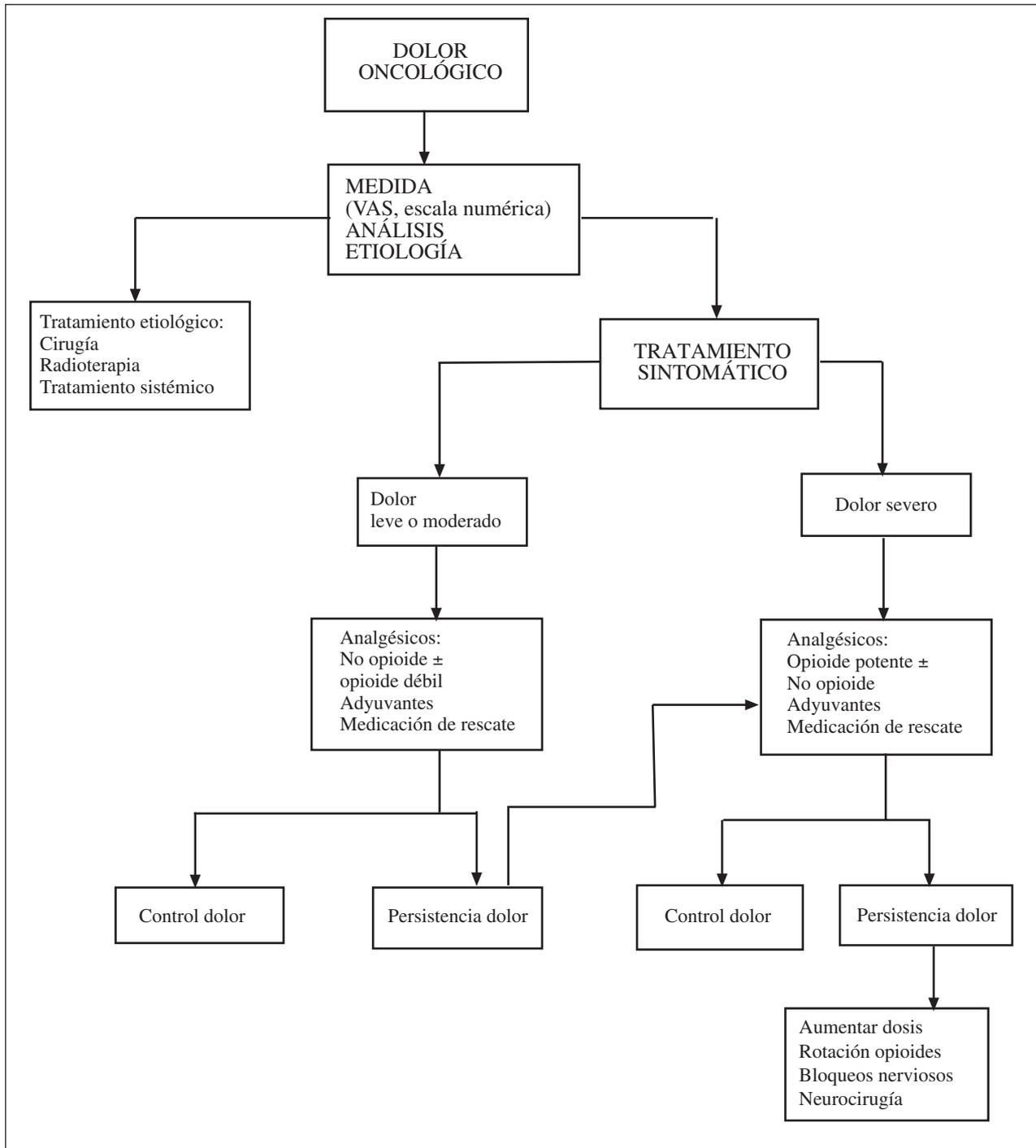


Fig. 3. Algoritmo 1.

criterios como la *Agency for Health Care Research and Quality* y la guía de la *American Pain Society* (10,11).

Cabe destacar, que en el dolor oncológico se han identificado factores que afectan negativamente a su control y que debemos tener en cuenta de forma individual en cada paciente. El *Edmonton Staging System* (12) clasifica el dolor oncológico en dos estadios:

—*Buen pronóstico*: presencia de dolor visceral, óseo o de partes blandas. Ausencia de dolor irruptivo. Ausen-

cia de distres emocional. Escalada lenta de opioides. Sin antecedentes de consumo de drogas/alcohol. Control del dolor 93%

—*Mal pronóstico*: presencia de dolor neuropático o mixto, dolor irruptivo, distres emocional, incremento rápido de opioides o antecedentes de drogodependencias. Control del dolor del 55%.

La existencia de un solo factor de mal pronóstico, clasifica al paciente dentro del grupo de dolor de difícil control (Tabla II). El factor que determina un mayor

TABLA II
SISTEMA DE CLASIFICACIÓN EN EL DOLOR POR CÁNCER

EES Estadio I
(*Buen pronóstico*)

- Dolor visceral, óseo o tejidos blandos
- Ausencia de dolor irruptivo
- Ausencia de *distress* psicológico
- Escalada opioide lenta
- Ausencia de antecedentes de alcoholismo-drogodependencia

Control del dolor 93% pacientes

EES Estadio II
(*Mal pronóstico*)

- Dolor neuropático, mixto o desconocido
- Presencia de dolor irruptivo
- Presencia de *distress* psicológico
- Escalada opioide rápida
- Presencia de antecedentes de alcoholismo-drogodependencia

Control del dolor 55% pacientes

Bruera, 1995

riesgo de mal control del dolor es la existencia de antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas. El 50% de los pacientes de mal pronóstico tienen 2 o más factores asociados (13).

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los fármacos más utilizados en el mundo. La popularidad de estos agentes se debe a sus propiedades antiinflamatorias, efecto analgésico, tolerancia y rapidez de acción. Sin embargo, aunque parezca paradójico, sólo una pequeña parte de las prescripciones parecen adecuadamente justificadas, mientras que el resto de las indicaciones se basan fundamentalmente en sus efectos analgésicos (14).

Constituyen el primer peldaño en la escalera analgésica de la OMS, siendo los fármacos de primera elección en el tratamiento del dolor con intensidad leve o moderada, preferiblemente de origen inflamatorio y en oncología, por ejemplo, en las metástasis óseas; debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de la enzima ciclo-oxigenasa.

Bajo la denominación de AINE (que se utiliza para diferenciarlo de los corticoides) se agrupan una serie de compuestos farmacológicos y principios activos que tienen en común su mecanismo de acción y efectos terapéuticos. A pesar de que solamente algunos AINE están indicados en analgesia, todos presentan acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas en mayor o menor grado, a dosis terapéuticas. A diferencia de los opiodes, no han mostrado tolerancia, pero sí tienen efecto techo analgésico, por lo que sí se aumenta la dosis por encima de la máxima eficaz, no se obtiene un mayor beneficio terapéutico y sin embargo se potencian sus efectos tóxicos. En algunos tipos de dolor pueden ser más eficaces que los fármacos opiodes y con menos efectos secundarios, siendo esenciales en el tratamiento antirreumático (15).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los AINE se caracterizan por inhibir la síntesis de los eicosanoides (productos del metabolismo del ácido araquidónico), que ejercen un papel importante en la sensibilización de los nociceptores, en la mediación de los procesos inflamatorios, en la fiebre, e interfieren en la agregación plaquetaria. Por esta razón son usados en terapéutica como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios.

Estos efectos farmacológicos de los AINE son producidos por la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (16) (Fig. 4). Dicha enzima cataliza la conversión del ácido araquidónico en un endoperóxido inestable, la prostaglandina 2 (PGG₂), el cual es el único sustrato para la formación de prostaciclina, prostaglandinas y trombosanos. Aunque la mayoría de los tejidos pueden formar prostaglandinas endoperóxidas, el producto final en cada tejido depende de otras enzimas, así por ejemplo, en las plaquetas el producto final más importante que produce la ciclo-oxigenasa es el trombosano A₂ (a través de la trombosano sintetasa); en el endotelio vascular el producto principal es la prostaciclina (a través de la vía de la prostaciclina sintetasa), y otros órganos como el pulmón y el bazo son capaces de sintetizar una gran variedad de productos derivados de la ciclo-oxigenasa.

Cada AINE tiene una forma particular de inhibir la ciclo-oxigenasa (17) y este hecho explica parte de sus propiedades farmacológicas y tóxicas (19). Por tanto, los AINE, a dosis terapéuticas, inhiben la síntesis de prostaglandinas, por lo que producen efectos adversos a nivel gastrointestinal, renal y pulmonar.

Los AINE, además de inhibir la enzima ciclo-oxigenasa, tienen otros efectos celulares como, la inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación por neutrófilos y macrófagos (18). También presentan efectos centrales a nivel de médula espinal, tálamo, hipotálamo, sustancia gris periacueductal y receptores opiodes, y otras acciones

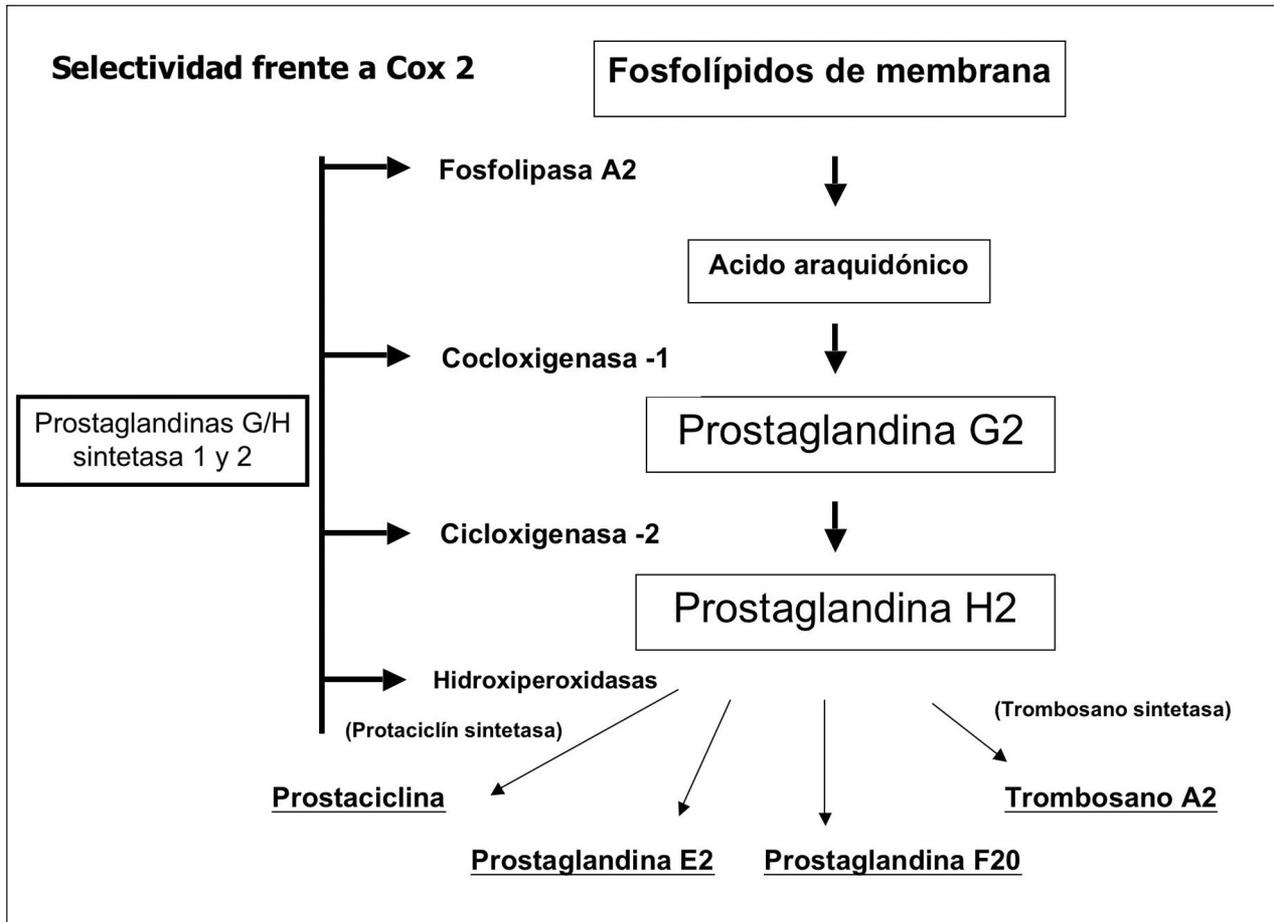


Fig. 4.

mediadas por la serotonina y el óxido nítrico.

Todos los factores enumerados explican, en gran parte, las propiedades farmacológicas, efectos tóxicos y la variabilidad de respuesta observada entre cada paciente y los distintos AINE (14).

SELECTIVIDAD FRENTE A LOS COX-2

Hemos visto en el gráfico anterior representado en la figura 4 cómo la enzima prostaglandina G/H sintetasa presenta actividad cicloxigenasa e hidroperóxidasa. Ningún AINE inhibe la actividad de esta última. Todos se centran en la inhibición de la COX-2. Hoy se sabe que existen dos isoenzimas de esta última con un 60% de estructura molecular idéntica, pero con distintas funciones y expresión.

—COX 1: aparece de forma fisiológica y a concentración casi estable en la mayoría de los tejidos (mucosa gástrica, plaquetas, riñón y endotelio vascular), pudiendo aumentar por estímulo hormonal.

—COX 2: prácticamente es indetectable en tejidos normales, salvo cerebro y corteza renal. Los fenómenos inflamatorios pueden aumentar su concentración de 10 a 80 veces, así como en carcinomas y adenomas colorectales. Actualmente, todos los esfuerzos terapéuticos han ido dirigidos a desarrollar inhibidores de la Cox-2,

para actuar sobre los mecanismos del dolor y preservar las funciones gastrointestinal, renal y vascular.

Como hemos mencionado y en base a esta selectividad, cada AINE tiene una forma particular de inhibir la ciclo-oxigenasa, explicando sus diferentes propiedades farmacológicas y tóxicas. Las diversas formas de actuación se pueden dividir en cuatro tipos:

—Provocan una inhibición irreversible de ambas isoenzimas (ácido acetil salicílico).

—Provocan una inhibición competitiva reversible de ambas isoformas (ibuprofeno).

—Provocan una inhibición lenta, dependiente del tiempo de ambas isoformas (flurbiprofeno e indometacina).

—Provocan una inhibición COX-2 selectiva (celecoxib y rofecoxib).

FARMACODINÁMICA

En el ser humano, los AINE presentan cualitativamente las mismas propiedades antiálgicas, antipiréticas y antiinflamatorias que en los animales.

Las propiedades antiinflamatorias de los AINE son especialmente importantes en pacientes con artropatías inflamatorias cuya administración está relacionada con el control del dolor y con una mejoría de la inflamación

TABLA III
SE RECOGEN LOS PRINCIPALES PREPARADOS, DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS DIVERSOS AINE

<i>P. Activo</i>	<i>Dosis y pauta</i>	<i>Vía administra</i>	<i>Techo</i>	<i>Presentación</i>	<i>Comentarios</i>
Ácido acetil salicílico	500-1.000 mg/4-6 horas	Oral	6 gramos/24 h	AAS® 500 mg Adiro® 500 mg	Gastrolesivo. Tomar con alimentos.
Acetil salicilato de lisina (ASL)	0,9-1,8 g/4-6 h	Oral		Solusprim® y ASL Normon sobres 1,8 g.	Mejor tolerado que AAS
Paracetamol (sin efecto antiinflamatorio)	1 g / 6 h	Oral	6 gramos/24 h	Termalgin® 500 mg comp. Gelocatil® 650 mg comp. Efferalgan® 1g com efervescente	No gastrolesivo No antiinflamatorio. Posible hepatotoxicidad a altas dosis
		Lingual		Efferalgan Odis® 500 mg liotab	La dosis antitérmica (500 mg/6 h), es < que la analgésica
		Rectal		Termalgin® 650 mg supositorios	
Metamizol	500-2.000 mg/6-8 h 1-2 g/ 8 h	Oral i.m.	8 g/24 h 6 g / 24 h	Nolotil® 575 mg cápsulas Nolotil® 2 g amp. Lasain® 2 g amp.	Agranulocitosis Efectivo en dolores viscerales
	1 g /6-8 h	Rectal	6 g / 24 h	Nolotil® 1 g sup. Lasain® 1 g sup.	
Ibuprofeno	400-600 mg/4-6 h	Oral	3,2 g / 24 h	Neobrufen® 400-600 mg comp. y sobres (buen sabor)	Poco gastrolesivo Útil en niños (Dalsy)
Diclofenaco	50-100 mg/6-8 h 100-150 mg retard/12 h 100 mg/12 h 75 mg/12 h	Oral Rectal i.m. (SC excepción)		Diclofenaco® 50 mg CP Voltaren Retard® 75 y 100 mg Voltaren® 100 mg supositorios Voltaren® amp 75 mg	No interacciona con anticoagulantes ni hipoglucemiantes Uso SC excepcional
Ketocoralaco	10 mg/4-6 horas Administrar con comidas	Oral SC	90 mg/24 h	Droal®, Toradol® 10 mg comp ampollas 10 y 30 mg	Uso habitual SC Difícil mezcla en infusores (calentar antes a T° corp.)

de la articulación; sin embargo no influyen en la historia natural y no previenen la destrucción erosiva de las mismas. Algunos preparados, pueden disminuir parámetros sanguíneos de inflamación como la velocidad de sedimentación.

Los AINE poseen una actividad analgésica (para dolores de tipo medio-moderado), que es independiente de su actividad antiinflamatoria (20). Son efectivos en forma de administración oral para aliviar el dolor en enfermos con artropatías, contracturas musculares, alteraciones músculo-esqueléticas, dismenorrea, cefaleas, dolores dentales, siendo su uso también efectivo para dolores postoperatorios secundarios a episiotomías y otro tipo de intervenciones como la cirugía ortopédica menor.

Dentro del dolor crónico, hay que singularizar el de origen oncológico, en el que los analgésicos-antipiréticos y AINE desempeñan un papel protagonista en la primera etapa de la escala analgésica de la OMS, y en

etapas posteriores, en tumores con metástasis óseas utilizados como adyuvantes. Es muy útil, también, la asociación con un opioide de acción moderada.

La actividad antipirética la poseen todos los fármacos de este grupo. Su acción se produce en la zona anterior del hipotálamo, reduciendo “el punto” que se encuentra elevado en todas las hipertermias de origen inflamatorio. Por tanto, los AINE no van a afectar la temperatura corporal normal del organismo y no van a tener efecto cuando la hipertermia sea producida por otro causa (21).

Los AINE inhiben la formación de tromboxanos A2, por lo que van a tener un efecto importante en la función plaquetaria. Este hecho ha sido estudiado fundamentalmente en relación con la aspirina. Su administración a dosis bajas consigue una inhibición de la agregación plaquetaria. Este efecto sería la base fundamental en que se apoya su eficacia en pacientes con accidentes cerebrovasculares, o enfermedades de las

arterias coronarias.

En algunos pacientes, los AINE pueden provocar una retención de sales y de líquidos por la inhibición de la prostaglandina a nivel túbulo-renal. Así mismo, esa inhibición ejerce un efecto antagonista sobre la hormona antidiurética especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática.

FARMACOCINÉTICA

En su conjunto, todos los AINE tienen características similares pudiendo ser administrados por vía oral, parenteral y tópica.

Los AINE presentan una buena absorción por vía oral. Aunque la administración conjunta con alimento puede retrasar, en cierto modo, su absorción sin impedir que el fármaco llegue a niveles terapéuticos, este fenómeno ayuda a reducir la incidencia de dispepsia. Cabe destacar que la formulación de algunos AINE es en forma de profármacos, que precisan del metabolismo hepático para ser activos (por ejemplo fenbufen, sulindac).

Todos los AINE presentan una alta afinidad con las proteínas, y su fracción libre puede estar incrementada en pacientes con hipalbuminemia (23). Su distribución en el líquido sinovial ha sido ampliamente estudiada (24) evidenciando que las concentraciones de fármaco libre en líquido sinovial son mayores que en el plasma, debido a la unión con las proteínas del líquido sinovial. Las concentraciones en líquido sinovial son aproximadamente un 60% de las que se alcanzan en plasma, fluctuando menos las dosis en el líquido sinovial (18).

Los AINE se dividen en dos grupos, en función de su vida media de eliminación en plasma (18):

—Los AINE de vida media corta (menos de 6 horas) incluyen la aspirina, diclofenaco, ketorolaco y la indometacina.

—Los de vida media larga (más de 10 horas) son por ejemplo el naprosyn y el piroxicam. Aun así, se debe ser prudente pues existen AINE como el sulindac o el fenbufen, que aunque sus precursores tengan una vida media corta, sus metabolitos activos tienen una vida media mucho más larga. Es importante recordar que los AINE de vida media corta alcanzan concentraciones plasmáticas estables aproximadamente a las 24 horas de haberse iniciado la administración del fármaco, mientras que en los AINE de vida media larga, como el piroxicam, alcanzan unas concentraciones plasmáticas estables tan sólo después de que transcurran aproximadamente 5 vidas medias del fármaco, lo que equivale a 1 semana de tratamiento.

Todos los AINE sufren un metabolismo complejo. Se implican una gran cantidad de vías metabólicas, desde la hidrólisis (aspirina), la gluconidación (salicilato, naproxyn, ketoprofeno), hasta la oxidación (diclofenaco, piroxicam).

Dado que sólo la azapropazona y el ketorolaco presentan eliminación renal importante, sería erróneo asumir que una función renal alterada, no tiene influencia en la eliminación por vía renal de otros AINE. Cada vez es mayor la evidencia de que los conjugados glucuróni-

dos de los AINE, como el ketoprofeno o el naproxyn, se acumulan en plasma cuando existe una mala función renal. Estos derivados pasan a la circulación enterohepática hidrolizándose por la flora intestinal, por lo que la vida media de estos fármacos se alarga de forma importante cuando existe una mala función renal.

En un intento de conseguir dosis efectivas localmente, sin exponer a los pacientes a los efectos secundarios sistémicos, existen en el mercado diversos fármacos de administración por vía tópica (ibuprofeno, diclofenaco). En diversos estudios randomizados, se ha demostrado que la administración por vía tópica del área afecta consigue un alivio moderado del dolor. Los trabajos que han demostrado una mayor efectividad en esta forma de administración son aquellos en que la aplicación se realiza cerca del área dañada, como en articulaciones superficiales (dedos, rodillas,...), o en lesiones músculo-ligamentosas (rodillas, tobillos,...). Aun así, existe controversia acerca de si la mejoría de la sintomatología dolorosa es debida al efecto local del fármaco, o si consiguen su objetivo a través de la circulación sistémica.

Algunos AINE pueden ser aplicados por vía subcutánea como el ketorolaco con la importancia que tiene al poder administrarse a pacientes con dificultad en la deglución.

Por tanto los AINE:

—Presentan buena absorción por vía oral. La administración con alimentos retrasa el inicio de acción, pero no impide que el fármaco alcance niveles terapéuticos.

—Tiene una elevada afinidad por las proteínas (90%). Esto explica que se alcancen mayores concentraciones en tejidos inflamados que en plasma. Esto tiene importancia en pacientes ancianos y en los casos de hipalbuminemia.

—Se metabolizan de forma compleja, implicando a una gran cantidad de vías metabólicas.

—Tienen eliminación lenta.

PARACETAMOL

El mecanismo de acción del paracetamol es bastante desconocido. Posee acción analgésica y antipirética, pero *no antiinflamatoria* (sí se ha demostrado acción antiinflamatoria en animales, pero a dosis muy altas). Es un potente inhibidor de la ciclo-oxigenasa a nivel cerebral, lo cual explicaría su acción antipirética, pero es un inhibidor débil de la misma en otras localizaciones, por lo que prácticamente no tiene acción antiinflamatoria, antiagregante plaquetario, ni gastroerosiva. Existen dos hipótesis para explicar su acción analgésica; una de ellas es que actúe a nivel del SNC bloqueando las vías nerviosas del dolor (27), y otra es que a nivel periférico tenga efecto en la formación o en la acción de los mediadores del dolor.

Presenta nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, en caso de intoxicaciones agudas con necrosis hepática y renal. Esta situación aparece con la dosis única de 10 a 15 gramos, pudiéndose evitar con la administración de N-acetil-cisteína i.v. dentro de las 36 horas posteriores a la

ingesta del producto.

La inexistencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones gastrointestinales y efectos sobre la agregación plaquetaria, lo convierten en un fármaco de primera línea en pacientes con antecedentes de problemas digestivos.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AINE

Se pueden clasificar en dos tipos

—Tipo A: derivan de su mecanismo de acción. Son dependientes de dosis y de sus propiedades farmacológicas, siendo sobre todo gastrointestinales, renales, hematológicos y pulmonares.

—Tipo B: se producen por un mecanismo alérgico o inmunológico. No dependen de la dosis y son impredecibles.

TOXICIDAD TIPO A

Reacciones gastrointestinales

La ingesta de AINE produce un riesgo de sufrir esta complicación hasta siete veces mayor que los que no los toman. Las manifestaciones clínicas varían desde el paciente asintomático, hasta epigastralgia, náuseas y vómitos, llegando a la perforación gástrica. Estas manifestaciones clínicas no se correlacionan con los cambios endoscópicos encontrados y que son más frecuentes en los pacientes sintomáticos (28). Se han visto lesiones a lo largo de todo el aparato digestivo: esofagitis, gastritis, úlcera gástrica y gastroduodenal, perforaciones, proctitis (por uso de la vía rectal), colitis y reactivación de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por acción local los AINE alteran la permeabilidad de la membrana y el mecanismo de retrodifusión de hidrogeniones, inhibiendo la secreción de bicarbonato y moco. Estos efectos originan lesiones superficiales de la mucosa que se pueden ver favorecidos por la síntesis de leucotrienos y tromboxanos

Se consideran pacientes de riesgo aquellos con:

—Historia previa de enfermedad ulcerosa.

—Edad superior a 60 años.

—Uso concomitante de esteroides o asociación de AINE.

—Utilización de AINE a dosis altas.

—Asociación con anticoagulantes.

—Tres primeros meses de tratamiento.

En la prevención destaca como el más eficaz el misoprostol (Artrotec®, Normulen®) a dosis de 200 mg/6 h si es bien tolerado. Como alternativa están el omeprazol 20 mg/día y la famotidina 20 mg/día. La ranitidina 300 mg/día y el acexamato de zinc (Copinal®) son menos eficaces. La elección de uno u otro depende de la lesión esperada. Una vez establecido el daño, la medida más eficaz para favorecer su curación es la suspensión del tratamiento con AINE.

Hepatotoxicidad

Como ya ha sido valorado, el daño hepático agudo se puede producir con altas dosis de paracetamol, pero a dosis terapéuticas no se ha descrito ningún caso.

Nefrotoxicidad

Entre la toxicidad producida por los AINE se encuentra la retención de líquidos (22), la nefritis intersticial y la necrosis papilar. La retención hídrica es particularmente llamativa en pacientes edematosos, o en aquellos que siguen tratamientos diuréticos o antihipertensivos. La necrosis papilar y la nefritis intersticial ocurren prácticamente siempre en animales de laboratorio cuando se administran altas tasas de AINE durante periodos prolongados de tiempo. La nefritis intersticial puede ocurrir, de forma ocasional, en pacientes en tratamiento con AINE, pero su patogénesis es desconocida. La necrosis papilar siempre ha sido atribuida a la fenacetina, pero se han descrito casos en otros AINE. Su patogénesis también es desconocida y no está claro que esté implicada la inhibición de la ciclo-oxigenasa. El paracetamol a dosis terapéuticas no es nefrotóxico.

Broncoespasmo

La aspirina (ácido acetil salicílico) y otros AINE pueden desencadenar broncoespasmo hasta en un 20% de pacientes asmáticos. Existen estudios que afirman que este efecto es secundario a la inhibición de la ciclo-oxigenasa. Por tanto, los AINE deben utilizarse con gran precaución en pacientes con antecedentes asmáticos y no debe administrarse en aquellos con intolerancia a la aspirina. El paracetamol no tiene una reacción cruzada con la aspirina para precipitar reacciones asmáticas y puede ser una alternativa excelente.

Inhibición de la agregación plaquetaria

Ocurre con todos los AINE. Esto es importante en pacientes en tratamiento anticoagulante o con coagulopatías significativas como la hemofilia. En estos pacientes, los AINE deben ser evitados a menos que el defecto de coagulación este bajo un buen control terapéutico y que no exista una historia previa de úlcera péptica. En pacientes anticoagulados se puede administrar con mucha precaución el ibuprofeno, comenzando a dosis bajas (no más de 200 mg/12 horas), que pueden conseguir una analgesia suficiente sin inducir un sangrado gastrointestinal.

TOXICIDAD TIPO B

Constituye una toxicidad típica y grave, pudiendo observarse con la administración de AINE en forma de reacciones idiosincrásicas. Presumiblemente muchas de estas reacciones, pero no todas, pueden estar ligadas a

mecanismos inmunológicos, aunque no existe una evidencia clara. Entre las reacciones tipo B se encuentran el angioedema, trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome de Reye y la anafilaxis entre otros. El paracetamol prácticamente no tiene reacciones tipo B. Existen algunos casos publicados de trombocitopenia y anafilaxis, pero su incidencia es muy baja.

RECOMENDACIONES EMEA

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) anunció en febrero de 2005 la adopción de una serie de medidas regulatorias relacionadas con el uso de los inhibidores de los Cox-2, tras una primera evaluación de los datos disponibles acerca de esta familia de medicamentos. El comité de productos medicinales de uso humano, encargado de utilizar la documentación existente, ha concluido que la información revela un riesgo aumentado de acontecimientos cardiovasculares adversos asociados a este grupo de antiinflamatorios. Así mismo, se sugiere una relación entre la duración y dosis de tratamiento de los inhibidores de la Cox-2 con los efectos adversos ya mencionados. En consecuencia, el organismo europeo (EMA) ha emitido cuatro restricciones de seguridad urgentes, para el uso de estos productos en la Comunidad Europea:

—Se introduce la contraindicación de la administración de cualquier inhibidor de la Cox-2 en pacientes con enfermedad cardiovascular, isquémica, o ictus.

—Como medida adicional, se establece la contraindicación del empleo de etoricoxib, en pacientes hipertensos que no estén controlados.

—Se establece una advertencia, para que los prescriptores tengan precaución al recetar inhibidores de la Cox-2 en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como: hipertensión, hiperlipidemia y diabetes, así como en los fumadores y pacientes con enfermedades arteriales periféricas.

—Debido a la relación observada entre riesgo cardiovascular y exposición a los citados AINE, se advierte y aconseja a los médicos para que utilicen la menor dosis eficaz posible y durante el periodo más corto de tiempo.

El comité asesor ha subrayado que estas medidas son provisionales hasta que finalice el análisis de todos los inhibidores de los Cox-2.

NORMAS DE UTILIZACIÓN

Ante la abundancia de oferta de fármacos con propiedades parecidas, es fácil vacilar a la hora de decidir su prescripción. Es preciso, por tanto, tener en cuenta algunos principios básicos: si la utilización va a ser aguda o crónica, si la aplicación es con fines analgésicos o eminentemente antiinflamatoria y, en este último caso, si la inflamación es simple o asociada (con componente inmunitario). Junto a estos principios, se tendrá en cuenta la patología previa del paciente que pueda condicionar el empleo de uno u otro fármaco, no sólo por la patología en sí, sino porque esta puede exigir la admi-

nistración de otros fármacos que susciten la aparición de interacciones.

En relación con la eficacia de los distintos analgésicos-antipiréticos y AINE, no existen indicaciones claras o evidentes que marquen una preferencia por una u otra molécula, pero existen tendencias condicionadas por la experiencia previa del médico y, no pocas veces, por las campañas de promoción. Lo que sí es cierto es que la eficacia varía ampliamente entre un individuo y otro, aun en condiciones aparentemente idénticas. Por consiguiente, no es posible calcular con anticipación para un paciente la relación “efecto tóxico-efecto terapéutico”, si no que deberá determinarse empíricamente en cada enfermo a lo largo del tratamiento. No deben ignorarse, las diferencias que pueden existir en la denominada toxicidad media de los diversos compuestos, no olvidando que si uno es doblemente tóxico que otro, su empleo sólo estará justificado si su eficacia es también doble. La experiencia clínica demuestra que al menos en el tratamiento de la artritis reumatoide, las semejanzas son mayores en eficacia que las diferencias entre ellos. Será por tanto la toxicidad, en el conjunto del compuesto, la que marque la diferencia y sea factor de decisión.

DOLOR AGUDO

La inmensa mayoría de las molestias y dolores que sufren los pacientes y que vemos en el curso de la actividad clínica, son tributarios del uso de analgésicos-antipiréticos y AINE: cefaleas, artralgias de diversa índole, mialgias, dismenorreas, procesos inflamatorios agudos y crónicos (otitis, anexitis, abscesos, flemones, etc.), el malestar general que acompaña a los procesos infecciosos bacterianos o virales, dolores debidos a traumatismos o pequeños accidentes, etc. Aunque la intensidad del dolor es un factor que condiciona claramente su empleo, sorprende a veces hasta qué punto dolores de cierta intensidad pueden ser aliviados por ellos. En este sentido, la disponibilidad de formas solubles parenterales han aumentado el espectro de situaciones dolorosas que, de otra manera, tendrían que ser tratadas con opioides. Así, dolores postoperatorios de no excesiva intensidad, dolores cólicos o dolores migrañosos intensos pueden responder bien a la administración parenteral de AINE. Conviene tener en cuenta una regla importante: es más fácil suprimir un dolor en sus comienzos, que cuando ya está fuertemente establecido; es decir, se necesitará menos dosis de analgesia y se controlará mejor el dolor cuanto más tempranamente sea tratado.

Debemos insistir en la disociación entre eficacia antiinflamatoria y eficacia analgésica, en el sentido de que ambas propiedades no fluctúan de modo paralelo. El caso extremo es el del paracetamol, y esto es importante recordarlo porque explica su utilidad en dolores de origen articular en los que el componente antiinflamatorio es mínimo. Además, la mayoría de estos fármacos tienen una pendiente muy plana entre la dosis y el efecto analgésico, donde el efecto máximo se consigue prác-

ticamente con una dosis de 2 a 2,5 veces superior a la mínima antiálgica. En conjunto, las dosis antiinflamatorias son superiores a las analgésicas, pero también aumentan lógicamente los riesgos de reacciones adversas.

Es necesario tener en cuenta la duración del efecto, debiendo informar sobre este punto al paciente, ya que con frecuencia el enfermo posee prejuicios sobre la posibilidad de repetir la administración. Existen notables diferencias en la duración de las acciones de los diversos analgésicos, desde la 3-4 horas del paracetamol a las 24 horas del oxycams. Lo mismo sucede con la iniciación del efecto analgésico, aspecto esencial en el tratamiento del dolor agudo frente al crónico. Sorprende, a veces, la impericia en la prescripción, cuando se ve cómo se receta un analgésico de acción retardada para dolores agudos. Se deberá tener especial cuidado con los preparados de acción prolongada en el tratamiento de los dolores moderados-intensos, ya que la terminación de su acción analgésica no significa que se haya eliminado del organismo; y si se toma como único criterio repetitivo de dosis, la terminación de la acción analgésica, puede administrarse a un ritmo excesivo que no permite su buena eliminación y provoca su acumulación y toxicidad. Esto mismo es aplicable cuando se administra con fines antitérmicos.

En dolores leves o moderados, el paracetamol es considerado como el analgésico más adecuado por su inocuidad, ya que no produce las molestias gastrointestinales propias de los AINE y presenta actualmente una forma soluble para uso parenteral (propacetamol). Tiene en cambio el inconveniente de que carece de actividad antiinflamatoria. La dosis mínima inicial de paracetamol en el adulto es de 500-600 mg, aunque también se puede iniciar con 1.000 mg si el dolor es suficientemente intenso. Por encima de estas dosis, no aumenta la analgesia, la duración del efecto no suele ser mayor de 4 horas y conviene que la dosis diaria total no supere los 4 g debido a su toxicidad hepática. No cabe duda que el techo antiálgico es más bien bajo, siendo superado por otros AINE. Como ya se ha indicado, la respuesta es muy individual, y un paciente mínimamente observador llega a conocer bien qué tipo de dolores responden mejor o peor a dicho fármaco.

Su acción antitérmica es igualmente útil, pero no es infrecuente que el efecto dure sólo 2 ó 3 horas. En tal caso no se debe repetir la administración cada 2 horas, pues la dosis diaria total acumulada sería excesiva, por lo que se suele recurrir a alternar el paracetamol con un AINE de farmacocinética similar.

Indudablemente, el ácido acetyl salicílico (AAS) y sus numerosas variantes, siguen gozando de gran popularidad. Es preciso tomar medidas para minimizar las molestias gástricas (muchas veces tan sólo con la ingesta de un gran vaso de agua o de leche). La dosis inicial habitual está entre 500-1.200 mg y por encima de esta dosis la analgesia no aumenta, pero sí su actividad antiinflamatoria. La duración del efecto es de 4 ó 5 horas. Hay dolores que ceden con una sola dosis, pero si persisten requieren dosis de 500 a 1.000 mg cada 4 ó 5 horas para el AAS y otros salicilatos convencionales, y

500-750 mg cada 12 horas para el diflunisal. Existen también preparados solubles para uso parenteral (acetyl salicilato de lisina).

Las formas efervescentes, tanto de paracetamol como de AAS, permiten una absorción más rápida, por lo que sirven, sobretodo, para dolores agudos. Han aumentado considerablemente los productos que poseen paracetamol o AAS combinados con dosis adecuadas de un opioide, generalmente la codeína a las dosis de 30-50 mg. Es una asociación aconsejable en dolores moderados-intensos, que se puede repetir cada 4-6 horas, pero recordando que se está prescribiendo un opioide que, aunque de acción moderada, posee sus propios efectos adversos.

Como analgésicos, es frecuente también recurrir a la prazolonas, metamizol y propifenazona, solas o combinadas con otros productos. La preocupación por la toxicidad sobre médula ósea ha disminuido notablemente tras el estudio epidemiológico en el que se comprobó la baja incidencia real de agranulocitosis y aún menor de anemia aplásica, si bien existe un riesgo relativo con el metamizol que es superior al de otros AINE. El metamizol suele producir escasas molestias gástricas, y su techo analgésico puede ser superior al del paracetamol y al de AAS. La duración de su efecto es de unas 6 horas. La forma soluble es utilizada por vía parenteral y puesto que la dosis es superior entre 2 y 4 veces a la de la cápsula oral, no es infrecuente el que se utilice una ampolla en forma bebida. La principal reserva que se puede tener contra el metamizol, es el exagerado abuso que se ha hecho de su utilización para dolores intensos, especialmente en el caso de los dolores postoperatorios. Los hospitales españoles han estado (y no pocos lo siguen estando) llenos de pacientes cuyo dolor persistía porque la única prescripción analgésica admitida era la de "metamizol si dolor".

DOLOR CRÓNICO

La utilización de los analgésicos-antipiréticos y AINE están íntimamente asociada al tratamiento del dolor crónico. El hecho de que no produzcan farmacodependencia ni alteraciones del sensorio, los convierte en los fármacos más utilizados. Las cefaleas tensionales y las jaquecas frecuentes, los dolores provocados por procesos expansivos de evolución no excesivamente rápida, los dolores articulares de naturaleza reumática, las neuralgias de diverso origen, etc., son circunstancias que requieren un tratamiento antiálgico con frecuencia prolongado.

Sin embargo, el uso exclusivo de estos analgésicos, constituye un grave error en numerosas ocasiones. Nunca como en el dolor crónico, es tan necesario analizar de forma multidisciplinar la personalidad y las circunstancias de cada paciente, y es tan decisivo el combinar los métodos terapéuticos más diversos: desde los estrictamente psicológicos, hasta los físicos de distinto carácter (fisioterapia, electroestimulación, radioterapia,...), sin olvidar el recurso a tratamiento farmacológico con otros grupos de fármacos coadyuvantes (antidepresivos tricíc-

clícos, anticonvulsivantes, esteroides, anestésicos locales en infiltración, etc). Recurrir de manera exclusiva a los analgésicos-antipiréticos y AINE en el dolor crónico, significa fracasar terapéuticamente y lesionar yatrogénicamente al paciente, por cuanto se introduce el riesgo de la toxicidad crónica.

La abundancia de estos fármacos permite elegir el que mejor se ajuste a las características de un paciente en un momento determinado. Aunque sus acciones parezcan similares, existen las suficientes diferencias en farmacocinética y en tolerabilidad como para sentar las preferencias sobre uno u otro. Eso requiere, por parte del médico, conocimientos y capacidad de valorar hasta qué punto variaciones aparentemente pequeñas entre los fármacos pueden significar una clara ventaja para el paciente y un éxito terapéutico. No es posible por ello dar muchas normas particularizadas, porque cada enfermo constituye un caso distinto. El médico deberá elegir el fármaco que se adapte a las condiciones del paciente, en función de la causa del dolor, de la eficacia del fármaco y de la tolerancia frente a posibles acciones tóxicas. Con no poca frecuencia, será el propio paciente quien dicte cuál es el fármaco que mejor acepta, porque es el que mejor tolera.

En el dolor crónico, cobra toda su importancia la toxicidad crónica de estos fármacos. Su amplia gama de manifestaciones obliga a seleccionar y a controlar al paciente, lo cual resulta a veces harto difícil, porque el enfermo deja de reconocer como medicamento los analgésicos. Los problemas gastrointestinales, renales, hematológicos y alérgicos, son los que han de ser decididamente controlados.

Los AINE son, sin duda, los fármacos más utilizados en el tratamiento de las artropatías crónicas. A pesar de su acción antiinflamatoria, en poco o en nada contribuye esta acción a la terapéutica de las artropatías, por lo que en definitiva su eficacia terapéutica se mide en términos de analgesia. Se discute, incluso, si la aplicación crónica de diversos AINE puede ejercer o no un efecto contraproducente sobre los tejidos articulares al inhibir la síntesis de proteoglicanos. De ahí, que en las osteoartritis estén también indicados los analgésicos-antipiréticos como el paracetamol.

Como ya hemos mencionado, los AINE alcanzan concentraciones terapéuticas en el tejido articular. El transporte transsinovial está condicionado por las características de cada fármaco, por las propiedades de la articulación y del mismo espacio interarticular. El comportamiento cinético de los AINE en el tejido articular, se adapta con bastante regularidad a las características de semivida de la eliminación. Con los que tienen una semivida corta o media (entre 2-10 horas), las concentraciones máximas en el líquido sinovial se alcanzan con cierto retraso y son menores que las alcanzadas en el plasma, pero la caída posterior también se inicia más lentamente, por lo que horas después de la administración las curvas de niveles en plasma y en líquido sinovial se cruzan, siguiendo un periodo en el que la concentración sinovial suele ser superior a la plasmática. Cuando el tratamiento es prolongado, las concentraciones sinoviales fluctúan menos que las plasmáticas con-

siguiéndose una estabilización de los niveles. Cuando las semividas de eliminación son superiores a las 10 horas, las concentraciones sinoviales máximas son también menores que las plasmáticas, permaneciendo al 50% de estas en la fase de equilibrio. Las fluctuaciones tras administración prolongada son también pequeñas.

EFECTOS CON INTERÉS TERAPÉUTICO

—Poseen actividad analgésica que es independiente de su actividad antiinflamatoria.

—Por su efecto antiinflamatorio están indicadas en la artropatía inflamatoria mejorando el dolor y la inflamación, pero no tienen efectos sobre la historia natural de la enfermedad.

—Por su efecto analgésico son útiles en dolores de intensidad media/moderada, dolor postoperatorio, dolores músculo-esqueléticos, cefalea, dismenorrea, y dolores dentarios.

—Aunque existe cierta relación dosis-efecto, rápidamente se obtiene la máxima eficacia antiálgica al doblar las dosis habituales. Todos los fármacos poseen actividad antipirética por una actuación en la región anterior del hipotálamo.

—Inhiben la formación de tromboxanos en las plaquetas, lo que explica su actividad antiagregante plaquetaria. Este efecto ha sido estudiado sobre todo en la aspirina y aparece a dosis bajas.

—Por inhibición de las prostaglandinas a nivel tubular renal pueden provocar retención de sales y líquidos.

AINE EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

La aspirina, paracetamol, metamizol y otros AINE administrados como único tratamiento analgésico constituyen el primer peldaño de la escalera analgésica de la OMS. Habitualmente se les define como analgésicos “periféricos“, aunque existen pruebas de que tienen acción central y no exclusivamente mediada por las prostaglandinas (29). Para algunos AINE, se ha demostrado que el efecto analgésico es similar al conseguido por algunos analgésicos opioides, en ciertos tipos de dolores (30). El paracetamol produce un efecto analgésico central y en estudios de dosis única, se ha demostrado que es tan eficaz como la aspirina en el dolor oncológico (31).

Los AINE son efectivos frente al dolor oncológico específico, producido por la estimulación de los terminales nerviosos libres en tejidos como, la fascia muscular, las articulaciones, las membrana serosa o el periostio, mientras que su actividad es menor en el dolor causado por la lesión de los grandes nervios, y su acción es prácticamente inexistente en relación al dolor por desaferenciación (29).

La OMS en su documento *Alivio del dolor en el cáncer* (1996) (32), destaca que los AINE y el AAS, son particularmente importantes para el tratamiento del dolor causado por las metástasis óseas, pero su efecto es imprevisible. Es probable que la analgesia se deba a la

disminución del edema que incrementa la presión intra-ósea, junto con una mejora en la distensión del perióstio, así como una reducción de la sensibilización al dolor provocado por las prostaglandinas (33), que a menudo existen en una alta concentración en el hueso producidas por las células tumorales.

Existen considerables variaciones en la respuesta a los AINE, incluso con fármacos del mismo grupo químico, lo que se debe a dos factores:

—Las diferencias entre los miembros de este tipo de fármacos, en cuanto a sus efectos sobre el metabolismo del ácido araquidónico y sobre la liberación de los mediadores de la inflamación por leucocitos polimorfonucleares.

—Las diferencias farmacocinéticas interpersonales.

En el único estudio controlado con placebo, no se observaron diferencias significativas entre placebo y flurbiprofeno, en pacientes con metástasis ósea de cáncer de mama (34).

Sin embargo, los AINE sólo pueden ser utilizados durante un periodo limitado de tiempo, debido a la progresiva incidencia de efectos secundarios y porque su analgesia se caracteriza por una dosis máxima, más allá de la cual, los incrementos adicionales no consiguen un mayor alivio del dolor. La dosis máxima limita la utilidad de los AINE administrados como única medicación en el dolor leve o moderado, pero proporciona una analgesia adicional cuando se combinan con opioides débiles o potentes en el tratamiento de dolores más intensos (29-31).

Dos estudios distintos han demostrado que en los pacientes que reciben tratamiento continuado con AINE, disminuye la eficacia de su efecto terapéutico, cuando se utilizan como medicación única o en combinación con otros fármacos adyuvantes (35). Pasados 6 meses, sólo el 6% de los pacientes podían seguir siendo tratados con AINE como única medicación analgésica. En el 44% de los enfermos se interrumpió el tratamiento debido a su ineficacia analgésica, en el 40% debido a los efectos secundarios y en el 16% debida a la muerte de los pacientes no relacionada con el tratamiento. El principal efecto secundario objetivado durante la administración de la medicación fue la lesión de la mucosa gástrica que se manifestó por gastralgias, náuseas, vómitos, pirosis y hemorragias.

En un estudio retrospectivo realizado sobre el uso de la escalera analgésica propuesta por la OMS se ha observado que la media de duración del tratamiento con AINE, en un grupo de 292 enfermos fue de $19,1 \pm 24,5$ días. La necesidad de interrumpir el tratamiento con AINE o de añadir un analgésico diferente se debió en un 48% de los casos a los efectos secundarios y a la ineficacia de la analgesia en el 52% (36). En nuestra experiencia, en un estudio retrospectivo sobre 1.136 pacientes oncológicos avanzados con una supervivencia media de 54 días, se objetivó que los AINE a dosis estándar eran utilizados una media de 36 días (37).

No se dispone de estudios concluyentes que demuestre cuál de los AINE es el más efectivo en el dolor por cáncer, ni se ha establecido cuál es la dosis adecuada, ni la vía de administración más eficaz. La gran variabili-

dad interpersonal de respuesta a los distintos fármacos sugiere que una respuesta inicial favorable a un determinado agente es un indicador de que ese mismo compuesto puede resultar efectivo de nuevo. Ventaffrida (38) ha comparado la eficacia y la tolerancia del ácido acetil salicílico, paracetamol, sulindac, naproxeno y suprofen en el tratamiento del dolor oncológico. Los fármacos más efectivos para el alivio del dolor fueron el naproxeno y el diclofenaco. Los AINE estudiados, tuvieron una tolerancia más o menos equivalente, con una incidencia relativamente elevada de efectos secundarios, fundamentalmente digestivos. Sin embargo, el número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a estos efectos fue limitado.

Se ha comparado el poder analgésico y los efectos secundarios del naproxeno sódico oral (550 mg/12 h) y del diclofenaco sódico (100 mg/12 h) en un grupo de 100 pacientes con cáncer avanzado que sufrían dolores somáticos, viscerales o mixtos (29). Los resultados demuestran que ambos fármacos poseen un efecto analgésico similar (la intensidad y la duración del dolor disminuyeron a la mitad en la primera semana de tratamiento) y que su índice de morbilidad es comparativamente bajo. A pesar de que no hubo diferencias estadísticamente significativas, el tratamiento fue más prolongado en el caso del naproxeno sódico (más de 2 semanas en el 42% de los casos), frente a un 25% para el diclofenaco sódico. Las razones para ascender al segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS fueron; a) la ausencia de efecto analgésico en el 77% de los casos; b) la aparición de efectos secundarios físicos en el 14%; y c) en el 9% restante se produjo por la combinación de ambas causas. Los cuatro efectos secundarios más frecuentes fueron: gastralgia, somnolencia, sequedad de boca y dispepsia.

No se debe olvidar nunca que los fármacos de este grupo tienen "techo" analgésico, es decir, el aumento de la dosis por encima de un nivel dado no produce un mayor alivio sintomático. Cuando eso ocurre debe administrarse un opioide.

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

La combinación de fármacos se utiliza con frecuencia para conseguir la analgesia, reduciendo al mismo tiempo los efectos adversos (EA). El uso de un único fármaco rara vez permite obtener una analgesia adecuada y efectiva, especialmente cuando la intensidad del dolor es moderada o grave. Esto es algo previsible, puesto que el dolor clínico tiene múltiples orígenes y a menudo presenta diferentes etiologías, mientras que la mayoría de los fármacos inducen la analgesia por medio de un único mecanismo de acción (39). Por tanto la combinación de dos o más analgésicos con distintos mecanismos de acción puede mejorar la eficacia de los tratamientos, lo que se conoce como terapia multimodal. Además, como la dosis de cada uno de los fármacos se puede reducir cuando se administran combinados, la incidencia y la intensidad de los EA suelen disminuir, mejorando también la aceptación del paciente.

EVALUACIÓN DE LAS COMBINACIONES ANALGÉSICAS

Cuando dos fármacos se administran simultáneamente, cada uno de ellos puede producir una acción independiente, es decir, no existe interacción. Esto se denomina también aditividad y sirve para identificar las desviaciones y definir la sinergia (más que aditivos) y el antagonismo (menos que aditivos) (40). El tipo de interacción se puede evaluar mediante distintos métodos, cada uno de los cuales requieren unos protocolos específicos que a veces no pueden emplearse en los seres humanos por razones éticas. Los más empleados, útiles y preferidos son los isobogramas y los índices de interacción de los fármacos analgésicos. Requieren el establecimiento de los efectos correspondientes a la dosis de cada uno de los agentes y de la combinación. No obstante, cuando uno de los fármacos no es analgésico, se puede demostrar una sinergia reduciendo la dosis del compuesto activo necesario para producir la analgesia (41).

La interacción también puede afectar al grado de los EA, en aquellos casos en que la presencia de una sinergia puede originar un incremento de su incidencia o su gravedad, o incluso la aparición de EA no observados en los agentes por separado. En la práctica clínica, la mayoría de las combinaciones de fármacos se utiliza empíricamente o está basada en pruebas antinociceptivas en modelos animales, en los cuales los EA son difíciles de probar o no guardan relación con los observados en el ser humano. Sin embargo, se ha observado sinergia (42) y/o antagonismo (43) en los efectos astringentes de diferentes combinaciones analgésicas en modelos animales, lo cual subraya la necesidad de pruebas fiables en seres humanos; no sólo para determinar si las combinaciones producen una analgesia superior a los fármacos solos, sino sobre todo para evaluar si se producen interacciones relativas a los EA.

Por tanto, las combinaciones de fármacos clínicamente aceptables son aquellas cuyos efectos analgésicos son sinérgicos o aditivos, mientras que sus EA muestran antagonismo o ausencia de interacción. Son pocas las combinaciones usadas en la práctica clínica que presentan ambas características, aunque se han observado sinergia en los efectos analgésicos de diferentes combinaciones de fármacos (44). Los mecanismos de sinergia son desconocidos en su mayor parte, y pueden tener lugar a nivel farmacocinético o dinámico.

Las combinaciones de fármacos analgésicos son útiles frente al dolor postoperatorio agudo, crónico no oncológico y dolor oncológico. Sin embargo, en cada patología o situación, el médico se encuentra muchas veces ante el problema de encontrar combinaciones de dosis y los fármacos óptimos para su uso en un tipo específico de dolor y de paciente.

En relación a los fármacos que se combinan, los opioides se suelen asociar con AINE (dolor inflamatorio nociceptivo) y/o adyuvantes (dolor neuropático). Existen diversas combinaciones con proporciones fijas de opioide-AINE disponibles comercialmente para su administración oral que resultan útiles para el tratamiento del dolor de leve a moderado. Sin embargo, en

casos de dolor grave, estas combinaciones fijas muchas veces resultan inadecuadas. Esto se debe a que para controlar el dolor intenso o grave, puede ser necesario aumentar la dosis de un opioide (sin límite máximo) manteniendo la misma dosis de los AINE, ya que estos fármacos presentan un límite máximo de analgesia y el aumento de su dosis no haría más que intensificar los EA.

En el dolor nociceptivo existen pruebas basadas en posibles efectos sinérgicos, de que las combinaciones más eficaces son las que utilizan opioides como analgésico principal y añaden analgésicos no opioides (como AINE, paracetamol, ketamina, clonidina) para mejorar la eficacia de los opioides y reducir los EA inducidos por estos (45), aunque faltan pruebas concluyentes para afirmarlo definitivamente.

En un trabajo recientemente publicado (46), los autores estudian la seguridad y la eficacia de los AINE solos o combinados con opioides, para el tratamiento del dolor oncológico, mediante la evaluación de 42 estudios publicados. La presencia de heterogeneidad en los métodos y la disparidad en los resultados de los estudios impidió un metanálisis más formal. Las conclusiones fueron que los AINE son más eficaces que el placebo para el dolor oncológico. No se hallaron pruebas que respalden la superioridad, en seguridad o eficacia, de un AINE determinado en comparación con otro. Se ha observado que la combinación de opioides y AINE mejoran ligeramente la analgesia en el dolor oncológico con respecto al uso de fármacos de forma individual, pero no existen suficientes datos que demuestren las ventajas de las combinaciones de fármacos analgésicos en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Hemos de tener en cuenta, no obstante, que el tratamiento del dolor crónico se complica por el hecho de que existen menos componentes inflamatorios, y es necesario investigar el mecanismo de dolor en cada caso para encontrar la combinación de fármacos adecuada.

En el dolor neuropático o de etiología mixta, los analgésicos convencionales (opioides y no opioides) se combinan con éxito con antídotos, anticonvulsivantes y otros adyuvantes para controlar el dolor (47). Este no es el caso del dolor musculoesquelético crónico, para el cual suele predominar la monoterapia. Las pruebas acerca de la asociación de los opioides a terapias estándar a base de no opioides frente al dolor neuropático, pueden verse completadas con las conclusiones de un importante ensayo en el que se investiga la asociación de oxycodona de liberación controlada a gabapentina en pacientes con dolor neuropático relacionado con la diabetes.

Como conclusiones, podemos resumir el gran número de combinaciones posibles de fármacos y la necesidad de mejorar el perfil terapéutico de los analgésicos disponibles (eficacia/seguridad). Se requieren ensayos clínicos metódicos, aleatorizados y controlados, que permitan determinar los posibles beneficios y las combinaciones óptimas de fármacos, para su uso en el tratamiento del dolor clínico agudo y crónico.

RECOMENDACIONES FINALES EN LA ELECCIÓN DE UN AINE

- Utilizar el fármaco que se aproxime al efecto que deseamos obtener (antinflamatorio/analgésico).
- Ayuda, la experiencia previa del paciente.
- Individualizar dosis y vía de administración.
- Si el cumplimiento se altera por la dosificación, utilizar los de vida media más larga.
- Elegir el AINE con menor toxicidad relativa en función de la patología del paciente.
- Ningún AINE ha mostrado más eficacia que otro.
- Cuando se alcanza techo analgésico es más efecti-

vo subir de escalón que cambiar a otro AINE.

CORRESPONDENCIA:

Vicente Valentín Maganto
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Universitario 12 de Octubre
 Avda. de Córdoba, s/n
 28041 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmedzai SH, Walsh D. Palliative medicine and modern cancer care. *Seminars in Oncology* 2000; 27 (1): 1-5.
2. Improving the quality of pain management through measurement and action, march 2003. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organisations. <http://www.jcaho.org/news>.
3. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. *Semin Oncol* 2005; 32: 179-93.
4. Ballantyne JC. Chronic pain following treatment for cancer: the role of opioids. *Oncologist* 2003; 6: 567-75.
5. Lucas K, Lipman AG. Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management. *Cancer Practice* 2002; 10 (Supl. 1): S 14-20.
6. Debra B, Gordon RN, June L, et al. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1574-80.
7. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *Journ Pain* 2003; 4: 2-21.
8. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: technical report series. Geneva. Switzerland: World Health Organization; 1986.
9. Valentín V, Murillo M, Azcoitia B, Ausejo M, Carretero Y, Pérez Cayuela P. Control del dolor y prescripción de medicamentos en un programa de atención domiciliaria al paciente oncológico terminal. *Revista de Oncología* 1999; 22 (1): 39-48.
10. Jacox A, Carr DB, et al. Management of cancer pain: clinical practice guideline. Rockville Md: Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services. Public Health Service; 1994: Publication Number 94-0592.
11. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain. 4th ed. Glen View, American Pain Society; 1999.
12. Bruera E, Scholler T. Estado actual del dolor. *Triángulo* 1994; 32 (3).
13. Porta J, Rodríguez D, Sala S. Capítulo dolor. En: Porta J, Gómez Batiste X, Tuca A, editores. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Madrid: Arán Ediciones; 2004. p. 33-89.
14. Valentín V, Murillo M, Pérez Cayuela P. Capítulo 2: primer y segundo escalón analgésico de la OMS. En: Tratamiento médico del dolor oncológico. Guía rápida. Manual SEOM. (Sección Cuidados Continuos). M-26328-2005. p. 29-49.
15. Liang MH, et al. The impact of inflammatory arthritis on society and individuals: options for public health programs. In: Hadler NM, Gillins DB, editors. *Arthritis and Society*. London: Butterworths; 1985. p. 5-16.
16. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-5.
17. Flower RJ. Analgesic-antipiretics and antinflammatory agents. In Gilman AG, Goodman, editors. *The pharmacological basic of therapeutics*. 7th ed. New York: Macmillan; 1985. p. 674-715.
18. Brookes PM, et al. Non esteroidal anti-inflammatory drugs- differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324: 1716-25.
19. Flower RJ. Analgesic-antipiretics and antinflammatory agents. In: Gilman AG, Goodman, editors. *The pharmacological basic of therapeutics*. 7th ed. New York: Macmillan; 1985. p. 674-715.
20. Brodgen RN. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics others than salicylates. *Drugs*; 32 (Supl. 4): 27-45.
21. Cranston WI, et al. Observations of the mechanism of salicylate-induced antipyresis. *J Physiol* 1970; 210: 593-600.
22. Clive DM, et al. Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310: 563-72.
23. Lin JH, et al. Protein bindings a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin pharmacokinetics* 1987; 12: 402-32.
24. Netter P. Recent findings on the pharmacokinetics of non-steroid anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clinical Pharmacokinetics* 1987; 17: 145-62.
25. Radermacher J, et al. Diclophenac concentration in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 357-41.
26. Glenn EM, et al. Anti-inflammatory and PG-inhibitory effect of phenacetin and acetaminophen. *Agents and Actions* 1977; 7: 513-6.
27. Carlson K, et al. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metazimo (dipyrone), lysine acetylsalicylate and paracetamol, of activity in rat thalamic neurones evoked by electrical stimulation of nociceptions afferents. *Pain* 1988; 32: 313-26.
28. Valentín V, Murillo M. Capítulo: Fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Libro: *El control del sufrimiento evitable. Terapia Analgésica*. Jaime Sanz Ortiz, editor. En: Young & Us, S.A.; 2000. p. 79-97.
29. Conno F, et al. Tratamiento farmacológico del dolor canceroso. *Ann of Oncology* 1993; 5: 402-10.
30. Lunstan SOA, et al. Prostaglandine-synthetase inhibitions with diclophenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982; i: 1096-7.
31. Beaver WT. Non-estroidal antinflammatory analgesic in cancer pain. In: Folley KM, et al, editors. *Advancer in pain research and therapy*. New York: Graven Press 1990; 16: 109-31.
32. World Health Organization (WHO). *Cáncer Pain Relief and Palliative Care*. Geneve: WHO; 1996.
33. Bennett A. The role of biochemical mediators in peripheal nociception and bone pain. *Cancer surveys* 1988; 7 (1): 55-67.
34. Lomen PL, et al. Flurbiprofen for the tratament of bone pain in pacientes with metastatic breast cancer. *Am J Med* 1986; 80: 83-7.
35. Ventafridda V, et al. Use of non-steroidal antinflammatory drugs in the treatment of pain in cancer. *Br J Clin pharmacol* 1980; 10: 343 s-6s.

36. Ventaffrida V, et al. A validation study of the OMS method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-6.
37. Valentín, et al. Control del dolor y prescripción de medicamentos en un programa de atención domiciliaria al paciente oncológico terminal. *Oncología* 1999; 22 (1): 19-26.
38. Ventaffrida V, et al. Non-esteroidal antiinflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double blind, within patients study comparing nine drugs. *J Int Med* 1990; 18: 21-9.
39. Raffa RB, Clark-Vetri R, Tallarida RJ, et al. Combination strategies for pain management. *Expert Opinion Pharmacother* 2003; 4: 1697-708.
40. Berenbaum MC. Wath is synergy? *Pharmacol Rev* 1989; 41: 93-141.
41. Tallarida RJ. Drug synergism and dose-effect data analysis. Chapman & Hall/CRC Press. Boca Ratón, 2000.
42. Puig MM, Pol O, Warner W. Interaction of morphine and clonidine on gastrointestinal transit in mice. *Anesthesiology* 1996; 85: 1403-12.
43. Planas ME, Poveda R, Sánchez S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs antagonise the constipating effects of tramadol. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 223-6.
44. Montes A, Warner W, Puig MM. Use of intravenous patient controlled analgesia for the analysis of the interaction between tramadol and metamizol. *Brit J Anaesth* 2000; 88: 217-23.
45. Curatolo M, Svetcic G. Drug combinations in pain treatment a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Pract Clin Anaesthesiol* 2003; 16: 507-19.
46. MacNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975-92.
47. Valentín V. Co-autor. Guía farmacoterapéutica de urgencias en Atención Primaria. Editado INSALUD. Marzo, 2001. Depósito Legal: M-15536-2001. ISBN: 84-699-4671-4.

Actualización en el tratamiento del dolor oncológico

J. SANZ ORTIZ, A. DE JUAN FERRÉ, A. GARCÍA CASTAÑO

Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos. Hospital Valdecilla. Santander

RESUMEN

El presente trabajo describe la estrategia y los actuales recursos existentes para conseguir que el alivio del dolor sea un hecho tangible. Se definen los componentes del dolor y los posibles medios de intervención par su alivio. Se analiza la farmacocinética, la farmacodinamia y las equivalencias analgésicas de los distintos opioides recientemente incorporados a la farmacopea actual, así como sus efectos secundarios y técnicas para una utilización correcta. Se describen las distintas vías de administración y los cambios de opioide. Se analiza la doble vía analgésica que controla el dolor continuo persistente y las crisis de dolor agudo irruptivo, así como el despliegue del plan necesario para conseguir el confort del enfermo.

PALABRAS CLAVE: Dolor oncológico. Opioides y opiáceos. Dolor irruptivo. Cambios de opioide.

ABSTRACT

This study describes the strategy and the current resources to obtain real pain relieve. Pain characteristics and possible relieve pain methods are defined. The pharmacokinetic and pharmacodynamic and analgesic equivalent doses of recently incorporated opioids included in the actual pharmacopea are described. Also, the side effect and the correct application technicals are mentioned. Routes of administration are described along with the opioids rotation. The dual analgesic route with controls continuous and irruptive pain is analyzed, including the plan necessary to allow patient confort.

KEY WORDS: *Oncology pain. Opioids. Irruptive pain. Opioids rotation.*

BREVE INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Cicely Saunders, fallecida el 14 de julio del 2005 a los 87 años como consecuencia de un cáncer, funda en 1967 el movimiento Hospice en el St Christopher al sur de Londres. Desde allí extiende la filosofía de la medicina paliativa y el concepto de dolor total (físico, espiritual, emocional, psicológico y social). En 1987 la medicina paliativa es admitida como especialidad en el Reino Unido. R. Twycross, en 1970, demuestra que la morfina en solución oral sola es el patrón oro para el tratamiento eficaz del dolor. Hasta entonces se utilizaba el denominado *cocktail Brompton* compuesto por diamorfina

(heroína), cocaína y antieméticos en agua de cloroformo. Desde 1970 hasta la actualidad, es un hecho tangible que el dolor se puede y se debe aliviar en el 95% de los casos, de la misma manera se comprueba que el 50% de los casos esta circunstancia no se produce.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986 establece una jerarquía de tres escalones en el control del dolor. Ésta consiste en un enfoque ascendente según la intensidad del dolor. Si el dolor es ligero (EVA < 4), se puede comenzar con un analgésico del primer nivel como el paracetamol o un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE). Si el dolor persiste o tiende a agravarse (EVA 5-7) entonces se debe pasar a un anal-

gésico de segundo escalón (codeína, tramadol, o combinación paracetamol + tramadol). Actualmente, la mayor parte de los pacientes oncológicos en segundo escalón comienzan a recibir opioides mayores (fentanilo o buprenorfina) en forma de parche matricial a dosis bajas equivalentes a 30 mg morfina vía oral. En cada nivel se puede considerar el uso de un fármaco o tratamiento adyuvante en determinados pacientes y circunstancias.

El dolor es lo que muda la vida de experiencia agradable en circunstancia penosa. Es una experiencia capaz de desplazar todos los demás aspectos de la vida humana. Recuerda al hombre su condición caduca y obliga a relativizar lo cotidiano y a tocar fondo. El médico no puede dimitir de la responsabilidad de asistir hasta el final del proceso a su enfermo. Ningún paciente con cáncer tiene que vivir o morir con dolor. Hay tratamiento eficaz en el 85-95% de los casos con un programa integrado de terapias sistémicas, farmacológicas y anticancerosas.

¿QUÉ ES EL DOLOR?

Experiencia somato-psíquica (sensitiva y emocional) subjetiva desagradable, diferente para cada persona como respuesta a diversos estímulos de origen exógeno, endógeno o mixto. Es lo que la persona que lo sufre dice experimentar y existe siempre que él o ella así lo refiera. El dolor lo sufren las personas, no las terminaciones nerviosas. Tiene múltiples dimensiones: a) físicas (nociceptivas); b) psicoemocionales (afectivas); c) sociales (familiares, económicas y legales); y d) espirituales y culturales. Está lejos de ser una experiencia emocional neutra, por el contrario casi siempre se asocia a trastornos emocionales. Es una experiencia extremadamente compleja en cuya percepción influyen diferentes factores no físicos: rasgos personales (cultura, personalidad); ansiedad y miedos (a ser una carga a los demás, al dolor, a la muerte, a la economía familiar, al hospital); depresión (pérdida posición social, pérdida de ingresos, pérdida de función familiar y de pareja, desfiguración física, pérdida de autoestima); indignación (problemas burocráticos, abandono de amigos o familia, retraso del diagnóstico, fracasos terapéuticos); relación con la divinidad. La percepción dolorosa tiene distintos niveles: a) neurofisiológico (nocicepción); b) cognitivo (sentido del dolor), c) afectivo-emocional (sufrimiento); y d) conductual (comportamiento doloroso).

¿Es lo mismo dolor que sufrimiento? El dolor es la percepción e interpretación humana del impulso nociceptivo en los niveles más elevados del cerebro. El sufrimiento es la respuesta afectiva negativa al dolor o a otra emoción cargada de miedo, ansiedad, aislamiento o depresión. El sufrimiento no conlleva daño tisular concomitante, es más una experiencia psicológica que física. Por ello es necesario no confundir dolor con sufrimiento. El sufrimiento se produce ante cualquier amenaza de destrucción de la persona. Es la parte emocional del dolor.

Puede haber dolor sin sufrimiento y sufrimiento sin dolor. El dolor responde a la administración de fármacos y el sufrimiento no.

LA DOBLE VÍA ANALGÉSICA

Indistintamente que el dolor sea visceral, somático, neuropático o psicógeno, el enfermo oncológico tiene dos secuencias distintas de presentación en el tiempo. La primera es un dolor crónico, continuo, de fondo, sordo que le impide dormir, moverse y realizar las tareas elementales de la vida y su intensidad es variable; podemos denominarlo dolor basal. La segunda se identifica por episodios de crisis espontáneas agudas de dolor agudo, de intensidad máxima (EVA 7-9/10), de frecuencia variable y duración incierta (media 20 minutos) a lo largo del día o de la noche. A estos episodios de dolor agudo, intenso, transitorio e imprevisible se denominan crisis de dolor irruptivo. Cuando estos incidentes son provocados por el movimiento u otra causa desencadenante conocida (son previsibles) se denominan crisis de dolor incidental. El dolor irruptivo se trata y el dolor incidental se previene. En ambos casos se utiliza un opioide de liberación inmediata y de corta duración. El dolor basal se alivia con una pauta analgésica de opioides de horario regular y dosis fija que se debe titular en cada paciente. Es la primera vía de terapia analgésica. Las crisis de dolor agudo tanto irruptivo como incidental se tratan o se previenen con una segunda vía analgésica independiente de la anterior. Se utiliza un opioide potente con una equivalencia de dosis del 10-20% de la dosis total (24 horas) empleada para el dolor basal. De esta forma, el enfermo está tomando una dosis regular horaria total de morfina de liberación retardada de 90 mg por ejemplo, y al mismo tiempo toma "a demanda" las dosis que necesite para aliviar las crisis de dolor agudo.

CRONOLOGÍA E HISTORIA DE LA DISPONIBILIDAD DE ANALGÉSICOS OPIOIDES HASTA SIGLO XXI

Hasta 1988 en que se introduce en España la primera morfina en forma de comprimidos orales de liberación retardada (MSTContinus®), no existía disponibilidad de fármacos opioides mayores por vía oral. Posteriormente, en 1990, se incorporan los comprimidos de morfina oral de liberación inmediata (Sevredol®). Desde esa fecha hasta la actualidad se han ido sumando nuevos opioides (fentanilo y buprenorfina) con diferentes vías de administración como la mucosa oral (15 de febrero de 2002, Actiq) o la piel (año 1998, Durogesic® y 1 de noviembre de 2002, Transtec®) (1). El 15 de junio de 2004 oxycodona de liberación controlada (OxyContin®) se agrega al "menú" de opioides disponible por vía oral en España. Esta sustancia no es nueva sino que se conoce en Europa desde 1915 y en EE.UU. está disponible en forma de comprimidos de liberación inmediata desde 1950. Desde 1996, los comprimidos de liberación retardada (en forma de fármaco único) se añaden al arsenal

analgésico opioide en EE.UU. (2) para el tratamiento del dolor moderado-intenso (3º escalón). La primera revisión bibliográfica de oxycodona en España ha sido publicada en mayo de 2004 (3) (Tabla I).

TABLA I

HISTORIA DE LOS OPIOIDES MAYORES VÍA NO PARENTERAL EN ESPAÑA

-
- Metasedín® comp 5-30-40 mg de metadona 1965.
 - Solución oral clorhidrato morfina. Preparado en farmacia 1975.
 - Buprenorfina sublingual, Alemania 1980. España, Buprex® 1984.
 - MSTc® comp sulfato morfina 10, 30, 60 y 100 mg. Liberación retardada. Octubre de 1988.
 - Sevredol® comp 10-20 mg sulfato morfina. Liberación inmediata. Septiembre de 1995.
 - Durogesic® reservorio fentanilo transdérmico. 14 de enero de 1998.
 - MST unicontinus retard (24 horas). Comp desde 30 mg hasta 200 mg. Junio de 2001.
 - Actiq® fentanilo oral transmucoso. 14 de febrero de 2002.
 - Transtec® buprenorfina parche matricial. 1 de noviembre de 2002.
 - OxyContin® comp oxycodona 10, 20, 40 y 80 mg. Liberación retardada. 15 de junio de 2004.
 - Durogesic® matrix. Enero de 2005.
 - Transtec® duración prolongada 96 horas. 27 de julio de 2005.
 - OxyNorm® comp oxycodona 5, 10 y 20 mg. Liberación inmediata. 14 de septiembre de 2005.
 - Oramorph® solución oral de sulfato de morfina 20 mg/ml. Octubre de 2005.
 - OxyNorm solución oral clorhidrato de oxycodona 10 mg/ml. Enero de 2006.
-

FÁRMACOS OPIÁCEOS Y OPIOIDES

La palabra narcótico deriva del griego y significa estupor. Históricamente se usa para denominar fármacos que inducen el sueño. El término *opium* deriva también del griego y significa "jugo". Desde hace más de 5.000 años, el opio ha sido utilizado como "euforizante" (golosina) y como analgésico (medicina). A lo largo de la historia los derivados del opio han sido utilizados como "golosina" de forma cotidiana. De forma y manera que los profesionales, artistas, creadores y políticos los ingerían diariamente para mejorar su estado psicoemocional y la calidad de su producción. En 1804 se asila la morfina del opio. Hasta 1913 en que se comienza a restringir su consumo, no existía ningún caso conocido como "drogadicto" (necesidad compulsiva de uso que obligaba a delinquir para poder conseguirlo). En 1818 entra la morfina dentro del arsenal terapéutico médico y pasa utilizarse como "medicina". En 1925 la legislación internacional restringe el consumo y tenencia de morfina. Es necesario hacer algunas puntualizaciones semánticas a cerca del opio y sus derivados. Se denominan opiáceos a los compuestos naturales derivados del opio. Entre ellos se encuentran: morfina, codeína, papaverina, tebaína,

narceína. En sus propiedades farmacológicas constituyen un grupo heterogéneo y, por supuesto, no todos son compuestos analgésicos. Los opioides son compuestos naturales o sintéticos que se fijan a receptores específicos para morfina en el sistema nervioso central y son antagonizados por la naloxona. Tienen la propiedad de ser analgésicos y potenciar el sistema antinociceptivo endorfinérgico. No todos los opiáceos cumplen esta condición, no todos son analgésicos. Hay opiáceos que son opioides como morfina y codeína y, opioides (todos los sintéticos) que no son opiáceos como meperidina, metadona, tramadol, fentanilo, buprenorfina, hidromorfona o pentazocina. Opiáceo no es sinónimo de analgésico. El término narcótico o estupefaciente era utilizado en el siglo XIX para definir fármacos como el éter, cloroformo, barbitúricos o paraldehído que hacían perder la conciencia. Esta categoría fue utilizada en la Convención Internacional de 1961 que regulaba la disponibilidad de opioides y otras sustancias como marihuana y codeína. Actualmente este término sólo debe utilizarse para denominar el uso ilegal de opioides. Es una denominación de uso exclusivo policial.

ANALGESIA PERSONALIZADA, NECESIDAD DE TITULACIÓN "SIN EVALUACIÓN NO HAY TITULACIÓN"

La biodisponibilidad de los opioides es variable y se modifica según la vía de administración y las características metabólicas de cada paciente. Por otra parte la morfina, el fentanilo, la oxycodona y la buprenorfina transdérmica a dosis menores de 10 mg/24 h tienen una curva dosis-respuesta sin meseta, es decir, no presentan techo terapéutico. El dolor oncológico pocas veces es estable y normalmente varía a lo largo del día y de la evolución de la neoplasia. Como ya hemos comentado, indistintamente del tipo de dolor, este tiene dos secuencias distintas de presentación en el tiempo. La primera es un dolor crónico, continuo y de intensidad variable que podemos denominar dolor basal. La segunda se identifica por episodios de crisis espontáneas agudas de dolor de intensidad máxima (EVA 7-9/10), de frecuencia variable y duración incierta. A estos episodios de dolor agudo se denominan crisis de dolor irruptivo. El dolor basal se alivia con una pauta analgésica de opioides de horario regular y dosis fija que se debe titular en cada paciente. Las crisis de dolor agudo, tanto irruptivo como incidental, se tratan o se previenen con una segunda vía analgésica independiente de la anterior. Estas circunstancias hacen imprescindible encontrar la dosis más baja eficaz y con menos efectos secundarios para cada enfermo, es decir, hay que titular a cada paciente para conseguir establecer la dosis más eficaz y menos tóxica. Tanto la vía de pauta regular horaria como las dosis de rescate a demanda necesitan ser tituladas, y para ello es imprescindible saber evaluar bien la respuesta analgésica en cada enfermo. La titulación se puede realizar en un plazo menor de 48 horas dependiendo del opioide de que se trate y de la vía de administración.

REQUISITOS PARA UNA TERAPIA EFICAZ

Fundamentalmente son tres que se aplican concurrentemente. Siempre comenzar aliviando el dolor de forma inmediata con los analgésicos disponibles. En segundo lugar mantener la analgesia eficaz hasta que el tratamiento oncológico específico comienza a funcionar y por último suspender la terapia analgésica. Cuando el tratamiento oncológico deja de ser eficaz, reinstaurar los fármacos que interrumpen la vía nociceptiva.

—*Tratamiento etiológico.* En la neumonía con dolor torácico el tratamiento es la utilización de antibióticos. De la misma manera, en el dolor por metástasis óseas el tratamiento específico de la neoplasia (hormonoterapia, quimioterapia o radioterapia), en tumores sensibles, no sólo contribuye a quitar el dolor, sino además alivia otros síntomas como la astenia, la anorexia, mejora la calidad de vida y posiblemente prolonga la supervivencia. La quimioterapia analgésica tiene el “valor añadido” de actuar en varios síntomas simultáneamente. Recientemente se han añadido al arsenal terapéutico de la oncología los inhibidores de la señal de transducción citoplasmática en la célula neoplásica. El STI571 (Imatinib®) inhibidor del receptor tirosin kinasa (RTK) del c.kit, Bcr.Abl y PGDFr. Otros son trastuzumab (anti-HER2) en mama y cetuximab (anti-EGFr) para tumores de cabeza y cuello que consiguen reducir en más del 40% el tamaño de metástasis macroscópicas.

—Interrupción de la vía nociceptiva.

- Fármacos analgésicos (AINE, paracetamol, opioides y adyuvantes).

- Técnicas invasivas (bloqueos, cirugía, bombas implantables en sistema nervioso central).

—Modificación en la percepción del dolor. Teniendo en cuenta todos los componentes de la percepción multidimensional individual que es el dolor, las técnicas físicas (calor, frío, masaje, estimulación eléctrica transcutánea, acupuntura), técnicas psicológicas (cognitivo-conductuales, psicoterapia, visualización, relajación) y técnicas espirituales (meditación, el diálogo interno, la escucha atenta, el no abandono y el apoyo incondicional) resultan de gran ayuda.

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS AGUDAS DE DOLOR: DOSIS EXTRA O DE RESCATE

La segunda vía analgésica tiene por objeto controlar los episodios de exacerbación transitoria del dolor, bien en reposo o en relación con el movimiento. Como hemos comentado anteriormente, los episodios de dolor agudo intenso imprevisibles se denominan crisis de dolor irruptivo (4). Cuando por el contrario estos incidentes son provocados por una causa desencadenante conocida, se denominan crisis de dolor incidental. Para el control de estos episodios empleamos habitualmente dosis extra de morfina que se administra en adición a la pauta de morfina horaria a demanda o como prevención de dolor incidental. En ambos casos utilizando un opioide de liberación inmediata y de corta duración. Siempre debe ser morfina de liberación inmediata (oral o subcutánea). Las

dosis de rescate deberán ser el 50% de la dosis horaria cada 4 horas, administrándola cada 2 horas.

TRATAMIENTO INMEDIATO DEL DOLOR AGUDO 9/10 EVA

Cuando los episodios de dolor agudo espontáneo (*breakthrough*) son de intensidad máxima (EVA 9-10), de frecuencia diversa y duración incierta (media 30 minutos), se denominan crisis agudas de dolor episódico o pasajero. Las crisis de dolor agudo no deben confundirse con lo que se denomina intervalo final de dosis, en el que reaparece el dolor antes de la siguiente toma de analgésico programada. Las crisis de dolor agudo tanto irruptivo como incidental se tratan o se previenen con una segunda vía analgésica independiente de la anterior con claras diferencias entre cada una de ellas. El opioide utilizado debe tener un perfil de comienzo rápido y de corta duración. Con fentanilo (fentanest) parenteral SC o EV, dosis de 50 µg/1 ml de la ampolla de 3 cc y repetir cada dosis hasta alivio suficiente (periodo refractario 3'). La fármaco-equivalencia para el cambio de opioide es 50 µg/ml fentanest parenteral = 5 mg de morfina oral. Con morfina parenteral: administrar 1 cc cada 5'/EV en paciente *naïve*, y 2 cc cada 5'/EV en paciente ya expuesto a opioides. En ambos casos suspender la administración cuando el dolor se haya hecho soportable (el paciente ya está titulado). En pacientes *naïve* iniciar morfina oral cada 4 horas con la misma dosis (o cercana) que controló el dolor vía EV. Si fue 3 mg administrar 5 mg/4 h. En pacientes no *naïve* iniciar morfina oral al doble de la dosis requerida para el alivio del dolor EV y administrar cada 4 h. Otra característica añadida de las crisis de dolor agudo episódico es que son de pronóstico desfavorable, tanto como para conseguir el alivio eficaz como para la evolución de la enfermedad subyacente (5).

OPIOIDES VÍA ORAL

MORFINA

Es el principal alcaloide natural del opio, por lo que recibe la denominación de opiáceo además de opioide. No tiene techo terapéutico, sólo los efectos secundarios establecen un límite de dosis. En lo referente a la vía oral, la vida media es de 3 a 4 horas, por lo que el intervalo de administración debe ser cada 4 horas. Su pico de acción es más tardío y prolongado con respecto a la administración endovenosa. Entre las formas de presentación destaca la solución acuosa de morfina (picos plasmáticos en una hora, y su concentración cae rápidamente con una vida media de eliminación de 2-3 horas), los comprimidos de sulfato de morfina de liberación inmediata (Sevredol®) que se administran cada 4 horas, sulfato de morfina en comprimidos de liberación retardada (MSTc®) de administración cada 12 horas (curva de niveles séricos más suave, con un pico menor y más tardío) y la nueva morfina de liberación sostenida que se puede dar una sola vez al día (Unicontinus®). La

dosis oral equivale a la mitad o a la tercera parte de la dosis administrada vía subcutánea.

TRAMADOL

El clorhidrato de tramadol es un analgésico opioide de acción central, indicado para el alivio del dolor moderado a intenso. Se ha comprobado que su acción analgésica es doble:

—Alta selectividad por los receptores μ .

—A nivel espinal, modulación de las vías centrales monoaminérgicas, ejerciendo mecanismos inhibitorios sobre la liberación de noradrenalina y serotonina, que son los neurotransmisores del dolor.

Presenta una biodisponibilidad vía oral entre 85-100% y una vida media de 6 horas. El techo terapéutico es de 100 mg/6 horas. El metabolismo es hepático en el 85%, y la excreción renal en el 90%. Disponible vía oral o parenteral, y recientemente en forma oral retardada, con comprimidos y cápsulas de 100, 150 ó 200 mgr/día. Sus efectos secundarios son generalmente leves y bien tolerados. Actualmente está disponible en combinación con paracetamol, ambos fármacos en dosis menores con un comportamiento sinérgico (Zaldiar®).

METADONA

La metadona (Metasedin®) es un opioide sintético con actividad agonista más potente que la morfina. Antagoniza receptores NMDA (6). Presenta una alta liposolubilidad y unión a proteínas del 60-90%, lo que dificulta la titulación individual de cada paciente, y la equivalencia de dosis con la morfina. La metadona para el tratamiento del dolor neuropático tiene un valor añadido sobre la morfina y es que bloquea el receptor NMDA que interviene en la patogenia del dolor. La administración de metadona proporciona una duración de analgesia que oscila desde 4-6 horas hasta 8-12 horas. Su nivel plasmático declina de manera biexponencial con una vida media de 2-3 horas durante la fase inicial y 15-60 horas durante la fase terminal, lo que justifica la tendencia de acumulación de fármaco con dosis repetidas. La eficacia de dosis bajas orales y rectales de metadona (7) en el alivio del dolor de cáncer refractario a altas dosis de morfina está bien documentada. La tolerancia cruzada incompleta entre diferentes opioides es un fenómeno clínico bien conocido que ilustra la eficacia de un opioide cuando otro falla en proporcionar adecuada analgesia (8). Las indicaciones de la metadona son: a) alergia a la morfina; b) cambio de opioides en caso de efectos secundarios (estreñimiento y neurotoxicidad) importantes; y c) dolor neuropático.

Las dosis de equivalencia analgésica entre metadona y morfina oral en dolor oncológico con dosis repetidas es de 1 mg metadona vía oral = 10 mg morfina vía oral.

OXICODONA

Este fármaco no es nuevo sino que se conoce en Europa desde 1915, tanto en administración por vía parenteral u oral (9), comercializado en España el 14 de junio de 2004 con el nombre de OxyContin®. La oxycodona (14-hidroxi-7,8-dihidrocodeinona) es un producto semisintético derivado de la tebaína, agonista puro de receptores kappa (10) y sin techo terapéutico. Existen dudas si el efecto analgésico es debido a la acción agonista sobre receptores kappa o μ o ambos simultáneamente. La oxycodona es más lipofílica que la morfina: por vía oral tiene un menor metabolismo hepático de "primer paso" y como resultado su biodisponibilidad es del 60-87%. Se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450 2D6 (CYP2D6) a noroxycodona (analgésico débil) y oximorfona (analgésico potente), ambas en concentraciones bajas que no contribuyen al efecto farmacológico. La eliminación es por vía renal, el 8-14% en forma de oxycodona y el resto como noroxycodona y oximorfona. En presencia de insuficiencia hepática o renal grave es necesario una reducción de dosis. La vida media plasmática es el doble que la morfina (3-5 horas) y alcanza niveles plasmáticos estacionarios en 24-36 horas. Los comprimidos son de liberación controlada y tienen diferentes dosificaciones: 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg. Deben tragarse enteros y nunca ni masticados ni fragmentados. La formulación galénica del oxycontin combina las características de un sistema de liberación inmediata y prolongada en un mismo comprimido (sistema acrocontin de dos polímeros hidrófobos en una matriz dual única).

OPIOIDES VÍA TRANSDÉRMICA

En la mayoría de los pacientes oncológicos con dolor, los opioides orales proporcionan una analgesia efectiva, siendo esta de hecho la vía de elección a emplear. Sin embargo, a menudo hacen falta vías alternativas de administración de fármacos. Los fármacos usados por vía transdérmica deben presentar ciertas propiedades que optimicen su absorción, como son la liposolubilidad y el bajo peso molecular. La absorción se realiza por difusión pasiva a través del estrato córneo, por medio de la microcirculación cutánea. Las principales ventajas de esta vía son:

—Las variaciones en los niveles en plasma y LCR son minimizadas, reduciendo el tiempo en que el paciente está expuesto a niveles por encima o debajo del rango terapéutico.

—La absorción de dosis controladas permiten seleccionar y mantener los niveles plasmáticos deseados del fármaco por un periodo largo de tiempo.

Es cómoda de utilizar, no invasiva, bien aceptada por los pacientes y, permite olvidar la dosificación cada cuatro horas de los opioides convencionales.

RESERVORIO FENTANILO TRANSDÉRMICO (Durogesic®)

El fentanilo es un compuesto altamente lipofílico y liposoluble, analgésico opioide sintético, agonista puro.

Es entre 50-100 veces superior a la morfina en potencia (12). De forma similar a ella, ejerce su efecto analgésico actuando predominantemente como agonista puro del receptor Mu. Cada reservorio libera fentanilo en un porcentaje de 25 microgramos/hora/cm² y la cantidad de fármaco liberada es directamente proporcional al tamaño del parche. Las presentaciones son de cuatro dosificaciones 25, 50, 75 y 100 microgramos por hora. Tras la aplicación del reservorio, las concentraciones séricas del fármaco aumentan gradualmente en un periodo de 12 a 18 horas, alcanzando entonces su máximo nivel analgésico. Su contenido se libera de manera continua a través de la piel, durante un periodo de tres días. La transformación metabólica es principalmente hepática, siendo su primer metabolito el norfentanilo, sin actividad analgésica apreciable. Alrededor del 75% de la dosis se elimina por orina, siendo la excreción sin modificaciones inferior al 10%. Recientemente disponemos de un nuevo sistema de liberación matricial, Durogesic® MATRIX, que representa un importante avance tecnológico en la liberación transdérmica de fentanilo; combina la eficacia del reservorio de fentanilo transdérmico con las ventajas de un sistema de liberación más avanzado: flexible, translúcido, más pequeño, buena adhesión y tolerancia cutánea y no produce fototoxicidad. Está compuesto por 3 capas de las cuales dos son activas. Tras su aplicación, el fentanilo se difunde desde la capa adhesiva con el principio activo incorporado hasta la microcirculación cutánea que lo transportará hasta la circulación sanguínea. Su farmacocinética es lineal y sin cambios tras múltiples aplicaciones.

PARCHE DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICO (Transtec®)

La nueva presentación de buprenorfina en forma de parche matricial (TDS) (13) contiene 20, 30, o 40 mg que equivalen a tasas de liberación de TDS 35 µg/h, TDS 52,5 µg/h y TDS 70 µg/h (dosis diaria equivalente de buprenorfina: 0,8 mg, 1,2 mg y 1,6 mg respectivamente). Se administra cada 72 horas. En caso de existir crisis agudas de dolor incidental o irruptivo se puede combinar con rescates de buprenorfina por vía sublingual o morfina de liberación inmediata por vía oral o subcutánea. El sistema de almacenaje y liberación es una matriz polimérica adhesiva de polietileno que permite la difusión pasiva del opioide a los capilares cutáneos. Otras propiedades físicas del parche son: buena adherencia incluso en partes pilosas, resistencia al agua y al sudor, se puede cortar en caso de necesidad para reducir dosis sin que pierda ninguna de sus propiedades.

Efectos secundarios: náuseas y vómitos, se observan en el 6-8% de pacientes, respondiendo bien a antieméticos antagonistas dopaminérgicos, pero la tietilperazina o el haloperidol son más efectivos.

OPIOIDES VÍA TRANSMUCOSA ORAL

La administración de distintos fármacos a través de las mucosas de la nariz y la boca ha sido utilizada en

humanos durante años. Un ejemplo ilustrativo es el extendido uso de la cocaína a través de la mucosa nasal, que confirma la eficacia y potencia de dicha vía para la absorción de fármacos. En la actualidad, una gran variedad de medicamentos son administrados vía nasal o a través de la mucosa oral. El fentanilo transmucoso es un ejemplo y abre una posibilidad para el tratamiento del dolor irruptivo e incidental, combinando ventajas de la administración oral y parenteral, y eliminando algunas de sus desventajas.

FENTANILO TRANSMUCOSO

—Generalidades

La forma galénica de citrato de fentanilo transmucoso oral (CFTO, Actiq®) incorpora el opioide a una matriz de sabor dulce (sucrosa) que se disuelve en la boca permitiendo una rápida absorción directa por la mucosa oral de parte de la dosis (25%). Dicha matriz es de dolor blando y va unida a un soporte longitudinal de plástico similar a un “chupa-chups”. Se presenta en 6 dosificaciones diferentes: 200, 400, 800, 1200 y 1600 microgramos (µg) de fentanilo. Las principales características son las siguientes: comienzo rápido de la acción (5 minutos), corta duración (2,5 a 5 horas dependiendo de la dosis), fácil utilización, vía no invasiva y de efectos secundarios controlables.

Se ha comenzado a utilizar en 1991 para el tratamiento del dolor episódico agudo (incidental o irruptivo) (14-16) en los pacientes oncológicos que presentan dolor crónico y reciben tratamiento de mantenimiento con opioides.

—Farmacocinética del CFTO

El fentanilo es altamente lipofílico, lo que favorece su absorción a través de la mucosa oral. La absorción a través de la mucosa oral es similar a la de la nitroglicerina y se caracteriza por una primera fase de absorción rápida directa a través de la mucosa (25%) que consigue un rápido pico sanguíneo (su acción comienza a los 5 minutos, se alcanza pico en la concentración plasmática a los 25 minutos de la administración y se mantiene durante 40-60 minutos). Es conveniente mantener el preparado en contacto con la mucosa o debajo de la lengua, y es importante la existencia de saliva abundante. Nunca se debe masticar el preparado porque al deglutirlo se pierde la absorción directa. En general, aproximadamente el 25% de la dosis del fármaco es absorbida por la mucosa, y el resto (75%) se mezcla con la saliva, siendo absorbido lentamente en el tracto gastrointestinal 1/3 de esta cantidad (25%) escapando al metabolismo de primer paso hepático. La biodisponibilidad total es del 50%. Sin embargo, existen importantes variaciones interindividuales y se requiere la titulación de dosis al inicio del tratamiento (ver más adelante). La absorción transmucosa oral rápida junto con su difusión rápida a través de la barrera hematoencefálica contribuye a su rápido inicio de efecto (17).

El fentanilo se metaboliza a nivel hepático en un 90% por el citocromo P450 en forma del nor-fentanilo (metabolito inactivo). Se une a proteínas en un 80-85%.

La fracción libre aumenta con la acidosis. Su vida media es de 7 horas. La eliminación de los metabolitos inactivos se realiza por vía renal; menos del 7% de la dosis administrada se encuentra en forma inalterada en la orina y menos del 1% en heces.

Las dosis recomendadas para la administración trans-mucosa es de 5 µg/kg en adultos (2,5 a 5 µg/kg en pacientes ancianos), y 5-15 µg/kg en niños.

– *Farmacodinamia*

El fentanilo es un opioide agonista puro de receptores Mu localizados en sistema nervioso central, médula espinal e intestino. No tiene techo terapéutico.

– *Necesidad de titulación*

La titulación de un episodio agudo doloroso se comienza con 200 µg unidad que debe ser completamente consumido en 15 minutos. Si el dolor no mejora en este intervalo (15 minutos) se debe repetir la misma dosis y no pasar de dos intentos por episodio de dolor agudo. Si no se ha conseguido mejorar el dolor con dos intentos, en el siguiente comenzar por nueva dosificación de 400 µg y repetir la misma pauta, así sucesivamente hasta conseguir la dosis adecuada para ese paciente (18). Como ya se ha comentado, la biodisponibilidad del fármaco es del 50%, por lo que esta vía proporciona una administración continua del fármaco, con pequeños picos en la concentración plasmática. La rapidez de acción es equivalente a la obtenida por la inyección intravenosa de morfina. El alivio del dolor aparece a los 5 minutos de la administración y es máximo a los 30 minutos. La duración del efecto es de 2 horas. Comparando con la morfina intravenosa, CFTO es 10 veces más potente (200 µg de CFTO equivalen a 2 mg de clorhidrato de morfina por vía intravenosa).

– *Efectos secundarios*

Los efectos secundarios son los clásicos de los opioides. Deben tomarse precauciones en ancianos y enfermos con insuficiencia renal. Los acontecimientos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos con fentanilo transmucoso fueron náuseas, somnolencia y mareo (se dieron en al menos un 10%). Otros efectos son la astenia, estreñimiento y confusión (3-10%). Se produjeron casos de cefalea, dolor abdominal, dispepsia, ulceración bucal, sequedad de boca, vasodilatación, alucinaciones, vértigo, disnea, prurito y sudoración en 1-3% de los casos. Con el empleo continuado de CFOT, los efectos secundarios cesan con frecuencia o disminuyen de intensidad. La mezcla con alcohol tiene efectos depresores aditivos (hipotensión, hipoventilación y sedación). No se recomienda la administración de CFTO en pacientes tratados con inhibidores de la MAO. Los efectos secundarios más graves asociados a todos los opioides son la depresión respiratoria, la depresión circulatoria, la hipotensión y el *shock*. Son más vulnerables a estos efectos los pacientes que nunca han sido tratados con opioides.

Merece especial atención la *depresión respiratoria*. El efecto analgésico se obtiene con niveles de fentanilo en sangre de 1 a 2 ng/ml. La depresión respiratoria profunda se produce con niveles de 10 a 20 ng/ml. La hipoventilación es dosis dependiente. El riesgo es menor en pacientes que están recibiendo opioides de forma regular y mantenida. Por esta razón la indicación de CFTO

es sólo para enfermos oncológicos que estén recibiendo de forma mantenida medicación con opioides de liberación retardada. Este grupo de pacientes ya tiene una tolerancia previa a los opioides, condición esencial para prescribir el CFTO. En estas condiciones el riesgo de depresión respiratoria es pequeño. En caso contrario el riesgo de depresión respiratoria es alto. El pico de hipoventilación aparece entre los 15 y 30 minutos de la administración y puede persistir varias horas. La depresión respiratoria comienza con niveles de 2,0 ng/ml de fentanilo en enfermos que no están tomando opioides. *Tener mucha precaución y mantener el medicamento fuera del alcance de los niños.*

OPIOIDES VÍA PARENTERAL: FENTANILO Y MORFINA

La vía parenteral, bien subcutánea o intravenosa, es frecuentemente utilizada en los pacientes oncológicos y por norma general se aconseja en las fases finales de la enfermedad cuando los opioides orales no han conseguido una analgesia adecuada. Se requiere la inserción de una aguja subcutánea o bien de un acceso venoso central, por ejemplo reservorio. La farmacocinética de los opioides administrados por ambas vías es muy similar. Su utilización viene motivada por (19):

- Analgesia deficiente.
- Intolerancia oral a los opioides.
- Imposibilidad para la deglución.
- Estado de conciencia alterado.

La administración de opioides por *vía subcutánea* es ampliamente utilizada por su sencillez (genera menos riesgos que la endovenosa) y porque no requiere ingreso hospitalario. La aguja debe recolocarse periódicamente cada 3-7 días dependiendo del paciente, manteniéndose una absorción adecuada durante este tiempo. En muchas ocasiones la instrucción de los familiares junto con la colaboración de las unidades domiciliarias permiten que la analgesia del paciente sea ajustada en medios no hospitalarios. Se puede administrar con bombas de infusión. La infección en el lugar de punción o la mala absorción periférica son los principales problemas con esta vía de administración. El fármaco más empleado es la morfina y frecuentemente se utiliza con otras medicaciones como midazolam, metoclopramida y otras, para conseguir un alivio sintomático. La morfina subcutánea consigue un efecto más rápido que la oral y menos que la vía intravenosa. Su efecto analgésico se ve en 20-30 minutos y se mantiene durante cada 4 horas. La relación de dosis entre la vía oral/subcutánea es 2-3/1. Esta vía de administración produce menos metabolitos tóxicos y frecuentemente provoca menos secundarismos que la vía oral.

La *vía endovenosa* de morfina se reserva para enfermos ingresados que requieren un efecto rápido (10 minutos). La relación de dosis entre morfina oral/endovenosa es 2/1.

Otro de los fármacos utilizados tanto por vía subcutánea como intravenosa es el fentanilo, que tiene las mismas características que el fentanilo transmucoso. Una de las indicaciones de fentanilo endovenoso es cuando

se requiere una titulación inmediata por dolor intenso (EVA 10/10), como ya se ha reflejado previamente.

OPIOIDES INHALADOS

Tanto la fosa nasal como la boca están cubiertas por epitelio pseudoestratificado y altamente vascularizado, que permiten una adecuada absorción. Sin embargo, y aunque su uso está más difundido, la vía nasal plantea más problemas ya que la medicación debe ser administrada con un flujo de alta velocidad, para sobrepasar el área anterior de la nariz donde existe una constricción conocida como la válvula nasal. A pesar de estas consideraciones, una miriada de fármacos, incluido sufentanilo pueden ser absorbidos sistemáticamente a través de la nariz.

De hecho, la administración intranasal de sufentanilo ha mostrado su utilidad en el control del dolor postoperatorio en adultos (21) y su superioridad en este contexto frente a tramadol (22). Del mismo modo, en pacientes pediátricos quemados el fentanilo intranasal se ha confirmado equivalente a la morfina oral (23).

Existe poca experiencia con opioides inhalados en pacientes con cáncer pero Zeppetella (24) analiza la seguridad, eficacia y aceptabilidad en pacientes con neoplasia y dolor irruptivo confirmando su rapidez de acción, control del dolor y buena tolerancia.

CAMBIO DE OPIOIDES Y DOSIS EQUIANALGÉSICAS

La sustitución de un opioide por otro tiene el objetivo de disminuir la toxicidad del fármaco utilizado hasta ese momento y mejorar el efecto analgésico. De hecho, las principales indicaciones del cambio de opiodes son el dolor refractario, los efectos secundarios intolerables, alergia a la morfina o el rápido desarrollo de tolerancia (25,26).

En la práctica clínica diaria resulta muy útil conocer la equivalencia de la morfina oral con el resto de vías de administración, ya que en ocasiones la vía puede condicionar alguna de las toxicidades, por ejemplo las náuseas y los vómitos se relacionan más frecuentemente con la vía oral. Así, la morfina subcutánea genera menos metabolitos tóxicos por lo que su tolerancia suele ser mejor. Globalmente se puede indicar que la dosis de morfina rectal es la misma que la oral, la vía subcutánea es la mitad, la endovenosa es un tercio de la dosis oral, la vía epidural es la décima parte y la intratecal la centésima parte de la morfina oral.

Antes de efectuar un cambio de opioides, es conveniente reevaluar los factores etiológicos que pueden contribuir a un mal control analgésico y ajustar las dosis de los fármacos coadyuvantes. Del mismo modo, interesa descartar factores psico-emocionales que dificulten el manejo sintomático (es una de las causas más frecuentes de dolor resistente), y naturalmente asegurarse que el control del dolor no se produzca porque la dosis no sea la adecuada y sencillamente se requiera un incremento de la dosis total.

Para el cambio de opioides se debe calcular la dosis total (basal y rescates) diaria y calcular la dosis equivalente del nuevo opioide (Tabla II). Se recomienda comenzar con una reducción de dosis del 20-30%, sobre todo cuando se indica el cambio por toxicidad, ya que la tolerancia cruzada entre los opioides no siempre es completa. Finalmente se debe dividir la dosis diaria total del nuevo opioide por el número de dosis que se proporcionan en un día y establecer la dosis de rescate. Se recomienda un seguimiento estrecho hasta que se consiga un aceptable control del dolor sin grandes efectos adversos. Si no se consigue, se evaluará la necesidad de incrementar la dosis o de añadir técnicas complementarias (utilización de vía espinal, radioterapia, bloqueos nerviosos,...).

TABLA II

DOSIS EQUIANALGÉSICAS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES EN DOSIS ÚNICA

<i>Opioide</i>	<i>Vía</i>	<i>Dosis</i>
Morfina	Oral	10 mg
Morfina	SC-IV	5 mg
Oxicodona	Oral	5 mg
Hidromorfona	Oral	2 mg
Metadona	Oral	1 mg
Fentanilo	SC-IV	100 mg
Buprenorfina	Transdérmica	Mitad parche 35 mg/h

—*Un ejemplo:* Paso de morfina a fentanilo transdérmico (27).

La dosis equivalente de fentanilo transdérmico se calcula multiplicando 0,4 por la dosis diaria de morfina oral y se traslada a la dosificación más próxima del parche. La acción del fentanilo comienza aproximadamente a las 12 horas, por lo que se debe mantener la dosis de morfina, oral durante ese tiempo. A partir de ese momento se pueden realizar rescates con morfina oral (mitad de dosis del parche) o subcutánea (tercera parte de la dosis de fentanilo transdérmico) o fentanilo transmucoso (se comienza con 200 µg). Si se necesitan más de 2 rescates se incrementará la dosis del parche (Tabla III).

FÁRMACOS PARA INDUCIR SEDACIÓN PALIATIVA

La Sociedad Española de Cuidados Paliativos define "sedación paliativa" como la administración deliberada de fármacos en las combinaciones y dosis requeridas, para reducir la conciencia del paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado. Las causas más frecuentes de sedación son la disnea, el delirium, el dolor y el sufrimiento psicológico (28). Cuando el paciente se aproxima al final de la vida, podría necesitar una sedación intencionada para el alivio de los síntomas refractarios (29).

TABLA III

DOSIS EQUIANALGÉSICAS MORFINA ORAL Y PARCHES
BUPRENORFINA Y FENTANILO

<i>Parche buprenorfina</i>	<i>Morfina oral mg/24 horas</i>	<i>Parche fentanilo</i>
35 µg/h	15-30	NA
52,5 µg/h	60	25 µg/h
70 µg/h	120	-
2 x 70 µg/h	180	50 µg/h
NA	240	75 µg/h
NA	360	100 µg/h

La sedación puede ser dividida en tres categorías: ordinaria, infrecuente y extraordinaria, en relación a la frecuencia, dificultad y riesgos asociados con los fármacos y vías de administración que se requieren para inducir y mantener un nivel de sedación que reduzca los síntomas físicos y existenciales (30). Los fármacos más utilizados son el midazolam, el haloperidol, la levomepromazina y la morfina. Habitualmente se recomienda una benzodiazepina de acción rápida como el midazolam (la más utilizada) (31), y en los casos en que la indicación de la sedación sea por *delirium* se aconsejan neu-

rolépticos. Habitualmente se utiliza morfina de forma concomitante. La vía de administración preferible es la subcutánea por su comodidad y por la alta biodisponibilidad de estos fármacos. En nuestra experiencia, la administración de midazolam y morfina cada 4 horas ambos por vía subcutánea, provocan sedoanalgesia eficaz en un alto porcentaje de pacientes. En casos refractarios (sedación extraordinaria) se recurre a propofol endovenoso por su rapidez de acción y su reversibilidad cuando se detiene la infusión, e incluso al fenobarbital o tiopental. Es importante proporcionar este cuidado fundamental a un pequeño pero importante número de pacientes en los cuales la sedación ordinaria o infrecuente no alivia adecuadamente su sufrimiento.

CORRESPONDENCIA:

Jaime Sanz Ortiz
Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos
Hospital Valdecilla
Avda. de Valdecilla, s/n
39008 Santander

BIBLIOGRAFÍA

- Sanz Ortiz J. Situación actual del tratamiento del dolor. Rev Cáncer (Madrid) 2004; 18 (Supl. 1): 95-9.
- Oxycodone and oxycontin. The medical letter on drugs and therapeutics. 2001; 43 (1113): 80-1.
- Ordóñez Gallego A, González Barón M. Oxycodona: un nuevo opioide en España. Rev Oncol 2004; 6 (4): 203-6.
- Russel K, Portenoy P, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. Pain 1999; 79: 303-12.
- Simmonds MA. Management of breakthrough pain due to cancer. Oncology 1999; 13 (8): 1103-8.
- Jaffee JH, Martín WR. Opioidanalgesics and antagonist. In: Gillman AG, Goodman LS, Rall TW, et al. editors. The pharmacological basis of therapeutics. Mac-Millan; 1985. p. 491-531.
- Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, Portenoy RK. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. Pain 1992; 49 (1): 87-91.
- Morley JS, Watt JW, Wells JC, Miles JB, Finnegan M. Methadone in pain uncontrolled by morphine. Lancet 1993; 342: 1243.
- Shamsul S, Ardi J. Oxycodone: a review of the literature. Eur J Palliative Care 2001; 8: 93-6.
- Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects or oxycodone appear to be kappa opioid receptor mediated. Pain 1997; 73: 151-7.
- Sanz Ortiz J. Analgesia por vía transdérmica. Rev Cáncer (Madrid) 2003; 17 (Supl.): 129-32.
- Payne R, Chandler S, Einhaus M. Directrices para el uso clínico de fentanilo transdérmico. Anti-Cancer Drugs 1995; 6 (Supl. 3): 50-3.
- Budd K. Buprenorphine. Clin Anaesth 1983; 1: 147-79.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 2001; 91 (1-2): 123-30.
- Christie JM, Simmonds M, Patt R, Coluzzi P, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. J Clin Oncol 1998; 16 (10): 3238-45.
- Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998; 15; 90 (8): 611-6.
- Aronoff GM, Brennan MJ, Pritchard DD, et al. Directrices para la administración de citrato de fentanilo oral transmucoza (CFOT) basadas en la evidencia. Pain Medicine 2005; 6 (4): 305-15.
- Simmonds MA. Management of breakthrough pain due to cancer. Oncology 1999; 13 (8): 1103-8.
- Catalá E, Duque Amusco A, Gómez Batiste X, González Barón, et al. Tratamientos intervencionistas en el dolor oncológico rebelde: el cuarto escalón. En: Tratamiento del dolor en el paciente oncológico: Visión integral. Cap. 4, 31-41.
- Brain J, Valderg P. Deposition of aerosol in the respiratory tract. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 1325-73.
- Mathieu N, Cnudde N, Engelman E, et al. Intranasal sufentanil is effective for postoperative analgesia in adults. Can J Anaesth 2006; 53 (1): 60-6.
- Cafiero T, Di Minno RM, Sivoletta G, et al. Immediate postoperative pain management in patients undergoing major abdominal surgery after remifentanyl-based anesthesia: sufentanil vs tramadol. Minerva Anestesiol 2004; 70 (9): 661-9.

23. Borland ML, Bergesio R, Pascoe EM, et al. Intranasal fentanyl is an equivalent analgesic to oral morphine in paediatric burns patients for dressing changes: a randomised double blind crossover study. *Burns* 2005; 31 (7): 831-7.
24. Zeppetella G. An assessment of the safety, efficacy, and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20 (4): 253-8.
25. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86 (9): 1856-66.
26. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004847.
27. Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30 (1): 96-103.
28. Tuca A. Tratamiento de los síntomas refractarios. Sedación, sus indicaciones y la ética. En: *Manual SEOM de Cuidados Continuos*, 533-40.
29. Sanz Ortiz J. End-of-life sedation. *Med Clin* 2004; 123 (11): 423-5.
30. Levy MH, Cohen SD. Sedation for the relief of refractory symptoms in the imminently dying: a fine intentional line. *Semin Oncol* 2005; 32 (2): 237-46.
31. Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, Bengtson K, et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 2000; 14 (4): 257-65.

Radioterapia en el tratamiento del dolor oncológico

M. G. VÁZQUEZ, F. PUEBLA¹, M. P. ALCÁNTARA, C. BELTRÁN¹, J. A. CORONA², M. DE LAS HERAS

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. ¹Instituto Madrileño de Oncología-IMO.

²Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

La eficacia de la radioterapia en el tratamiento del dolor provocado por cáncer está ampliamente demostrada en la literatura, consiguiéndose mejoría del dolor en el 70-80% de los pacientes afectados de metástasis óseas con diferentes esquemas de fraccionamiento utilizados, sin que ninguno de estos fraccionamientos estudiados haya demostrado superioridad. Si bien las metástasis óseas son la causa más frecuente de irradiación paliativa antiálgica, también se benefician de este tratamiento otras causas de dolor que causan importante limitación funcional y gran repercusión en la calidad de vida como son las compresiones medulares, las plexopatías braquiales o lumbosacras por infiltración tumoral, etc.

La valoración del beneficio esperado en los tratamientos paliativos oncológicos debe realizarse basada en la utilización de dosis, fraccionamientos y volúmenes de tratamiento adecuados a una intención paliativa, sin perder de vista que los tratamientos utilizados pueden por sí mismos ser causantes de dolor (mucositis, dermatitis, cistitis, etc.).

PALABRAS CLAVE: Dolor. Radioterapia. Metástasis óseas. Compresión medular. Plexopatía.

ABSTRACT

Multiple trials have demonstrated radiation therapy as an effective treatment for cancer related pain. In approximately 70-80% of patients with bone metastasis, improvement of pain is achieved using different dose-fractionation schedules.

Although bone metastasis are the more frequent indication for antialgic palliative irradiation, other cancer related pain causing significant detriment in quality of life as spinal cord compression or plexopathy secondary to tumor invasion clearly benefit or radiation treatment.

When pain relieve is the main aim of a particular radiation treatment, careful consideration of the most indicated dose-fractionation schedule should be performed avoiding painful radiation side effects as mucositis, cystitis, etc.

KEY WORDS: Pain. Radiation therapy. Bone metastases. Spinal cord compression. Plexopathy.

INTRODUCCIÓN

El dolor es un síntoma frecuente en los pacientes con cáncer y tal vez es uno de los efectos causados por las neoplasias malignas al que se le ha dedicado más atención en el enfermo oncológico. Es referido en casi el 60% de los pacientes con tumores localizados y en la práctica totalidad de los enfermos con tumores avanzados y/o metastáticos.

La radioterapia como tratamiento oncológico es muy eficaz para mejorar el dolor que padecen los enfermos

con cáncer, y este dolor es consecuencia en no pocas ocasiones de tumores que infiltran localmente plexos nerviosos llegando a producir dolores insoportables, de tipo neuropático, que generalmente son mejorados con la administración de radiaciones ionizantes. Desafortunadamente, el dolor por cáncer aún sigue siendo tratado de forma inadecuada en no pocas ocasiones lo que origina un sufrimiento innecesario.

La frecuencia del dolor en el cáncer varía con el estadio evolutivo de la propia neoplasia y con la localización del tumor primario. El dolor moderado-severo aparece

en un tercio de los pacientes (30-40%) en el momento del diagnóstico y en más de dos tercios de los enfermos cuando los tumores son localmente avanzados (60-100%). Es un hecho constatado que existen algunos tipos de neoplasias que en su evolución suelen causar más dolor que otras: los tumores de próstata diseminados causan dolor óseo en más del 80% de pacientes, cifra equivalente al dolor producido por los carcinomas de esófago localmente avanzados. Las neoplasias malignas de pulmón, estómago, hepato-biliares, cabeza y cuello, mama, neoplasias colorrectales, cervix uterino y ovario también causan dolor a más del 70% de los pacientes que las padecen; y tal vez sean los llamados tumores hematológicos, como son los linfomas y leucemias, los tumores en los que el dolor es más tardío y es parte del cortejo sintomático de la enfermedad final (1-3).

TIPOS DE DOLOR

La clasificación del dolor la podemos esquematizar en función de diferentes parámetros: según la duración del dolor, por la patogenia del propio dolor, según la localización, por el curso evolutivo de la enfermedad, por la percepción e intensidad del dolor, por los factores pronósticos de control del dolor y finalmente por la farmacología de las drogas utilizadas contra el dolor.

1. Según su duración:

—*Agudo*: limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Son ejemplos de este tipo la perforación de víscera hueca, el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético en relación a fracturas patológicas.

—*Crónico*: ilimitado en su duración, se acompaña de componente psicológico. Es el dolor típico del paciente con cáncer.

2. Según su patogenia:

—*Neuropático*: está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgnesia, hiperestesia y alodinia. Son ejemplos de dolor neuropático la plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.

—*Nocioceptivo*: este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral que detallaremos a continuación.

—*Psicógeno*: interviene en este tipo de dolor el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es característico de este dolor la necesidad de aumentar las dosis de los analgésicos constantemente con escasa eficacia en su control.

3. Según la localización:

—*Somático*: se produce por la excitación anormal de nocioceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos,...). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo producido por metástasis óseas. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

—*Visceral*: se produce por la excitación anormal de nocioceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es

continuo y profundo. Asimismo puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides.

4. Según el curso:

—*Continuo*: persistente a lo largo del día y no desaparece.

—*Irruptivo*: exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente.

5. Según la intensidad:

—*Leve*: puede realizar actividades habituales.

—*Moderado*: interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.

—*Severo*: interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores.

6. Según factores pronósticos de control del dolor:

El dolor difícil (o complejo) es el que no responde a la estrategia analgésica habitual (escala analgésica de la OMS). El *Edmonton Staging System* pronostica el dolor de difícil control (Tabla I).

TABLA I

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
No existencia de distrés emocional	Existencia de distrés emocional
Escala lenta de opioides	Incremento rápido de la dosis de opioides
No antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas	Antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas

7. Según la farmacología:

—Responde bien a los opiáceos: dolores viscerales y somáticos.

—Parcialmente sensible a los opiáceos: dolor óseo (además son útiles los AINE) y el dolor por compresión de nervios periféricos (es conveniente asociar un esteroide).

—Escasamente sensible a opiáceos: dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos (responde a anti-depresivos o anticonvulsivos) (4,5).

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Las opciones terapéuticas que podemos emplear para un adecuado tratamiento del dolor se pueden clasificar como sigue:

—Farmacológicas (analgésicos no opioides, opioides, coanalgésicos y adyuvantes): aplicando los escalones de la OMS.

—*No farmacológicas*: radioterapia, cirugía, técnicas de comportamiento, intervenciones neurológicas y neuroquirúrgicas e intervenciones psicosociales (6,7).

TRATAMIENTO DEL DOLOR CON RADIOTERAPIA

La radioterapia es un tratamiento que ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor provocado por cáncer (8), sin embargo, los mecanismos responsables de la mejoría del dolor tras la irradiación son todavía desconocidos. La mejoría del dolor se obtiene en el 70-80% de los pacientes afectos de metástasis óseas usando distintos esquemas de fraccionamiento y dosis total (9), sugiriendo que no existe una relación entre la mejoría del dolor y sensibilidad tumoral a las radiaciones ionizantes o la dosis total administrada.

Probablemente, la mayor dificultad para mejorar la acción de la radioterapia en el tratamiento del dolor en pacientes con metástasis óseas es el escaso conocimiento de los mecanismos de acción mediante los cuales la irradiación reduce el dolor en los pacientes con cáncer. La irradiación produce una serie de cambios histopatológicos que se inician inmediatamente después del tratamiento y se caracteriza por el cese de la actividad mitótica. Posteriormente, se produce una degeneración y necrosis de las células tumorales, seguido de una proliferación de las fibras de colágeno, creando un estroma fibroso rico en capilares. La agregación de las fibras de colágeno va seguida de una calcificación y un aumento de la actividad osteoblástica; como resultado de dicha actividad se sustituye el hueso por un nuevo tejido óseo.

Distintos estudios han evaluado el papel de la radioterapia como regenerador óseo. Se observa un cambio cuantitativo en el componente mineral después de la irradiación con recalcificación y aumento del componente mineral, que es prácticamente completa a partir de las cuatro semanas después de la irradiación (10,11). En estudios más recientes se demuestra que la radioterapia es capaz de regenerar el hueso, sin embargo no se ha demostrado una clara correlación entre la remineralización y la mejoría del dolor. Por lo tanto, deben existir otros factores implicados en la mejoría del dolor causada por la radioterapia distintos de la destrucción de células tumorales. Estos factores podrían explicar la mejoría del dolor que presentan los pacientes con dosis bajas de irradiación en intervalos cortos de tiempo.

Otro de los determinantes más importantes en la paliación del dolor conseguida por la radioterapia es la inhibición de los mediadores químicos del dolor. Existen pocos estudios de investigación básica sobre los mecanismos de acción de la radioterapia paliativa. Uno de los más interesantes es el realizado por Goblirsch y cols. (12) en un modelo animal de afectación ósea dolorosa por cáncer administrando 20 Gy en dosis única y analizando las radiografías, la conducta animal y el análisis histológico. En dicho estudio se apunta que la irra-

diación produce una importante mejoría del dolor respecto al grupo control con una reducción de la osteolisis y del tamaño del tumor.

Estudios recientes muestran que la capacidad del tumor para la producción de osteolisis se correlaciona con los mediadores químicos del dolor y existiría una intensa relación entre la destrucción ósea inducida por el cáncer y el comportamiento y concentración de los mediadores químicos del dolor (13,14). Los estudios histológicos demuestran que en los ratones irradiados se identifica fibrosis en regiones donde existía tumor.

Los mecanismos responsables del dolor óseo son poco conocidos, pero serían consecuencia de la osteolisis, ya que inhibidores de la lisis ósea como el osteoprotégin o los bifosfonatos se usan con éxito en el alivio del dolor óseo (15).

Es necesario realizar más estudios clínicos y experimentales que aporten más datos sobre la fisiopatología de la radioterapia paliativa. El conocimiento de dichos mecanismos nos permitiría administrar un tratamiento más preciso para cada tipo de dolor en función de los mecanismos fisiopatológicos implicados.

La radioterapia tiene un papel fundamental, acompañada de medidas farmacológicas, en la paliación de síntomas en el enfermo oncológico. En el paciente con cáncer en el que la curación no parece un objetivo razonable, debe instaurarse un tratamiento continuado de su sintomatología. Estos cuidados comprenden tanto tratamientos activos entre los que se encuentra la radioterapia, como de soporte, de apoyo psicológico al paciente y a su familia. Las indicaciones de radioterapia con intención paliativa antiálgica más frecuentes son:

1. Metástasis óseas, responsable de la causa más frecuente de dolor óseo.
2. La compresión medular, que es el cuadro clínico más importante secundario a metástasis vertebrales siendo el dolor el síntoma más precoz relatado por el paciente, pudiéndose agregar posteriormente el déficit motor, déficit de la sensibilidad y alteraciones esfinterianas.
3. Metástasis cerebrales, siendo la cefalea el síntoma predominante de presentación clínica; se puede o no acompañar de síndrome de hipertensión craneal. Metástasis en pares craneales, plexos y nervios periféricos.
4. Dolor torácico en el carcinoma pulmón localmente avanzado por infiltración de la pared costal.
5. Dolor pélvico y perineal secundario a masas pélvicas por recidivas de tumores genito-uritarios y colorectales con afectación de los plexos lumbosacros.
6. Dolor abdominal secundario a distensión hepática por enfermedad metastásica.

METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas constituyen la localización metastásica más frecuente y son, por otra parte, la causa de dolor más común en pacientes con cáncer. Con los recientes avances en el tratamiento local y sistémico de los pacientes con cáncer, la enfermedad ósea metastási-

ca puede tener un curso más prolongado y acompañarse de morbilidad como la hipercalcemia, la fractura patológica y la compresión medular o compresión de raíces nerviosas. Por ello es de interés la identificación de pacientes con riesgo de enfermedad ósea y el plantear un abordaje multidisciplinario que integre el manejo de la neoplasia primitiva, el control de los síntomas y la recuperación funcional o rehabilitación. Las decisiones terapéuticas en pacientes con metástasis óseas deben individualizarse de acuerdo con el estado general del paciente, la esperanza de vida, la localización, el tipo de la lesión metastásica, la presencia de reacción de partes blandas y la valoración del riesgo de fractura o de daño neurológico.

Las metástasis óseas son una complicación catastrófica para los pacientes con cáncer, no sólo porque son causa de un dolor difícil de tratar, puede provocar fracturas óseas patológicas, compresión medular e hipercalcemia, sino porque también significa que el proceso tumoral no es curable (16). El abordaje terapéutico debe ser multidisciplinario; en determinadas ocasiones se debe realizar tratamiento quirúrgico, radioterápico, plantear vertebroplastia o tratamiento con bifosfonatos que pueden reducir el número de complicaciones relacionadas con la enfermedad ósea metastásica.

El papel de la irradiación en las metástasis óseas sintomáticas está bien establecido. Se han publicado numerosos estudios aleatorizados que comparan la eficacia de diferentes esquemas de fraccionamiento en el alivio del dolor. El hipofraccionamiento (dosis por fracción superiores a las utilizadas en tratamientos convencionales) es un abordaje muy utilizado en tratamientos paliativos ya que nos permite administrar el tratamiento en periodos cortos de tiempo, sin necesidad de ingreso y con escasos desplazamientos al hospital.

Los esquemas de tratamiento utilizados van desde la administración de una dosis única de irradiación de 6-8 Gy a esquemas prolongados de 40 Gy en cuatro semanas a un fraccionamiento de 5 x 200 cGy sesión, sin que se hayan observado diferencias en la respuesta y en la evolución de estos pacientes.

En el metanálisis publicado en el 2003 por Wu J y cols. (17), se establece que no existe relación dosis-respuesta entre esquemas cortos y esquemas más prolongados ni en la tasa de respuestas globales ni en la de respuestas completas, es decir, que los resultados aportados por esquemas de fraccionamientos prolongados son iguales a los obtenidos con una sola dosis de irradiación.

Algunos estudios que comparan diferentes esquemas de fraccionamiento refieren mayor porcentaje de re-tratamientos cuando se utilizan esquemas cortos en relación con esquemas con fraccionamientos más prolongados y un mayor número de fracturas patológicas (18-24).

A pesar de estas potenciales diferencias entre distintos esquemas de tratamiento radioterápicos, revisiones sistemáticas (25,26) y guías terapéuticas (27,28) recomiendan la utilización de 8 Gy como fracción única para la gran mayoría de pacientes con metástasis óseas

sintomáticas al valorar que el alivio obtenido no es diferente entre los distintos esquemas de fraccionamiento y que la supervivencia, la calidad de vida y la toxicidad es equivalente.

En el estudio holandés (*Dutch Bone Metastases Study Group*) (29), se analiza el coste-utilidad en 1.157 pacientes con metástasis óseas comparando la respuesta antiálgica y la calidad de vida con un esquema de 8 Gy en 1 fracción versus 6 fracciones de 4 Gy, concluyendo que ambos tratamientos aportan igual paliación y calidad de vida, pero que el esquema corto supone un coste médico inferior así como un menor coste social, reduciendo el número de traslados al hospital y es más fácil de integrar en los Servicios de Oncología Radioterápica que habitualmente están colapsados. El estudio concluye que el tratamiento con fracciones únicas es el de elección en pacientes con cáncer y metástasis óseas sintomáticas.

En general, en la práctica clínica se aplicarán esquemas fraccionados (30 Gy en 10 fracciones o 20 Gy en 5 fracciones) en metástasis óseas como única manifestación metastásica y una esperanza de vida superior a un año o bien cuando es necesario irradiar grandes volúmenes anatómicos y en el resto de situaciones se prefieren dosis únicas de 8 Gy.

En el caso de metástasis óseas asintomáticas el objetivo del tratamiento con radioterapia es disminuir el riesgo de fracturas y el riesgo de daño neurológico. Las fracturas patológicas ocurren en un 10% de los pacientes con metástasis óseas, sobre todo por lesiones metastásicas líticas y en huesos que soportan carga. Es importante anticiparse a la fractura, ya que estas se asocian a una elevada morbilidad, encamamiento, acortamiento de la esperanza de vida y deterioro de la calidad de vida. La fijación quirúrgica profiláctica está indicada en lesiones que destruyen más del 50% de la cortical y en lesiones líticas de más de 2,5 cm de diámetro. El tratamiento con radioterapia es recomendable después de la fijación quirúrgica en las fracturas patológicas a fin de disminuir la posibilidad de una reintervención, tratar la enfermedad microscópica y mejorar la evolución funcional (30).

Las metástasis vertebrales son con frecuencia asintomáticas, sin embargo, las microfracturas patológicas pueden asociarse con dolor severo, inestabilidad vertebral y pueden requerir un tratamiento eficaz inmediato. La vertebroplastia es un tratamiento adicional e incluso una alternativa como tratamiento local en estas circunstancias. Actualmente el 80% de los pacientes tratados con vertebroplastia presentan alivio del dolor con tasas de morbilidad bajas (31). La vertebroplastia debe considerarse como un tratamiento con sólidas bases para el tratamiento de metástasis en columna torácica, lumbar y sacra (Tabla II).

Otra modalidad de tratamiento con radioterapia de las metástasis óseas múltiples sintomáticas es la irradiación hemicorporal, que consiste en la administración de radioterapia en hemicuerpo superior o inferior, dependiendo del área en la que predominan las lesiones metastásicas y los síntomas dolorosos. Se estima que

TABLA II

RECOMENDACIONES GENERALES		
<i>Valorar:</i>		
Metástasis solitaria*	Intención curativa	QT ± HT ± Bifosfonatos RT (40-44 Gy a 200 cGy/fr o 30 Gy a 300 cGy/fr)
	Intención paliativa	QT ± HT ± Bifosfonatos RT dosis única: 6-8 Gy
Metástasis múltiples	Intención paliativa	QT ± HT ± Bifosfonatos RT dosis única: 6-8 Gy
Metástasis + masa de partes blandas	Intención paliativa (para disminuir la masa y con efecto descompresivo)	RT, 30 Gy/10 fr o 20 Gy/5 fr
Metástasis + riesgo de fractura**	Cirugía paliativa (fijación quirúrgica)	± RT (40 Gy/20 fr, 30 Gy/10 fr, 20 Gy/5 fr)

*No hay evidencia de lesiones metastásicas en otras localizaciones. **Metástasis en huesos que soportan carga con afectación de la cortical superior a 1/3 o lesión lítica de más de 2,5 cm. QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; RT: radioterapia.

dosis única de 6 Gy en hemicuerpo superior y de 8 Gy en hemicuerpo inferior también en dosis única presentan una toxicidad (fundamentalmente hematológica) aceptable y son las dosis más comúnmente utilizadas en la irradiación hemicorporal (32).

COMPRESIÓN MEDULAR

La compresión medular es la invasión del canal medular por una lesión vertebral ósea o una masa paraespinal que penetra a través del orificio de conjunción. Esta complicación neurológica es importante porque es relativamente frecuente (10%) y su diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para evitar el daño neurológico, el cual una vez instaurado será irreversible y porque se trata de una urgencia oncológica.

Los factores pronósticos fundamentales en el síndrome de compresión medular son la deambulación en el momento del diagnóstico y el inicio del tratamiento en las primeras 24-36 horas del diagnóstico.

Los tumores que con más frecuencia producen compresión medular metastásica son el pulmón, mama, próstata y mieloma.

El dolor es el síntoma principal de presentación, que precede en el 96% de los casos a la aparición de alteraciones motoras o sensitivas. El intervalo de tiempo entre la aparición del dolor y el inicio de la sintomatología neurológica es muy variable, pero una vez se han iniciado los síntomas neurológicos, estos evolucionan muy



Fig. 1. RNM de columna en un paciente diagnosticado de cáncer de próstata con metástasis óseas en la que se aprecia la invasión del canal medular provocando síndrome de compresión medular (por cortesía del Dr. Juan Arrazola García, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid).

rápido y si no se instaura tratamiento se produce una paraplejía o tetraplejía, que una vez instaurada es irreversible. El colapso vertebral es altamente significativo de lesión epidural. El procedimiento de elección para evaluar la afectación del espacio epidural es la resonancia nuclear magnética. La médula dorsal es la que se afecta con más frecuencia (70%), seguida de la lumbosacra (20%) y en menor medida (10%) la médula cervical.

Todos los autores están de acuerdo en la importancia del diagnóstico precoz y en considerar la compresión medular como una urgencia que requiere tratamiento inmediato con radioterapia, sin embargo, las dosis y el fraccionamiento óptimos no están bien establecidos. Se utilizan diferentes esquemas de tratamiento (30 Gy en 10 fracciones; 3 sesiones de 5 Gy seguidas de 3 sesiones de 4 Gy, etc.) sin que existan diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento (33).

La dexametasona a dosis altas ha confirmado un efecto clínico beneficioso dosis-dependiente, por lo tanto se recomienda añadir tratamiento con corticoides a dosis altas para disminuir el edema.

La cirugía será el tratamiento de elección cuando no se conozca el tumor primario, porque en este caso tendrá valor diagnóstico y terapéutico; así mismo en las recidivas después de un tratamiento con radioterapia y cuando se produce progresión clínica durante el tratamiento con radioterapia, también hay que considerar la posibilidad del tratamiento quirúrgico.

Tanto en el congreso de la ASCO de 2003 como en el de la ASTRO de 2003 y posteriormente en *Lancet* 2005 (34) se presentaron los resultados de un estudio aleatori-

zado comparando la descompresión quirúrgica seguida de radioterapia *versus* irradiación exclusiva. Los pacientes fueron estratificados según el tumor primario, la capacidad de deambulación en el momento del diagnóstico y la estabilidad vertebral. Se excluyeron pacientes diagnosticados de linfoma, leucemia, mieloma múltiple y tumores germinales, así como tumores primarios de médula espinal y aquellos que presentaban paraplejía completa de más de 48 horas de evolución. El tratamiento quirúrgico se realizó a las 24 horas del diagnóstico con la intención de reseca tanta masa tumoral como fuera posible, aportando una descompresión inmediata y estabilización quirúrgica. Ambos grupos fueron tratados con la misma dosis de dexametasona y también ambos grupos recibieron idénticas dosis de irradiación (30 Gy en 10 sesiones). En el grupo que recibió tratamiento quirúrgico la radioterapia se inició a las 2 semanas del postoperatorio y el otro grupo a las 24 horas del diagnóstico. Se analizaron 101 pacientes, 50 en el grupo de cirugía y radioterapia y 51 en el grupo de radioterapia exclusiva. La capacidad para mantener y adquirir la deambulación fue significativamente mejor en el grupo de tratamiento mixto (cirugía y radioterapia). Un 56% en el grupo de tratamiento mixto *versus* un 19% en el grupo de radioterapia sola ganaron la capacidad para deambular. Los requerimientos de dexametasona y analgésicos disminuyeron significativamente en el grupo tratado con cirugía y radioterapia. Este trabajo aporta datos no descritos previamente sobre el valor de la cirugía en la compresión medular metastásica que puede modificar la práctica clínica habitual.

METÁSTASIS EN PLEXOS Y NERVIOS PERIFÉRICOS

Las metástasis a nivel de pares craneales, plexos o en nervios periféricos con frecuencia causan dolor y dependiendo del nervio afecto pueden producir importantes desórdenes neurológicos (35). La frecuencia con la que se producen metástasis a estos niveles se desconoce, ya que hay pocos estudios que lo analizan y tan sólo para ciertos tumores. El cáncer de pulmón en el 3% de las ocasiones aproximadamente, surge en la cisura superior, la mayoría de estos pacientes tendrán dolor debido a la infiltración del plexo braquial (síndrome de Pancoast). Los tumores abdominales y pélvicos pueden afectar los plexos lumbares o sacros, pero la incidencia exacta no se conoce. Los nervios periféricos pueden



Fig. 2. Radiografía simple de tórax en la que se aprecia un carcinoma de pulmón del sulcus superior (por cortesía de la Dra. Ana Bustos, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid).

afectarse, ya sea de manera individual o conjunta, mediante invasión o compresión tumoral.

La afectación de los pares craneales, plexos y nervios periféricos puede ocurrir por invasión a lo largo de los planos perineural y endoneural, o por compresión sin rotura del epineuro. Los tumores de Pancoast y los carcinomas de mama que metastatizan a los ganglios supraclaviculares comprimen el plexo braquial pero habitualmente no lo invaden, mientras que los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, algunos melanomas y el cáncer de próstata pueden ser neurotróficos, encontrándose de forma microscópica a lo largo del nervio. Los factores biológicos que hacen que estos tumores sean neurotróficos no se han establecido.

La clínica dependerá del par craneal, plexo o nervio periférico afecto y del mecanismo por el que se produce la afectación. En las lesiones compresivas, el dolor es habitualmente el primer síntoma, manifestándose en el lugar de la compresión o a distancia siguiendo la distribución sensorial del nervio dañado. El dolor generalmente precede en semanas o meses a otras alteraciones neurológicas. En las lesiones infiltrantes, el dolor y la disfunción neurológica a menudo ocurren simultáneamente. En general, la función motora se altera más que la sensitiva, con independencia del mecanismo que esté dañando al nervio.

Para llegar a un diagnóstico lo primero es realizar un examen tanto de las funciones motoras como de las funciones sensitivas para identificar los nervios dañados. Las lesiones compresivas pueden diagnosticarse mediante una resonancia nuclear magnética del área afecta (36). En el caso de sospechar lesiones óseas de la base del cráneo, la TAC con ventana ósea puede ser de mayor utilidad. Cuando la lesión es infiltrante, todos los estudios de imagen pueden ser normales y el diagnóstico se realiza por la clínica o mediante biopsia.

PLEXOPATÍA BRAQUIAL

La plexopatía braquial en pacientes con cáncer se debe habitualmente a metástasis en ganglios axilares o cervicales, en estructuras óseas locales como la clavícula, o a tumores pulmonares que se originan en la cisura superior (37). Los tumores que con más frecuencia afectan a este plexo son el de mama, pulmón y linfomas. El síntoma inicial suele ser en la mayor parte de los casos dolor en la región posterior del hombro que se irradia hacia la cara medial del brazo, codo y antebrazo, hasta llegar al cuarto y quinto dedos. La pérdida de fuerza suele comenzar en la mano y la de sensibilidad en el cuarto y quinto dedo. Tanto el déficit motor como la alteración de la sensibilidad pueden afectar a la totalidad del miembro superior. Ocasionalmente pueden palpase masas en la axila o en la región supraclavicular.

La presentación clínica inicial ayuda a distinguir entre la sintomatología de origen tumoral y la causada por una hernia discal cervical, la cual es más frecuente. En el caso de la hernia discal el dolor afecta a la cara lateral del brazo y a la cara dorsal del antebrazo y el déficit motor se produce en el tríceps y en la musculatu-

ra extensora. El diagnóstico diferencial debe incluir también la plexopatía por radioterapia, lesiones postquirúrgicas, plexopatías idiopáticas y traumatismos. Desde el punto de vista clínico, para realizar el diagnóstico diferencial entre la plexopatía por radioterapia y la provocada por metástasis, hay que tener en cuenta que el dolor predomina en la plexopatía por metástasis que además puede acompañarse de clínica vasomota y cambios tróficos en el miembro superior, y en la plexopatía post-radioterapia predominan las parestesias.

Tanto la resonancia nuclear magnética como la TAC nos ayudarán a demostrar la presencia de una masa a nivel de los plexos nerviosos en los casos de metástasis o bien un área de fibrosis en los casos de plexopatía secundaria al tratamiento radioterápico previo. En caso de no llegar a un diagnóstico con las pruebas anteriores, el empleo de la PET puede ser de gran utilidad.



Fig. 3. RNM de tórax en la que se aprecia un carcinoma del pulmón del sulcus superior que infiltra pared costal (por cortesía de la Dra. Ana Bustos, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid).

La radioterapia es el tratamiento de elección para la plexopatía braquial provocada por lesiones metastásicas en pacientes que no han recibido previamente tratamiento radioterápico en dicha área, mientras que la quimioterapia puede ser útil en pacientes previamente irradiados.

En tumores de la cisura superior (Pancoast) se debe intentar realizar tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia y posteriormente valorar la resección quirúrgica, ya que de esta manera se consigue una supervivencia superior que realizando tratamiento quirúrgico de inicio y posteriormente tratamiento adyuvante.

Cuando el cuadro clínico progresa y se instaura el dolor de tipo neuropático o dolor mantenido por hiperactividad del sistema nervioso simpático, las opciones terapéuticas son escasas debiéndose utilizar todos los fármacos analgésicos y coanalgésicos a nuestra disposición debidamente utilizados según las recomendaciones de la OMS, bloqueos paravertebrales repetidos con anestésicos locales o neurólíticos y por último maniobras neuroablativas quirúrgicas como la cordotomía abierta o percutánea, que pueden ofrecer liberación del dolor por periodos de hasta un año.

PLEXOPATÍA LUMBOSACRA

El plexo lumbosacro está formado por las raíces nerviosas de L2 a S5, y con frecuencia se encuentra afectado por metástasis óseas en el sacro o por masas de teji-

dos blandos en la cara anterior del mismo. El 80% de las plexopatías lumbosacras son debidas a tumores, sarcomas retroperitoneales y pélvicos, tumores genitourinarios y linfomas.

La extensión local de los tumores pélvicos y abdominales es la causa predominante de plexopatía lumbosacra, representando hasta un 75% de todas ellas, mientras que el 25% restante son debidas a metástasis. Es una de las complicaciones más incapacitantes debido al compromiso neurológico de los miembros inferiores y el dolor, que puede hacer que el paciente permanezca inmóvil con el riesgo que ello conlleva de infecciones, trombosis venosas y lesiones por la inmovilización.

Los síntomas típicos que se producen en la plexopatía lumbosacra son dolor, parestesias, incontinencia urinaria, debilidad e impotencia. El dolor suele ser de gran intensidad y la mitad de los pacientes desarrollarán síntomas sensoriales. La incontinencia de esfínteres se presenta en aproximadamente el 10% de los pacientes y se asocia con un tumor intrapélvico localmente avanzado. Inicialmente los pacientes suelen presentar una moderada debilidad en miembros inferiores con asimetría de los reflejos que posteriormente suele progresar hasta parálisis focal de un grupo muscular determinado.

En el diagnóstico diferencial se debe incluir la hernia discal, metástasis en la cola de caballo, plexopatía post-radioterapia, plexopatía lumbosacra diabética o idiopática, traumatismo quirúrgico, hematomas o abscesos. Los síntomas que diferencian la plexopatía por metástasis de la producida por un tratamiento radioterápico previo son similares a los de la plexopatía braquial. El diagnóstico se realizará igualmente mediante TAC o RNM y se solicitará la realización de una PET si con las pruebas anteriores no se llega al diagnóstico.

El tratamiento más comúnmente empleado es la radioterapia, empleándose diferentes esquemas de fraccionamiento y dosis. Al igual que en la plexopatía braquial, el tratamiento de esta plexopatía, tiene como objetivo el control de los síntomas de los tipos de dolor asociados y el manejo interdisciplinario de las complicaciones neurológicas asociadas.

DOLOR IATROGÉNICO

El dolor oncológico causado por los tratamientos puede estar originado por la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Es difícil determinar la incidencia real del dolor debido a los tratamientos de irradiación. Se estima que aproximadamente el 90% de los pacientes sometidos a radioterapia experimentan eritema cutáneo, pero sólo el 10-20% sufren radiodermatitis grado III-IV. Más del 90% de los pacientes diagnosticados de tumores de cabeza y cuello que reciben tratamientos combinados de radio y quimioterapia desarrollarán mucositis grado III-IV. Las repercusiones de la mucositis incluyen el dolor, la pérdida de peso que obligue a gastrostomía o colocación de SNG y la posible interrupción temporal o definitiva del tratamiento con el consiguiente perjuicio para el control tumoral (38,39).

Entre los factores determinantes de efectos secundarios del tratamiento radioterápico se encuentran:

- Volumen irradiado.
- Dosis total.
- Fraccionamiento.
- Energía y naturaleza de la radiación (fotones, electrones).
- Localización anatómica irradiada.
- Tratamientos previos o simultáneos (quimioterapia).

Una línea de investigación actualmente en curso es el intentar determinar previamente qué pacientes van a presentar una reacción de hipersensibilidad a la radioterapia y, por tanto, un efecto secundario anormalmente elevado. Para ello se están estudiando cambios polimórficos en genes relacionados con la reparación del ADN.

Existen una serie de síndromes clínicos dolorosos en pacientes en cuyo programa de tratamiento se incluye un tiempo de irradiación. Entre estos síndromes se encuentran dolores neuropáticos como la fibrosis de los plexos braquial y lumbar, así como la mielopatía rádica; otros cursan con dolor nociocectivo somático como el linfedema. Existen síndromes dolorosos tipo nociocectivo visceral-somático como la mucositis y la enterocolitis. Asimismo existen toxicidades tardías como la osteorradionecrosis, proctitis crónica y segundos tumores radioinducidos que pueden causar dolor (Tabla III).

Estudios clínicos con dosis única (radioterapia intraperitoneal, radiocirugía estereotáxica) y con braquiterapia intersticial (alta tasa/baja tasa de dosis) ha demostrado que el riesgo de secuela del tipo neuropatía rádica está relacionada con la dosis administrada y el volumen irradiado.

El objetivo fundamental de la terapia con radiaciones es el control local de la enfermedad. La incorporación de protocolos intensivos de tratamientos multidisciplinarios que incluyen cirugía radical, dosis altas de irradiación y/o quimioterapia (concomitantes, adyuvantes,...) han incrementado la probabilidad de toxicidad aguda y tardía. Los fraccionamientos alterados, del tipo hiperfraccionamiento y *boost* concomitantes, han mejorado las tasas de control local en ciertas patologías, si bien, a expensas de toxicidad severa. El protocolo RTOG 9410 (40) aleatorizó 611 pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico estadio II inoperable, III A y III B en tres esquemas de tratamiento: a) quimioterapia y radioterapia secuencial (60 Gy); b) quimioterapia y radioterapia concomitante (60 Gy); y c) quimioterapia y radioterapia hiperfraccionada concomitante (69,6 Gy). Los resultados indicaron que la supervivencia fue superior con el tratamiento concomitante y que la tasa de esofagitis grado 3-4 fue mayor en los esquemas concomitantes.

El dolor iatrogénico por irradiación es un dolor multifactorial en el que se implican el dolor producido por el tumor y sus metástasis, los tratamientos oncológicos y las patologías asociadas. Por tanto su tratamiento requiere medidas generales de soporte, tratamiento específico según la localización irradiada y tratamiento del dolor con anestésicos locales así como analgésicos

TABLA III

SÍNDROMES CLÍNICOS DOLOROSOS EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

<i>Síndrome</i>	<i>Clínica</i>
Fibrosis de plexo braquial	Parestesias distribución C5-C6 difusas en todo el brazo, acompañado de dolor difuso
Fibrosis de plexo lumbar	Parestesias y dolor difusos de toda la extremidad y periné
Mielopatía rádica	Disestesias dolorosas por debajo de la lesión. Ausencia de dolor al principio. Debilidad en extremidades
Linfedema/fibrosis	Dolor localizado + linfedema crónico
Mucositis	Dolor orofaríngeo al hablar y comer, con disfagia
Enterocolitis	Dolor cólico abdominal asociado a diarreas
Enteritis crónica	Dolor cólico abdominal, meteorismo, diarrea sanguinolenta, tenesmo, esteatorrea, pérdida de peso pese a ingesta calórica suficiente, náuseas y vómitos
Proctitis crónica	Secreción mucosa rectal, tenesmo, diarrea, dolor y sangrado rectal
Osteorradionecrosis	Dolor, hiperestesia, disestesia, mal olor y trismus.
Pericarditis aguda	Dolor pleurítico, roce pericárdico y elevación difusa ST
Gastritis	Epigastralgia y náuseas
Cistitis	Urgencia miccional, polaquiuria, aumento de la frecuencia urinaria, disuria y nicturia
Edema cerebral	Cefalea, mareo, náuseas, vómitos, visión borrosa, focalidad neurológica

según la escala de la OMS (41). La toxicidad grado I habitualmente es asintomática. Es conveniente utilizar los analgésicos desde las primeras manifestaciones del dolor. Un ejemplo lo constituye la irradiación del área de cabeza y cuello en el que el tratamiento analgésico es fundamental para evitar que el dolor interfiera con la nutrición del paciente. Iniciamos con fármacos del primer escalón con presentaciones que faciliten la deglución (p. ej. ibuprofeno en sobres); si no mejora pautamos fármacos del segundo escalón (p. ej. solución de tramadol). La mucositis del área de cabeza y cuello cursa con dolor tipo nociocectivo visceral-somático que

responde bien a opiáceos tipo fentanilo transdérmico (tercer escalón). La plexopatía braquial post-RT es un ejemplo de dolor neuropático. Este dolor es resistente a opiáceos. El tratamiento analgésico incluye coadyuvantes tipo antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) o anti-convulsivos (carbamazepina, gabapentina).

Existen escasas publicaciones sobre guías de práctica clínica específicas del manejo dolor iatrogénico post-irradiación. Recientemente *The Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/Internacional Society for Oral Oncology (ISOO)* han desarrollado la Guía de Práctica Clínica para la prevención y tratamiento de la mucositis gastrointestinal producida por los tratamientos oncológicos.

Contreras y cols. (42) presentan su experiencia en la utilización de fentanilo transdérmico en 106 pacientes que reciben tratamiento radioterápico con intención radical sobre cualquier localización tumoral (74% cabeza y cuello) con dolor asociado a la inflamación mucosa. En el 66% de los casos la mucositis es grado III. Se empleó el fentanilo tras el primer escalón (sin opioides menores) en el 64% de los casos. La intensidad media del dolor (escala EVA) al iniciar el tratamiento con fentanilo era 7,13 y con el tratamiento disminuyó a 3,5. Se empleó la dosis de 25 ug/h en el 92%. El 81% de los pacientes no interrumpe la radioterapia pese a que en el 55% de los casos es concomitante con quimioterapia.

En la actualidad se están ensayando nuevos agentes que favorecen la reparación celular en la mucositis. En un estudio fase III presentado en ASCO 2004, 2.084 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que recibieron al menos tres ciclos de un régimen de quimioterapia que incluye antraciclina, fueron tratadas con L-glutamina oral ("Saforis") o placebo. El tratamiento con glutamina redujo en un 22% la incidencia de mucositis moderada-severa en el primer ciclo de quimioterapia. Así mismo se sugiere que la reparación mucosa en el primer ciclo protege de la mucositis en los siguientes ciclos de quimioterapia.

En un artículo publicado recientemente por Spielberger (43) se analiza la actividad del factor de crecimiento queratinocítico recombinante ("Palifermin") vía endo-

venosa tras quimioterapia a altas dosis y radioterapia en 212 pacientes diagnosticados de tumores hematológicos. Esta pauta de tratamiento aporta una disminución de la mucositis oral grado III/IV respecto al grupo placebo (63-98%) así como en la duración de la mucositis (3-9 días) y el uso de analgésicos opioides con significación estadística (212-535 mg de morfina, $p < 0,001$). Acompañando a este artículo existe un editorial de Garfunkel en el que se señala que la mucositis producida por quimioirradiación no es únicamente un proceso epitelial, sino que incluye el daño microvascular resultante de la apoptosis de células endoteliales, el incremento de los niveles del factor de necrosis tumoral y la interleuquina 6, así como diferencias genéticas en la apoptosis de los tejidos.

Por lo tanto, antes de realizar cualquier tratamiento radioterápico con intención paliativa deberá tenerse en cuenta la dosis total, dosis por fracción, número de fracciones y volúmenes de tratamiento adecuados a una intención paliativa, sin perder de vista que los tratamientos utilizados pueden por sí mismos ser causantes de dolor (mucositis, dermatitis, cistitis, etc.). Pero por encima de todo debemos valorar la indicación del tratamiento y el beneficio contra el riesgo que tiene en estos pacientes con una esperanza de vida limitada. En oncología, en donde los éxitos terapéuticos no siempre son posibles, la importancia de la eficacia del tratamiento paliativo es primordial y debería siempre ser supervisado por un especialista experto en cuidados continuos.

La paliación es un área oncológica que necesita de la investigación clínica y aplicada para beneficio de estos pacientes que representan un porcentaje muy elevado de nuestros enfermos (44).

CORRESPONDENCIA:

M. G. Vázquez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ullrich R. Principles and practice of Radiation Oncology. Pain management. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins 2004; 89: 2412-25.
2. Foley K. Pain syndromes in patients with cancer. *Medical Clinics of North America* 1987; 71: 169-84.
3. Max MB, Payne R, Edwards WT, Sunshine A, Inturrisi CE. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 4th ed. Glenview IL: American Pain Society; 1999.
4. Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. *Madrid: Arán Ediciones* 2004; 3: 33-90.
5. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353 (9165): 1695-700.
6. Campos C, Carrulla J, Casas A, et al. Manual SEOM de Cuidados Continuos; 2004. p. 455-500.
7. Pérez Romasanta LA, Calvo Manuel FA. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. 2^a ed. Masson 2004; 16: 265-96.
8. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47: 233-40.
9. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893-9.
10. Daelen N, Edsmyr F. Bone mineral content of the femoral neck after irradiation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1974; 13 (2): 97-101.
11. Crone-Munzebrock W, Spielmann RP. Quantification of recalcification of irradiated vertebral body osteolyses by dual-energy computed tomography. *Eur J Radiol* 1987; (1): 1-8.
12. Goblirsch M, Mathews W, Lynch C, Alaei P, Gerbi BJ, Mantyh PW, et al. Radiation treatment decreases bone cancer pain osteo-

- olysis and tumor size. *Radiat Res* 2004; 161: 228-34.
13. Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, Salk-Johnson JL, Finke MP, Ramnaraine ML, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 1999; 19: 886-97
 14. Luger NM, Sabino MA, Schwei MJ, Mach DB, Pomonis JD, Keyser CP, et al. Efficacy of systemic morphine suggest a fundamental difference in the mechanisms that generate bone cancer vs inflammatory pain. *Pain* 2002; 99: 397-406.
 15. Glover D, Lipton A, Keller A, et al. Intravenous pamidronato disodium treatment of bone metastases in patient with breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 2949-25.
 16. Mudy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997; 80: 1546-56.
 17. Wu JSH, Wong R, Johnston M, et al. Meta-Analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605.
 18. Panes J, Mollá M, Casadevall DC, Salas A, Sans M, Conill C, et al. Tepoxalin inhibits inflammation and microvascular dysfunction induced by abdominal irradiation. *Alim Phar Ther* 2000; 14 (6): 841-50.
 19. Panés J, Anderson DC, Miyasaka M, Granger DN. Role of leucocyte-endothelial cell adhesion in radiation-induced microvascular dysfunction in rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 1761-9.
 20. Mollá M, Panés J, Cadevall M, Salas A, Conill C, Biete A, et al. Influence of dose rate on inflammatory damage and adhesión molecule expresión after abdominal irradiation in the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(4): 1011-8.
 21. Wu NZ, Ross BA, Gullledge C, Klitzman B, Dodge R, Dewhirst MW. Differences in leucocyte-endothelium interactions between normal and adenocarcinoma bearing tissues in response to radiation. *Br J Cancer* 1994; 69: 883-9.
 22. Pervan M, Pajonk F, Sun JR, Withers HR, McBride W. Molecular pathways that modify tumor radiation response. *Am J Clin Oncol* 2001; 24 (5): 481-5.
 23. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995; 63 (2): 137-9.
 24. Baker DG, Krochak RJ. The response of the microvasculature system to radiation: a review. *Cancer Invest* 1989; 7: 289-94.
 25. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47: 233-40.
 26. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the radiation therapy oncology group. *Cancer* 1982; 50: 893-9.
 27. Daelen N, Edsmyr F. Bone mineral content of the femoral neck after irradiation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1974; 13 (2): 97-101.
 28. Crone-Munzebrock W, Spieldmann RP. Quantification of recalcification of irradiated vertebral body osteolyses by dual-energy computed tomography. *Eur J Radiol* 1987; 7 (1): 1-8.
 29. Van den Hout WB, Van den Linden YM, Stenland E, et al. Single-versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 222-9.
 30. Frassica DA. General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. *Clin Orthop* 2003; 415: 158-64.
 31. Wenger M. Vertebroplasty for metastases. *Med Oncol* 2003; 20: 203-9.
 32. Biete A, Verger E. Abordaje integral del dolor en radioterapia. You&Us, S.A, 2004.
 33. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compresión. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 217-21.
 34. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643-48.
 35. Boerman RH, Maassen EM, Joosten J, et al. Trigeminal neuropathy secondary to perineural invasion of head and neck carcinomas. *Neurology* 1999; 53: 213-6.
 36. Taylor BV, Kimmel DW, Krecke KN, Cascino TL. Magnetic resonance imaging in cancer-related lumbosacral plexopathy. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72: 823-9.
 37. Kori SH. Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients. *Oncology* 1995; 9: 756-65.
 38. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 1995; 31 (5): 1141-64.
 39. Jansma J, Vissink A, Spijkervet F, Roodenburg J, Panders AK, Vermey A, Szabo BG, Gravenmade EJ. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 1992; 70 (8): 2171-80.
 40. Curran WJ. Phase III comparison of sequential versus concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): initial report of radiation therapy oncology group. RTOG 9410. *Proc Am Clin Oncol* 2000; 19: 484 (abstr 1891).
 41. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO expert committee [World Health Organization Technical Report Series, 804]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990.
 42. Contreras J, Medina JA, Villanueva A, et al. Fentanilo transdérmico como tratamiento de soporte del dolor en pacientes con mucositis de cualquier localización asociada a radioterapia de intención radical. V Congreso Nacional de FESEO. *Oncología* 2004; 6 (Supl. 1): 36-7.
 43. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Eng J Medicine* 2004; 351: 2590-8.
 44. de las Heras M. Radioterapia paliativa. Ensayos clínicos en radioterapia paliativa. You\$Us S.A. 2002; 21: 213-23.

Neurofisiología del dolor oncológico

M. SÁNCHEZ SOBRINO

Unidad de Cuidados Paliativos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los recientes avances en anatomía y neurofisiología del dolor, el papel fundamental de la neurona periférica y la médula espinal en la transmisión, integración y modulación del proceso doloroso; la compleja red neural en niveles supraespinales y las investigaciones en el campo de los receptores y sustancias que intervienen en la nocicepción, nos ayudan a entender mejor este proceso y buscar los tratamientos más adecuados para cada tipo de dolor. La expresión de nuevos péptidos y receptores, como el NK-1 en la hiperalgesia central inducida por morfina, y el reciente descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno, nos aporta unas expectativas terapéuticas cada vez más amplias, sobre todo en el dolor de difícil control como el neuropático. Las influencias que las experiencias previas y emociones ejercen sobre el dolor, refuerzan la idea, ampliamente defendida, de que el tratamiento del dolor debe ser multi e interdisciplinar, si queremos lograr un control real del mismo y el objetivo prioritario de los profesionales sanitarios.

PALABRAS CLAVE: Neurofisiología del dolor. Dolor oncológico. Nociceptores. Modulación del dolor.

INTRODUCCIÓN

El significado de la palabra dolor varía mucho en función de cada persona, de las circunstancias y la cultura. Para el enfermo significa preocupación y sufrimiento, mientras que para el médico es un síntoma de alerta que indica la existencia de una enfermedad (1). La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional de carácter desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial. Es siempre una sensación subjetiva y cada individuo lo vive de manera diferente en función de experiencias personales previas”. La experiencia dolorosa, como ya describió Sherrington en los años 40, tiene

ABSTRACT

The investigation of the anatomy and neurophysiology of the pain process, the importance of the peripheric neurone and spinal cord in the transmission, integration and modulation of pain, the complexity of the neural structure and the investigation about receptors and substances that are involved help us to better understanding and looking for new and more specific treatment for pain. the expression of new peptides and receptors, as NK-1 involved in the central hyperalgesia induced by morphine and the study of cannabinoid endogene system open a new horizon in the treatment of pain, specially the neuropathic one. It is known that previous experience and emotions modulate the intensity of the pain, which must be approached from a multidisciplinary perspective.

KEY WORDS: Neurophysiology of pain. Oncologic pain. Nociceptor. Modulation of pain.

dos componentes esenciales, uno discriminativo y otro afectivo. El componente discriminativo es la capacidad para identificar una lesión a nivel de los tejidos somáticos o viscerales, localizarla en tiempo y espacio y definir su intensidad y cualidades; pero es el componente afectivo el que describe la respuesta emocional, la conducta que cada individuo adopta ante el dolor (2) y por tanto, el que marca las diferencias interpersonales y el umbral doloroso de cada individuo (3). Estas dimensiones del dolor nos ayudan a entender mejor el proceso doloroso, así como el malestar y sufrimiento que genera en quien lo padece; por ello, y sobre cualquier otra definición, debemos recordar que dolor es “lo que refieren los pacientes cuando dicen que les duele”.

El dolor supone una amenaza que altera la calidad de vida los pacientes ya que afecta a su actividad física, estado de ánimo y relaciones familiares y sociales (4). Decía Aristóteles que el dolor trastorna y destruye la naturaleza de la persona que lo soporta. Es el síntoma más temido por los pacientes, genera un intenso sufrimiento en quien lo padece y en su entorno, es el síntoma más prevalente en los enfermos con cáncer pues aparece en todas las fases de la enfermedad, desde el 25-50% de todos los pacientes a lo largo de la enfermedad hasta el 70-90% en las fases avanzadas (4,5), conlleva un elevado coste económico y representa un grave problema sanitario y social. Por ello, su adecuado manejo y control debería ser el objetivo prioritario de los profesionales sanitarios (6). El dolor en el paciente oncológico puede ser debido a la infiltración de estructuras locales por el tumor, al tratamiento antineoplásico o a causas no tumorales, por lo que reconocer los síndromes dolorosos es esencial para su correcto manejo (7), y aunque es una realidad que con las medidas terapéuticas actuales y el adecuado tratamiento se puede conseguir un control del dolor aceptable para los pacientes, aún queda mucho por hacer. Es necesario seguir investigando y avanzando en los conocimientos sobre la anatomía, fisiología, farmacología y aspectos psicológicos de la percepción dolorosa; pero sobre todo, gracias a los recientes conocimientos adquiridos en el campo de los receptores y sustancias que intervienen en la génesis del dolor, el objetivo a medio plazo será identificar los mecanismos individuales que participan en la aparición del dolor en cada persona para poder realizar el tratamiento específico de los mismos (8).

SENSACIÓN DOLOROSA

Para entender y sistematizar los mecanismos y la transmisión de la sensación dolorosa hay que distinguir entre varios conceptos fundamentales: nocicepción, percepción y sufrimiento. La *nocicepción* es la capacidad del organismo para detectar un estímulo nocivo; la *percepción* es la capacidad para reconocer la sensación dolorosa y el *sufrimiento* es la conducta emocional de cada individuo ante el dolor. Basándonos en la localización de los receptores de estímulos se distinguen dos tipos de sensibilidad en el organismo: la general, que está relacionada con el dolor y se subdivide en sensibilidad superficial o esteroceptiva y profunda o propioceptiva; y la específica, que incluye la sensibilidad auditiva, visual, olfativa y gustativa pero sin relación con el dolor. La sensibilidad esteroceptiva es la que capta los estímulos de la superficie cutánea que comprende las modalidades táctil, térmica y dolorosa, siendo esta última la responsable de captar los estímulos nociceptivos. La sensibilidad propioceptiva capta los estímulos de los huesos, las articulaciones, los músculos y las fascias y la enteroceptica de las vísceras. Otra clasificación, que aunque más antigua continúa empleándose, distingue entre sensibilidad protopática o grosera y epicrítica o fina y discriminadora (2). Pero no sería posible distinguir entre los distintos tipos de sensibilidad si en nuestro organismo no existieran unos receptores específicos capaces de cap-

tar los estímulos que generan una respuesta, unas fibras nerviosas que la transmiten en forma de impulso nervioso hasta la médula espinal, y unas vías ascendentes que lo conducen hasta centros supraespinales y desde allí a la corteza cerebral donde es integrada y reconocida.

FIBRAS NERVIOSAS

En el proceso de formación y conducción del impulso nervioso interviene una célula, la neurona, cuya estructura conviene recordar. La neurona tiene dos tipos de prolongaciones responsables de la conducción de los impulsos; el axón, prolongación única que conduce la información de una zona a otra del sistema nervioso y las dendritas, prolongaciones cortas y ramificadas del cuerpo celular que aumentan el área neuronal que establece contacto con otras dendritas y axones de las neuronas vecinas, constituyendo la superficie física más importante por la que esta célula recibe señales aferentes. La mayoría de los axones se hallan en el interior de una vaina formada por células envoltantes muy especializadas; las células de Schwann en los nervios periféricos y los oligodendrocitos en el sistema nervioso central. Las células de Schwann están separadas unas de otras por un estrechamiento de la fibra nerviosa denominado nodo de Ranvier y contienen una sustancia lipídica, la mielina, de trascendental importancia en la velocidad de conducción del impulso nervioso, siendo mayor cuanto más gruesa es la capa de mielina, calculándose una velocidad de 6 m/s por micra de grosor. Dependiendo del grosor de la mielina existen varios tipos de fibras implicadas en la transmisión del dolor (9,10); las de tipo A mielínicas; las B mielínicas responsables de la transmisión de estímulos vegetativos. Estas se diferencian de las A por su menor diámetro y por no presentar un potencial negativo tras la estimulación; y las fibras de tipo C amielínicas, que se agrupan en haces rodeados de células envoltantes. Otra clasificación empleada frecuentemente es en cuatro grupos que engloban a todas las fibras, grupo IA, II, III y IV, cuyas características aparecen en la tabla I.

La génesis y conducción del impulso neuronal tiene carácter electroquímico, no pudiendo transferirse la actividad eléctrica de un nervio a otro directamente, sino por medio de sustancias químicas liberadas en el proceso de despolarización a nivel de la terminal del nervio activo. Estas sustancias como la acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, sustancia P, endoencefalinas (metencefalina y leucoencefalina) son los neurotransmisores que una vez liberados alcanzan el receptor, cuerpo neuronal o dendrita de la neurona a la que se realiza la transferencia, iniciándose la actividad en la siguiente neurona. La actividad electroquímica a nivel de la sinapsis, espacio limitado por las membranas de las fibras que lo constituyen, en el que se libera el neurotransmisor, depende de la naturaleza del neurotransmisor y de su efecto sobre el receptor, siendo diferente en las distintas partes del sistema nervioso. Existen dos tipos de sinapsis, la de tipo excitador (en la que el potencial de acción de un nervio genera una actividad

TABLA I
TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS Y SUS CARACTERÍSTICAS

Grupo	Tipo de fibra	Diámetro	Velocidad de conducción (m/sg)	Localización	Función
I A	A- α	13-22	70-120	Músculos	Motora
II	A- β	5-13	30-70	Tacto	Tacto y presión
	A- γ	3-8	15-40	Piel y músculos	Cinestesia y motora
III	A- δ	14	12-30	Numerosos tejidos (mecano- termociceptores)	Dolor y temperatura
IV	C	0,3-1,3	0,2-2,3	Numerosos tejidos Simpático postganglionar (mecano- termociceptores)	Dolor y temperatura
	B	1-3	3-15	Simpático preganglionar	Autonómica y dolor visceral

similar en el nervio vecino mediante la despolarización y la de tipo inhibidor (en la que el neurotransmisor provoca una hiperpolarización que genera resistencia a la formación de un nuevo potencial de acción). La inhibición de la actividad eléctrica puede producirse a nivel presináptico, a expensas de una tercera neurona cuyos impulsos despolarizan la región presináptica, provocando una reducción en los potenciales de acción que conlleva una disminución de neurotransmisor liberado (9).

RECEPTORES SENSORIALES

Existen cinco tipos de receptores sensoriales, termoreceptores, mecanoreceptores, quimiorreceptores, receptores electromagnéticos y nociceptores, siendo estos últimos los receptores específicos del dolor capaces de reconocer el daño tisular producido por un estímulo físico o químico. Cada tipo de receptor es sensible a un estímulo determinado (temperatura, luz, presión), por lo que no suelen responder a intensidades normales de los demás. Por ello, los nociceptores de la piel sólo se activan con el tacto o la presión si el estímulo es lo suficientemente intenso como para lesionar el tejido. Una característica individual de los receptores sensoriales es que, después de un tiempo, se adaptan total o parcialmente a los estímulos, de modo que ante la aplicación continua de un estímulo la respuesta, al principio intensa, va disminuyendo progresivamente hasta desaparecer. Esta adaptación puede ser escasa en algunos receptores, muy lenta en otros y no producirse hasta el reposo total en otros, por lo que mientras exista el estímulo continúan transmitiendo impulsos al cerebro. Es a esta última categoría a la que pertenecen los nociceptores (2).

NOCICEPTORES

Estos receptores son terminaciones nerviosas libres de fibras sensitivas capaces de sensibilizarse ante un estímulo nocivo, no teniendo estructura específica de

receptor (7). Se reconocen mecanonociceptores, nociceptores polimodales C, nociceptores musculares y articulares y nociceptores viscerales. Los mecanonociceptores están formados por fibras A-delta poco mielinizadas y, raramente, de amielínicas C. Las fibras A-delta de alto umbral, cuya capacidad de adaptación es lenta y responden a estímulos mecánicos cuando su intensidad es lesiva, conducen los impulsos relacionados con el denominado "dolor primero" o "dolor rápido". Se trata de un dolor agudo desencadenado por estímulos intensos sobre la piel como cortes, pinchazos, pellizcos o aplastamientos, que generan una respuesta motora del organismo en forma de retirada rápida (11). Estas terminaciones libres se encuentran en la piel, tejido adiposo, córnea, dientes, tendones, ligamentos, periostio, superficies articulares, paredes arteriales, excepto en los capilares y en las arterias del sistema venoso central, membranas mucosas y, en menor cantidad, en músculos y algunas vísceras (2,12). Los nociceptores C polimodales son fibras amielínicas cuya velocidad de conducción es más lenta que la de las fibras A-delta. Son activadas por todo tipo de estímulos, mecánicos, térmicos y químicos más frecuentemente. Presentan una respuesta adaptativa y de fatiga lenta frente a estímulos repetidos y su campo receptor es de pequeña dimensión, estimulándose al liberarse sustancias químicas capaces de activarlos, bradiquinina, prostaglandinas, etc, tras producirse la lesión celular. Estas fibras son las responsables de la conducción del "segundo dolor", "dolor lento" o más tardío, que se caracteriza por ser un dolor protopático de características poco precisas, grosero, como una sensación de picazón si la frecuencia de descarga de las fibras es baja, o urente, sordo o pulsátil si la frecuencia aumenta (13). Estas fibras son mucho más numerosas que las A-delta en una proporción de 3-4:1 y se encuentran en la piel, músculos, articulaciones y vísceras. En la piel también existen otros tipos de nociceptores A-delta y C sensibles al calor lesivo; nociceptores C sensibles a estímulos mecánicos intensos y no a otro tipo de estímulos (12) y subpoblaciones de nociceptores polimodales C sensibles a tem-

peraturas bajas que se relacionan con el dolor y la hiperalgesia al frío (11). Los nociceptores de los músculos se relacionan con fibras amielínicas C que responden a estímulos químicos, térmicos, presión intensa y a la contracción muscular asociada a la isquemia, y muy escasamente con fibras mielínicas A-delta que responderían a presiones muy intensas y a distensiones. El dolor originado en músculos, fascias y tendones es más difícil de localizar que el de la piel, siendo más difuso, sordo y continuado (12). En las articulaciones los nociceptores son fibras C y A-delta, algunas de las cuales responden a movimientos lesivos de la articulación, mientras otras lo hacen levemente a movimientos no lesivos. Sin embargo, cuando existe un proceso inflamatorio disminuye el umbral de excitación produciéndose sensibilización de la mayoría de los receptores, lo que provoca su activación incluso ante pequeños movimientos (14).

NOCICEPTORES VISCERALES

Aparentemente, la mayoría de las vísceras son insensibles al dolor, y a pesar de su destrucción por el tumor, en órganos sólidos como el pulmón, hígado y parénquima renal, sólo se produce dolor cuando la cápsula o estructuras adyacentes son invadidas por la neoplasia, no apareciendo ni al cortarlas ni tras una quemadura (15). Sin embargo, en las vísceras huecas, como el colon, aparece dolor incluso ante pequeños estímulos capaces de causar distensión de la pared, de modo que es la presión intraluminal y no el volumen del interior de la luz la causa del mismo, motivo por el que el tumor puede crecer asintomático, manifestándose tan sólo cuando ocupa toda la luz y distiende la pared o cuando, sin ocupar la luz, crece en una localización capaz de aumentar la presión intraluminal. Esto demuestra que las serosas de los órganos huecos son más sensibles a la presión que los órganos sólidos (16).

Aunque se conoce menos la naturaleza y el comportamiento de los nociceptores viscerales, la mayoría de ellos se asocian a nociceptores C y en menor medida a fibras A-delta, existiendo receptores de alto umbral que responden a estímulos mecánicos nocivos, identificados en el corazón, los pulmones, el tracto gastrointestinal, los uréteres y la vejiga urinaria; y los receptores de bajo umbral, respondedores a estímulos inocuos con descargas de baja frecuencia que se traducen en dolor (7).

NOCICEPTORES SILENTES

Durante mucho tiempo se consideró que el componente periférico de la neurona aferente primaria sólo tenía la función de activarse ante un estímulo nocivo y transmitir el impulso doloroso. Hoy sabemos que tiene un importante papel en la modulación e integración del dolor, un ejemplo de ello es la existencia de receptores silentes o durmientes (17). Se trata de fibras C que no responden a estímulos intensos mecánicos o térmicos pero sí a los químicos, activándose y sensibilizándose ante estímulos periféricos mantenidos cuando las condi-

ciones del medio cambian, como sucede en la inflamación, pero no en situaciones normales (12). Aproximadamente un tercio de los nociceptores existentes en las articulaciones son silentes, siendo activados por la hipoxia celular y los mediadores químicos (18).

TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información generada por un estímulo nociceptivo es transmitida al cerebro a través de los nervios periféricos, la vías medulares y el cerebro medio, terminando en el tálamo donde se distribuye hacia el cortex cerebral. La médula actúa como una vía de conducción rápida del dolor punzante o agudo, mientras que el tálamo lo hace para el dolor lento, difuso y persistente.

NERVIOS PERIFÉRICOS

El estímulo nociceptivo genera unos impulsos que se desplazan por las fibras mielínicas A y B y en mayor número por fibras amielínicas C. Estas fibras forman el componente sensitivo de los nervios periféricos mixtos que entran al ganglio raquídeo dorsal, donde se encuentran sus cuerpos neuronales, por las raíces posteriores de la médula espinal constituyendo las neuronas de primer orden. La mayoría de estas neuronas penetran a la médula por el asta posterior, habiendo un pequeño número de ellas que lo hacen por el asta anterior.

MÉDULA ESPINAL

Los cuerpos celulares de las vías aferentes primarias se localizan en el ganglio de la raíz dorsal de la médula, que da salida a axones que penetran en ella a través de la raíz posterior. Las fibras A-delta y C ascienden y descienden hasta tres niveles medulares antes de entrar en el asta posterior distribuyéndose en las láminas correspondientes. La sustancia gris medular presenta una citoarquitectura en la que se distinguen diez láminas, las láminas de Rexed, siendo las seis primeras las que componen el asta posterior. La lámina I, o zona marginal, está poblada por neuronas de Waldeyer, específicamente nociceptivas (NE), que se proyectan a niveles supra-medulares. La lámina II, o sustancia gelatinosa de Rolando, tiene una zona externa (IIa) a la que llegan neuronas nociceptivas o de alto umbral (NE o neuronas clase 3) y neuronas que reciben estímulos táctiles y nociceptivos, es decir, de rango dinámico amplio (RDA o neuronas clase 2), son de alto y bajo umbral o multi-receptoras. A la zona interna (IIb) llegan neuronas excitadas por estímulos táctiles, de bajo umbral (neuronas clase 1), no nociceptivas. La lámina II es la zona de la médula en la que hay mayor densidad de fibras C y A-delta y donde se concentra una gran cantidad de receptores y transmisores, por lo que se considera el primer lugar en el que se procesa la información nociceptiva (7). En esta lámina se localizan las neuronas inhibitorias de axón corto, las células "en isleta" y "en tallo"

descritas por Ramón y Cajal, que contienen metencefalinas (19). Las células en isleta son interneuronas típicas que no salen de la lámina II cuya actividad es esencialmente inhibitoria. Las láminas III, IV y V constituyen el núcleo propio descrito por Ramón y Cajal, estando la III poblada por neuronas táctiles, la IV por las mismas neuronas de bajo umbral y la V por neuronas RDA, y fibras gruesas A-beta que transmiten sensibilidad táctil no nociceptiva. La lámina VI constituye la base del asta posterior de la médula y alberga neuronas RDA y fibras A-beta. Las láminas más profundas de la médula contienen neuronas RDA que llevan información somática y visceral, nociva e inocua y están implicadas en las respuestas afectivas y emocionales del dolor (20).

Los neurotransmisores y neuromoduladores más habituales para las fibras C polimodales que terminan en las láminas I, II y algunas en la lámina V, son la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Para las A-delta, que llegan a la I, IIa, parte central de la V (19) y algunas a la X (21) es el ácido glutámico. La somatostatina es el neuropéptido para las fibras que transmiten estímulos táctiles y las encefalinas para las interneuronas de la lámina II (11).

Existen pequeñas neuronas que establecen conexiones entre las láminas del asta posterior de la médula capaces de modificar la información que asciende a centros supraespinales. Esto podría explicar la teoría de la "puerta de control de entrada" descrita por Melzack y Wall en 1965, basada en la existencia de mecanismos de control postsináptico activados al estimular mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, como es el caso de la disminución del dolor al frotar la zona dolorosa (19). Esta teoría, hoy superada, supuso un gran avance en la comprensión del proceso de transmisión del dolor y la trascendental importancia del asta posterior en la anatomía y fisiología del dolor, al tratarse de una estructura activa fundamental que integra y modula la información nociceptiva (22), constituyendo el primer centro de conexión dentro del sistema nervioso. Sus neuronas de segundo orden no sólo transmiten la información hacia centros superiores, sino que la transforman, la filtran, discriminan, integran y codifican. En ella se integran y elaboran respuestas reflejas vegetativas y somatomotoras, además de ser la estructura nerviosa sobre la que otros centros emiten sus axones para modular la penetración y posterior progresión de los impulsos nociceptivos, constituyendo el sustrato que se conoce como "control eferente de la sensibilidad dolorosa".

SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA Y CENTRAL

Los estímulos nocivos provocan dos tipos de fenómenos a nivel del componente periférico de la neurona aferente, la activación y la sensibilización. La activación genera la estimulación inmediata del receptor creándose un impulso que es transmitido por la fibra nerviosa hasta la médula; la sensibilización, fenómeno producido al disminuir el umbral de excitación del receptor haciendo que estímulos que no son dolorosos lleguen a serlo, suele aparecer en situaciones de isque-

mia, hipoxia e inflamación de los receptores de alto umbral y de receptores silentes existentes en las vísceras (15, 23). La sensibilización es la causa de la hiperalgesia primaria al perpetuarse la transmisión dolorosa.

El giro de estos nociceptores hacia la sensibilización tiene relación con:

—La activación de sistemas de segundo mensajero por la acción de numerosos mediadores químicos liberados en el tejido lesionado, potasio, ATP, prostaglandinas, sustancia P, CGRP (14), colecistoquinina, leucotrienos, serotonina, histamina, neurocininas (24,15) óxido nítrico, ácido araquidónico (25) y el aumento de la concentración de protones que tiene lugar en la inflamación, provocando la disminución del pH del medio, son dos de los factores inductores más importantes de la sensibilización y del dolor isquémico (26). El fenómeno en cascada, que tiene lugar en la inflamación provoca la excitación de fibras A-delta y C próximas al área lesionada. Esto conlleva actitudes antiálgicas como la inmovilización que tiene consecuencias sobre la vascularización, produciéndose vasoconstricción e isquemia que altera la regeneración nerviosa y mantiene los estímulos nocivos (27). La afinidad de los mediadores químicos por los receptores específicos de membrana provoca la activación de los canales iónicos de la membrana celular, sodio, potasio, despolarizándola y aumentando su permeabilidad; activando sistemas de mensajeros intracelulares que liberan neuropéptidos promotores de la inflamación neurogénica y alteración de las propiedades neuronales. Otros mediadores, como la bradiquinina, actúan sobre el receptor B2 que con la proteína G, produce la activación de la fosfolipasa C provocando la liberación intracelular de calcio y la activación de los canales de calcio y sodio. El calcio intracelular permite la liberación de sustancia P estimulando la producción de ácido araquidónico (26). Sustancias como el 5-HT están involucradas en la inducción de hiperalgesia por calor en el área inflamada, y de alodinia mecánica secundaria en áreas adyacentes por sensibilización de las neuronas aferentes primarias (28).

—La inhibición de la hiperpolarización que tiene lugar tras la génesis del impulso nociceptivo. La hiperpolarización limita la formación de nuevos potenciales de acción tras la excitación de la célula. Al estar disminuido o inhibido este fenómeno, continúan generándose potenciales que hacen que la neurona se excite repetidamente. Parece tratarse de otro mecanismo activado por las prostaglandinas, serotonina y bradiquinina (26).

—Mecanismo indirecto a través de sustancias que liberan otras células. Diversos agentes actúan sobre los leucocitos que liberan sustancias como 8R, 15SdiHETE; o los mastocitos que liberan histamina (25), capaces de generar cambios y sensibilizar a los nociceptores aferentes primarios (29).

Otro mediador de la hiperalgesia es el factor de crecimiento del nervio (NGF), objetivándose la reducción o inhibición de la misma cuando se administra antiNGF. Algunos estudios han relacionado la deprivación de NGF en humanos con la hipoalgesia que presentan algunos individuos (30).

Todos estos procesos tienen capacidad para alterar la

transcripción de genes y producir cambios bioquímicos en las neuronas sensitivas, así como la expresión de nuevas proteínas y receptores que afectan a las propiedades de los nociceptores (26).

Por otro lado, en axones desmielinizados de nervios cutáneos periféricos se ha demostrado la existencia de receptores de glutamato, y múltiples estudios demuestran que, tras la exposición al glutamato, una subpoblación de fibras A-delta y C, pero no las A-beta, son excitadas pudiendo sensibilizarse por estimulación térmica y no por mecánica. El efecto de sensibilización por el calor que ejerce el glutamato sobre las fibras, puede ocurrir independientemente del excitatorio de los nociceptores. Al aplicar glutamato sobre el campo receptor de fibras A-delta y C no se produce, en un principio, la activación de las mismas, pero poco tiempo después aparece una respuesta muy intensa al calor. Es un fenómeno similar al observado tras la administración de serotonina, prostaglandina e histamina a los nociceptores. Así mismo, se ha comprobado que la administración intratecal de glutamato, NMDA o prostaglandinas, produce una hiperalgesia que puede ser controlada o atenuada con la administración de morfina, aunque es un hecho que la activación de los receptores NMDA al aumentar la respuesta de las células disminuye la eficacia de los agonistas de receptores mu (31). También se han encontrado estos receptores en aferencias sinápticas postganglionares y en las células de Schwann, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que el glutamato ejerza una acción indirecta desde los receptores de las terminales periféricas, dificultando así la supresión del dolor (31). El glutamato liberado desde aferencias terminales primarias, macrófagos o el suero, no sólo excita a los nociceptores, sino que los sensibiliza por el calor, contribuyendo de este modo a la aparición de hiperalgesia asociada a la inflamación en neuronas aferentes primarias de la piel, en las vísceras y en las articulaciones, abriendo un importante campo en el tratamiento del dolor, ya que la administración de antagonistas de receptores de glutamato podrían ser eficaces analgésicos periféricos (32).

En la sensibilización central se produce un incremento de respuestas de las neuronas de segundo orden causada por cambios en los canales de membrana y, posiblemente, a la formación de circuitos anormales, como la aparición de fibras A-beta en la lámina II (20). Por otro lado, hay estudios que demuestran que el estímulo nocivo periférico es seguido de una rápida expresión de genes C-fos, en el asta posterior de la médula, codificadores de proteínas fos que controlan la expresión de genes codificadores de neuropéptidos, CGRP, sustancia P. Son algunos de los mecanismos que intervienen en la sensibilización central (33). Munglani y cols. sugieren que la expresión de fos no sólo es un indicador de la magnitud y duración de la lesión, sino también de la respuesta adaptativa del sistema nervioso al insulto nociceptivo (34). La descarga espontánea de nociceptores da lugar, por sí sola, a dolor continuo, pero además, las fibras C sueltan glutamato como neurotransmisor manteniendo la respuesta. La médula espinal, que recibe el impulso de los nociceptores C, expresa tres subtipos de

receptor glutaminérgico, NMDA (n-metil D-aspartato), AMP (ácido l-amino-3 hidroxil-5 metil soxasolapropiónico) y metabotrópico. El glutamato liberado por los nociceptores C actúa sobre los receptores NMDA provocando un cambio en la sensibilidad de la célula post-sináptica, de manera que responde con más intensidad a todos los estímulos: es lo que se conoce como plasticidad medular o sensibilización central. Esto da lugar a que incluso un estímulo normal sobre un tejido no lesionado genere una pequeña cantidad de dolor, pero estímulos mantenidos, como en el caso de un proceso inflamatorio o la lesión de un nervio, la respuesta sea más intensa y duradera (35). La activación de los receptores NMDA hace que, incluso fibras de bajo umbral como los mecanorreceptores que responden al tacto, sean excitadas y se produzca sensación dolorosa (36). Hay interesantes estudios que demuestran que tras estimular específicamente los nociceptores C con capsaicina, sustancia que provoca durante más de veinte minutos una sensación dolorosa quemante muy intensa, se produce posteriormente alodinia e hiperalgesia durante horas, que pueden ser revertidas bloqueando los receptores NMDA antagonistas como el dextrometorfano, ketamina, amantadina y memantina (37).

Los pacientes con tolerancia a opioides presentan sensibilización central del tipo hiperalgesia. Sabemos que los eventos intracelulares que median en la sensibilización central tienen relación directa con los que intervienen en la aparición de sensibilización de los receptores mu, y aunque estos mecanismos aún son desconocidos, parece estar claro que el glutamato interviene como mediador químico activando los receptores NMDA (35). King y cols. han demostrado la expresión de receptores NK-1 en las láminas superficiales y profundas de la médula, en ratas tratadas con morfina que presentan hiperalgesia mantenida. Se desconoce el papel exacto de este receptor, pero parece estar relacionado con la inducción de hiperalgesia, pues esta revierte al administrar antagonistas NK-1 (38).

DISFUNCIÓN SIMPÁTICA

Aunque no es fácil demostrar vínculos entre la sensibilización central y periférica y cambios en la función simpática, varios autores reconocen que existen relaciones entre la experiencia dolorosa y las alteraciones de esta función. El papel del sistema nervioso simpático y las neuronas noradrenérgicas postganglionares en los síndromes dolorosos regionales complejos, sigue siendo controvertido. Se han observado alteraciones de las respuestas reflejas somato-simpáticas en pacientes con desórdenes músculo-esqueléticos, aunque los mecanismos de producción de estos cambios es complejo y aún no bien conocidos. En condiciones de normalidad parece claro que no existe comunicación entre las neuronas aferentes y las neuronas simpáticas postganglionares, y que las neuronas aferentes no son sensibilizadas o excitadas por la actividad de eferentes simpáticas o por la liberación de noradrenalina; pero en condiciones patológicas, se ha demostrado experimentalmente que la

lesión de los nociceptores incrementa la sensibilidad alfa-adrenérgica. Parece evidente que la sensibilización periférica es esencial para que pueda aparecer sensibilidad adrenérgica. Por otro lado, se ha propuesto una forma de hiperalgesia indirecta, mediada por neuronas simpáticas postganglionares noradrenérgicas, en la que la noradrenalina actuaría estimulando la liberación de prostaglandinas induciendo la sensibilización del nociceptor (23).

VÍAS ASCENDENTES

Las vías ascendentes nociceptivas más conocidas son tres, el haz espinotalámico (HET), el haz espinoreticular (HER) y el haz espinomesencefálico (HEM); pero es el HET, constituido en un 20-25% por neuronas nociceptivas específicas (12), la vía de transmisión más importante. Las células de las láminas I y V, aunque también, algunas de las láminas VI a IX, cruzan la línea media por la comisura anterior, uno o dos segmentos por encima constituyendo el haz espinotalámico, al que en su trayecto ascendente se van incorporando fibras ordenadamente de los distintos niveles, de modo que las fibras del nivel sacrocóccigeo ocupan la porción más lateral y las del cervical la más medial. El HET en su parte lateral está formado mayoritariamente por neuronas sensitivas (NE) de la lámina I y la parte anterior por neuronas de amplio rango (RDA) de láminas más profundas (39). A nivel del tronco encefálico las fibras cefálicas son las más mediales, pero al llegar al mesencéfalo, el haz se coloca anteroposterior, de modo que las fibras cefálicas son las anteriores y las caudales las posteriores. Una parte de las fibras que constituyen el lemnisco medial llegan al tálamo. Cerca del tálamo, el haz espinotalámico se divide en dos, una parte llega a los núcleos talámicos específicos y la otra a estructuras más mediales. El haz espinoreticular tiene su origen en las fibras de las láminas profundas, principalmente de la VII y VIII, aunque algunas proceden de la I y la V, que ascienden ipsi o contralateralmente y acaban distribuyéndose en la sustancia reticular del tronco encefálico, sobre todo en la región bulboprotuberancial. El haz espinomesencefálico está formado principalmente por fibras de la lámina I y por algunas de las láminas profundas que ascienden homolateral o contralateralmente, llegando a la sustancia reticular del mesencéfalo y a la sustancia gris periacueductal. Los tres haces ascienden juntos por el cuadrante anterolateral, pero en el tronco encefálico el HER y el HEM se separan para llegar a la sustancia reticular (21).

Estas tres vías ascendentes se organizan, desde el punto de vista funcional, en dos sistemas de conducción, el neoespinotalámico (NET) constituido exclusivamente por la parte lateral del HET y el paleoespinotalámico (PET) constituido por la parte medial del espinotalámico, el espinoreticular y el espinomesencefálico. El NET con fibras de las láminas V y I, asciende hasta llegar al núcleo ventro-postero-lateral (VPL) del tálamo, donde se establece el recambio para realizar la transmisión tálamo-cortical, recibiendo predominantemente proyecciones ipsilaterales (40). La porción lateral

del núcleo VPL recibe aferencias del tronco y las extremidades, mientras la porción medial recibe las trigeminales (11). Este núcleo, a su vez, proyecta a las áreas SI y SII de la corteza cerebral somatosensorial (12). Es una vía de transmisión rápida y específica que conduce información de los aspectos discriminativos o epicríticos del dolor. El PET termina en la sustancia reticular, bulbo, protuberancia, mesencéfalo, sustancia gris periacueductal y núcleos talámicos mediales e intralaminares para proyectarse al hipotálamo y sistema límbico. Es una vía polisináptica, más difusa, indirecta y lenta, que transmite información referente a los aspectos protopáticos, afectivos motivacionales y vegetativos del dolor.

Hoy se admite la existencia de otras vías nociceptivas ascendentes. El haz espinocervical, cuyo origen son neuronas del asta posterior de la médula que ascienden homolateralmente por el cordón lateral hasta el núcleo cervical lateral, cruza la línea media llegando a los núcleos talámicos y desde allí a la corteza. El sistema ascendente propioespinal multisináptico (SAM), que en realidad no se trata de un haz, sino que está constituido por conexiones cortas entre las neuronas periependimarias de la lámina X, que a nivel del tronco continúan, sin solución de continuidad, con la sustancia reticular medial, llegando a los núcleos talámicos mediales e intralaminares. Otra vía ascendente es la formada por prolongaciones de neuronas del asta posterior, que ascienden por los cordones posteriores hasta llegar a los núcleos de recambio de las columnas dorsales; las fibras de la porción cervical recambian en el núcleo cuneatus, mientras que las de porciones más distales lo hacen en el núcleo gracillis (21).

VÍAS VISCERALES

La información víscero-sensorial es proyectada desde la periferia por fibras aferentes de nervios simpáticos y parasimpáticos. Las aferencias nociceptivas torácicas viajan por el esplácnico torácico antes de converger en los troncos simpáticos paravertebrales para penetrar en el asta posterior de la médula. Las del abdomen van por el plexo celíaco y el esplácnico torácico, hasta entrar a los troncos simpáticos y al asta posterior. La mayoría de las aferencias nociceptivas viscerales de la pelvis convergen en el esplácnico pélvico, el cual está constituido en su inicio por fibras eferentes parasimpáticas, yendo las demás a lo largo de los nervios esplácnicos simpáticos lumbares. Estas aferencias viscerales terminan en la lámina I y IV del asta posterior de la médula (15). El número de estas fibras es relativamente pequeño si tenemos en cuenta la superficie de algunos órganos; sin embargo, el número de neuronas del asta posterior que responde a la estimulación visceral se estima alrededor del 56- 75%, lo que sugiere una divergencia funcional de estas neuronas, no habiendo neuronas que respondan exclusivamente a aferencias viscerales. Esta convergencia víscero-somática ha sido demostrada tanto en el asta posterior como en los centros supraespinales y la convergencia víscero-visceral en neuronas de segundo orden, en las vísceras pélvicas colon/ recto, vejiga, cervix uterino y vagina.

ESTRUCTURAS SUPRAESPINALES

La vía nociceptiva en su trayecto ascendente puede ser sistematizada con relativa facilidad pero no sucede así a nivel supraespinal donde la complejidad es mayor. Todo el sistema nervioso participa en el proceso nociceptivo, generando complicados mecanismos de control de entrada de la nocicepción y respuestas neurohormonales. Melzack, en 1999, propuso la existencia de una red neural en el sistema nervioso, la neuromatriz, que integra la información nociceptiva y ayuda a entender el proceso doloroso. Su arquitectura sináptica no sólo es determinada genéticamente, también los estímulos sensoriales ejercen gran influencia en su desarrollo. Esta red incluye componentes sensoriales, límbicos y tálamo-corticales que intervienen en las dimensiones sensorio-discriminativas, afectivo-emocionales y cognitivo-evaluadoras de la experiencia dolorosa (41). La activación del sistema nervioso relacionada con la intensidad dolorosa, se produce bilateralmente en el cerebelo, núcleo putamen, tálamo, ínsula, corteza cingulada anterior y corteza SII; contralateralmente en la corteza SI y el área motora suplementaria e ipsilateralmente en el área ventral promotora (42).

TÁLAMO

El tálamo es la segunda estación de relevo de las vías ascendentes clásicas y recibe la mayoría de la información sensorial. La zona ventrobasal, que es la más relacionada con la nocicepción, se divide en dos áreas, el núcleo ventro-posterolateral (VPL) y en el núcleo ventral posteromedial (VPM). El grupo posterior de los núcleos talámicos, donde también se encuentran fibras del haz espinotalámico, de los núcleos de las columnas dorsales y del haz espinocervical, contiene neuronas de los tres tipos, proyecta hacia la corteza sensitivomotora y recibe un gran número de fibras corticofugales. Los cuatro núcleos mediales e intralaminares talámicos (el paracentral, centromediano, central lateral y parafascicular), son las zonas a las que proyectan el resto de las vías ascendentes nociceptivas, bien directamente o a través de la sustancia reticular. Estos núcleos reciben gran cantidad de aferencias desde la corteza, sobre todo de la frontal, y ellos envían sus proyecciones a toda la corteza, al sistema límbico y a los ganglios basales. Desde el tálamo, a través de las neuronas de tercer orden, una parte de los impulsos nociceptivos van hacia la corteza somatosensorial donde los componentes sensoriales del dolor se harán conscientes. Otra parte de ellos se distribuirá difusamente por la corteza asociativa, desde donde se forman circuitos con fibras corticofugales que van: 1) a los ganglios basales modulando las respuestas motoras, 2) hacia el sistema límbico donde está el sustrato de la afectividad y la memoria, 3) hacia el hipotálamo que regula las respuestas neuroendocrinas y autónomas relacionadas con el dolor.

CORTEZA SOMATOSENSORIAL

La implicación de la corteza cerebral en el proceso doloroso está absolutamente demostrada en la actualidad. Múltiples estudios han revelado que, junto a otras estructuras nerviosas, forma parte de la extensa red central asociada al proceso nociceptivo (39). Los aspectos en los que interviene la memoria, como la reproducción de un dolor experimentado con anterioridad asociado a un componente afectivo intenso, depende de la estimulación del tálamo somatosensorial (posteroinferior al núcleo ventro-caudal), aunque esto, según refirió Casey en 1997, sólo sucede en pacientes que han experimentado previamente ese dolor. Los aspectos emocional y atencional del dolor se relacionan con la activación de conexiones talamo-corticales que van desde los núcleos talámicos intralaminares, mediales y anterior, hasta neuronas de la región prefrontal, sobre todo a la superficie orbitaria y a la región insular (11).

Las áreas somato-sensoriales de la corteza, SI y SII, juegan un importante papel en el componente sensorio-discriminativo del dolor. Las neuronas del núcleo VPL del tálamo proyectan al área somatosensorial primaria (SI) (43), y aunque el proceso doloroso en SI parece menos organizado que el táctil (39), tiene una función específica en el reconocimiento de la intensidad y localización del dolor cutáneo en la superficie corporal, observándose una organización somatotópica a lo largo del surco central (44), pero no hay evidencia de que esta área intervenga en la intensidad del componente desagradable del dolor (45). También se ha observado que determinados factores cognitivos pueden alterar la percepción de la intensidad dolorosa modulando la actividad de SI, mostrando tendencia a intensificar el dolor. El área SII está localizada en el opérculo parietal, encima de la cisura de Silvio. Los estudios existentes sugieren, por las proyecciones del área a la ínsula y al lóbulo límbico temporal, que juega un importante papel en el componente de aprendizaje y memoria del dolor (39). Esta área está implicada en el reconocimiento de los objetos por el tacto, por lo que, por analogía, se deduce que una de sus funciones relacionadas con el dolor sería el reconocimiento de la naturaleza del estímulo nocivo. Esto se apoya en la observación de que pacientes con lesiones en el opérculo parietal muestran imposibilidad para reconocer objetos por el tacto y déficit en la percepción dolorosa (46). El acceso directo de la información nociceptiva desde el tálamo a SII, mantenido anatómicamente por conexiones talamo-corticales y la activación de la corteza somato-sensorial, sugiere una particular relevancia de esta área en el proceso nociceptivo, sobre todo en el reconocimiento, aprendizaje y memoria de los sucesos dolorosos. A diferencia de la activación secuencial de las áreas SI y SII que tiene lugar tras un estímulo inocuo táctil, tras uno doloroso se produce la activación de las dos áreas a la vez (39).

ÍNSULA

En la ínsula se distinguen dos partes: la posterior granular (relacionada con funciones visuales y somatosen-

soriales) y la anterior o agranular (relacionada con funciones olfatorias, gustativas y autonómicas viscerales, estando implicada en las reacciones autonómicas que acompañan al estímulo nocivo). Se han observado respuestas de esta área a estímulos nociceptivos, sobre todo los captados por neuronas de amplio campo receptor que responden parcialmente a la estimulación polimodal, provocada particularmente por estímulos nociceptivos viscerales (47). La ínsula anterior es la parte relacionada con la función nocicepción y procesa, predominantemente, información intrapersonal, mientras que la posterior procesa la información extrapersonal. Recibe aferencias de la porción posterior del núcleo ventromedial, que contiene neuronas termorreceptoras y nociceptivas exclusivamente, y de la lámina I del asta posterior de la médula. Esta vía espinotalámica termocéptica y nociceptiva parece ser la mediadora de la información enteroceptiva (información de las condiciones fisiológicas del cuerpo incluyendo específicamente temperatura y dolor). Esta estructura también recibe aferencias de SII realizando proyecciones a la amígdala y al hipocampo, e interviene en el proceso de aprendizaje y memoria del dolor. Esta estructura integra el impulso doloroso que le llega de SII y el tálamo con información contextual de otro tipo antes de enviarla a estructuras límbicas temporales (39).

CORTEX CINGULADO ANTERIOR

Citoarquitectónicamente, el cortex cingulado presenta dos partes distintas: la anterior de apariencia agranular y la posterior granular. La parte asociada al componente afectivo del dolor es el cortex cingulado anterior cuya activación se produce desde el núcleo medial del tálamo. Es un área implicada en la regulación de funciones autonómicas, selección e iniciación de la respuesta y la atención; aunque su activación en relación con el dolor no es sólo resultado de la atención (39). Es el área responsable de la codificación del componente desagradable del dolor (45) y se ha objetivado un elevado nivel de opioides rodeándola.

SISTEMA LÍMBICO

Cuando hablamos del sistema límbico nos estamos refiriendo a una serie de estructuras alrededor del cuerpo calloso y en posición marginal al neocortex. En él se describen dos circuitos, el medial, formado por el hipocampo que desencadena respuestas viscerales, y por los tubérculos mamilares, desde donde a través del haz mamilotalámico llega al núcleo talámico anterior y al cortex cingulado, desde este último regresa al hipocampo yendo a la sustancia reticular del tronco. El circuito basolateral comienza en los núcleos amigdalino-temporales que conectan con el núcleo dorso-mediano talámico, y de ahí llega a la corteza frontal orbitaria. A la amígdala llegan aferencias de la corteza temporal y orbitaria a través del fascículo uncinado. Este último circuito tiene relación directa con la emoción.

HIPOTÁLAMO

Esta pequeña estructura controla respuestas muy complejas. Aquí llegan proyecciones de los núcleos mediales talámicos y del sistema límbico con el que está en íntima conexión, de tal modo que algunos autores lo incluyen en el mismo.

SUSTANCIA RETICULAR

Está formada por un conjunto de neuronas de prolongaciones cortas que se extienden por el bulbo, el mesencéfalo y la protuberancia, tiene múltiples aferencias y eferencias y regula funciones motoras, autónomas y sensoriales. Integra aferencias nociceptivas y no nociceptivas, ascendentes y descendentes, y tiene un efecto inhibitorio de la transmisión nociceptiva a nivel de las astas posteriores. La sustancia gris periacueductal (SGPA) rodea el acueducto de Silvio en el mesencéfalo, es muy rica en receptores opioides y endorfinas (48), y su estimulación produce analgesia. Recibe aferencias de la corteza frontal, sistema límbico, hipotálamo, vías ascendentes nociceptivas y de la sustancia reticular caudal. Sus proyecciones principales son a la sustancia reticular bulboprotuberancial y a las astas dorsales de la médula. La sustancia reticular bulboprotuberancial contiene varios núcleos noradrenérgicos, el locus coeruleus y el subcoeruleus, relacionados con el control nociceptivo. En la zona rostral y ventromedial del bulbo están el núcleo del rafe magno, el magnocelular y el gigantocelular. Todos ellos reciben aferencias de la SGPA y proyectan hacia las astas posteriores de la médula. La estimulación eléctrica de estos núcleos produce analgesia constituyendo los haces inhibidores descendentes serotoninérgico y noradrenérgico.

CEREBELO

Dey y Ray en 1982, demostraron que la administración de morfina en la parte anterior del cerebelo en las ratas producía analgesia profunda. A pesar de esta evidencia, la influencia del cerebelo en la neurofisiología del dolor ha sido estudiada recientemente y a falta de evidencia clínica, los datos de laboratorio son concluyentes. Es un órgano muy regular caracterizado porque el pequeño espacio que ocupa está compartimentalizado al máximo y posee gran cantidad de conexiones. Las neuronas del cortex cerebeloso son de diversos tipos, granulares, estrelladas, en cesta, células de Golgi y de Purkinje. Las células más numerosas son las granulares, con axones amielínicos que ascienden desde la capa granular hasta la más superficial de la corteza, donde se bifurcan formando fibras paralelas glutaminérgicas de axón largo, que contactan con las dendritas de las células de Purkinje situadas perpendicularmente a ellas, provocando la estimulación de una hilera completa de ellas, dando lugar a un "rayo de excitación". La región en la que se produce este rayo contiene células glutaminérgicas estrelladas y en cesta, que tras activarse envían

proyecciones inhibitorias a las células de Purkinje vecinas, creando un campo circundante que inhibe al rayo excitatorio. A su vez las células de Golgy crean conexiones inhibitorias con las células granulares. La información periférica alcanza el cerebelo a través de fibras ascendentes, creando sinapsis entre estas fibras y las células de Purkinje. La excitación específica generada es una de las más poderosas del sistema nervioso. Las células de Purkinje son las decodificadoras finales de la información en el cortex cerebeloso (49).

Algunos autores proponen, que el impulso nociceptivo cutáneo puede ser transmitido a las neuronas del núcleo inferior de la oliva cerebelosa por la vía de la columna dorsal postsináptica (CDP) (50), que tiene su origen en las neuronas que rodean la lámina X de la médula espinal lumbosacra (Saab y cols. 2001). Esta vía transmite información nociceptiva visceral y su interrupción genera alivio del dolor visceral crónico. Además, existen neuronas que reciben información en la formación reticular de la médula y la proyectan directamente al vermis cerebelar. Recientemente se ha observado que células de Purkinje del vermis caudal responden a estímulos nocivos viscerales causados por distensión colorrectal, y en la tomografía por emisión de protones se ha objetivado un aumento del volumen sanguíneo en la zona y regiones más laterales durante la percepción de dolor provocado por la administración de capsaicina y alodinia. Almeida y cols. refieren que neuronas de núcleos profundos cerebelosos proyectan al núcleo reticular dorsal de la médula. Este núcleo facilita la transmisión de las señales nociceptivas por lo que podría suponerse incrementa la intensidad del reflejo nociceptivo por activación indirecta a través del núcleo fastigial. Por tanto, los datos de los que disponemos avalan la idea de que las células de Purkinje son las responsables de la codificación de la información nociceptiva, que es descodificada en el núcleo cerebeloso profundo, el tallo cerebral, la médula espinal y el cerebro. La CDP es la vía del dolor visceral y la estimulación cerebelar puede modular la actividad de sus neuronas, de hecho, la estimulación de neuronas en el núcleo fastigial puede alterar la respuesta de las neuronas del núcleo de la CDP al estímulo nociceptivo (49).

MODULACIÓN DEL DOLOR

La modulación del dolor depende de muchos factores, entre otros, de las redes neuronales por las que los componentes atencionales, emocionales y cognitivos activan sistemas de modulación descendente, influyendo sobre la actividad de las vías corticales y modificando la conducta del individuo (51). A nivel medular, algunas fibras aferentes A-delta contactan con las células en isleta, situadas en el límite de la lámina I y II inhibiendo postsinápticamente fibras C que contienen sustancia P y acetilcolina; del mismo modo que las células en tallo pueden inhibir neuronas de la sustancia gelatinosa que reciben aferencias C. Además, las interneuronas de axón corto pueden ser activadas por fibras serotoninérgicas que descienden, desde el núcleo magno del rafe bulbar, por el cordón posterolateral. Estos sistemas de control e inhibición nociceptiva existen también en

el núcleo descendente del trigémino. Las fibras A-beta, estimuladas por mecanorreceptores de bajo umbral, penetran directamente en los cordones posteriores dando lugar a colaterales segmentarios que se proyectan presinápticamente sobre terminaciones de aferencias C. Parece ser que esta es la base para el alivio del dolor a expensas de la estimulación neural transcutánea o de los cordones posteriores (19). Los sistemas opioides y el GABA inhiben la respuesta a nivel periférico, a menudo por hiperpolarización de la membrana (52), y a nivel medular y del tronco cerebral influyendo sobre el control descendente del dolor (53). El sistema cannabinoide endógeno, identificado recientemente, incluye moléculas lipídicas, enzimas y proteínas que se acoplan a los receptores CB1 en el sistema nervioso central y CB2 en el sistema inmune (54). El receptor CB1 se expresa ampliamente en múltiples regiones centrales y en el asta dorsal de la médula. Estudios realizados en ratas demuestran su eficacia en el control de la neuroplasticidad (55), siendo particularmente útil en el dolor neuropático, aunque los efectos psicotrópicos derivados de la activación de los CB1 centrales limita su uso (56).

VÍAS DESCENDENTES

Las vías descendentes implicadas en el control del dolor concluyen en las astas posteriores de la médula pero su origen es múltiple. La más conocida es el funículo dorso-lateral de la médula que vehiculiza fibras descendentes reticuloespinales de la sustancia reticular del tronco cerebral. Otra son vías directas que parten de la SGPA y llegan a las láminas I, IIa, V y X; las proyecciones serotoninérgicas que llegan a las láminas I, IIa y V y las noradrenérgicas que llegan a las láminas I, IIa, IV, V, VI y X. Otras proyecciones descendentes inhibitorias proceden de la corteza sensitivomotora a través de fibras corticoespinales y del haz extrapiramidal. Las primeras circulan por el haz piramidal y terminan en las láminas I-VII junto a las fibras motoras que acaban en las láminas VI-XI. La estimulación del tálamo y el hipotálamo puede inhibir la entrada de aferencias nociceptivas lo que pone de manifiesto la existencia de sistemas inhibitorios descendentes desde esas estructuras. La vía descendente desde el hipotálamo circula a través del funículo dorsolateral y finaliza en las láminas I y X. Por otro lado, la conducción ascendente del impulso doloroso a través del HET y la columna dorsal recibe influencias directas de las vías descendentes pudiendo ser ampliado o suprimido a lo largo de su recorrido (20).

DOLOR VISCERAL

A pesar de su trascendencia clínica, el dolor visceral es bastante menos conocido que el dolor somático, presentando unas características particulares que lo hacen, en ocasiones, difícil de definir y localizar.

Se trata de un dolor complejo, profundo, difuso, mal localizado, con manifestaciones vegetativas y, generalmente, referido a zonas alejadas del origen, en otras

estructuras somáticas, principalmente la piel, los músculos y las articulaciones; tal es el caso del dolor referido en el hombro, abdomen y espalda del carcinoma pancreático (7). Probablemente la causa de este dolor sea porque las vísceras presentan menor densidad de nociceptores, por la divergencia funcional de los impulsos viscerales en el asta posterior y centros supramedulares (convergencia viscerosomática), y por la convergencia víscero-visceral en la médula. Cada neurona del asta posterior recibe aferencias nociceptivas cutáneas, pero también puede recibir aferencias de nociceptores viscerales, por lo que el origen de la información se mezcla y se confunde. Todo esto explicaría, en parte, la complejidad del dolor visceral y el dolor referido asociado al mismo (57).

DOLOR NEUROPÁTICO

Tras la lesión de un nervio se produce una "sopa inflamatoria" que causa sensibilización periférica por lo menos por tres vías:

—Las sustancias químicas liberadas excitan a los receptores silentes.

—Se producen cambios fenotípicos en fibras nerviosas como las A-beta, que habitualmente transmiten impulsos táctiles pero pueden comenzar a expresar receptores de catecolaminas secretando sustancia P y glutamato. Esta parece ser la vía que vehiculiza el dolor lancinante y paroxístico característico de la neuralgia del trigémino (11).

—La excitabilidad de los nervios cambia la expresión de genes alterando los receptores NMDA (52). Además de los cambios que experimentan las fibras en sus características, si el axón es interrumpido por una lesión, al producirse la regeneración pueden aumentar los canales de sodio constituyendo un foco de hiperexcitabilidad, generándose descargas espontáneas ante cualquier tipo de estímulos (35), que afectan a los axones lesionados y a los que están en las proximidades. La lesión nerviosa induce el crecimiento de axones simpáticos alrededor de las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz posterior facilitando la aparición de dolor, reduce el control inhibitorio de las neuronas del asta posterior e induce la aparición de fibras A-beta en la lámina II de la raíz posterior, por lo que la información táctil de estas fibras puede ser interpretada como dolor. Según se deriva de investigaciones recientes, la red cortical involucrada en el proceso sensorio-discriminativo del dolor apenas interviene en el dolor neuropático (58).

DOLOR EN EL ANCIANO

Estudios recientes demuestran que el sistema nociceptivo de los ancianos presenta cambios en su estructura y función. Con la edad los nervios periféricos sufren cambios funcionales, estructurales y bioquímicos. Se ha objetivado una menor densidad de fibras amielínicas alrededor de los 60 años, tratándose, según parece, de una pérdida selectiva de fibras de rango entre 1,2 y 1,6 micras de diámetro, pero también hay una reducción de las fibras mielínicas más finas, que son las que transportan las sensaciones térmicas y dolorosas. Aunque esta pérdida afecta a

ambos tipos de fibras, es mayor para las fibras amielínicas, alrededor del 50% comparada con el 35% de las mielínicas en personas de más edad (entre los 65 y 75 años). Así mismo, el número de fibras sensoriales mielínicas y amielínicas con signos de daño, degeneración y una velocidad de conducción más lenta, se incrementa a medida que la edad avanza. Desde el punto de vista bioquímico, se ha detectado una marcada reducción de sustancia P en la piel y en los ganglios de las raíces posteriores a nivel torácico y lumbar, en el pulpejo de los dedos y en el epitelio nasal. Hay pérdida de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas en el asta posterior, más intensa en la lámina I que refleja los cambios que sufre el proceso nociceptivo en los ancianos, pero principalmente, la alteración de la función de las vías moduladoras descendentes. Varios estudios en ratas añosas, demuestran una mayor respuesta a la sustancia P y CGRP a nivel del asta posterior de la médula tras lesionarse un nervio sensorial o provocar estímulos nociceptivos. Pero no sólo se producen cambios anatómicos en las áreas involucradas en el proceso nociceptivo como el cortex prefrontal, el área somatosensorial del cortex, el hipocampo o el tálamo; también hay cambios químicos en muchos neurotransmisores que afectan a la síntesis, transporte, afinidad por el receptor. Hay reducción de las b-endorfinas y de la síntesis del GABA en el tálamo lateral, sin observarse cambios en claros en la cantidad de sustancia P. En el sistema límbico hay una disminución de la concentración y metabolismo de las catecolaminas, del GABA y de los receptores opioides, así como de la densidad de receptores de serotonina; mientras que la concentración de taquicinas, sustancia P y somatostatina parece no cambiar. A esto se asocia una disminución de los mecanismos analgésicos opioides y no opioides asociado a la edad.

Hay clara evidencia de que en los ancianos el umbral para el dolor está elevado, tienen menor tolerancia al mismo y presentan una recuperación de la hiperalgesia, tras producirse el estímulo nocivo, más lenta. Ante un estímulo doloroso un adulto joven, con un umbral normal para el dolor, reacciona con rapidez retirando la zona agredida; en el anciano, con un umbral alto para el dolor, no se produce la reacción de retirada hasta que el estímulo no ha alcanzado la intensidad suficiente para excitar a las fibras aferentes y transmitir el impulso a centros superiores. En esta situación lo habitual es que se produzca lesión tisular, lo que sumado a su mayor fragilidad y su menor capacidad de recuperación, supone un grave riesgo ante los agentes nocivos. Durante mucho tiempo los ancianos han sido marginados en la creencia de que no sufrían dolor intenso. Esta idea debe ser totalmente desterrada ya que hay pruebas evidentes de que las personas ancianas son especialmente vulnerables al dolor y a sus consecuencias negativas (59).

CORRESPONDENCIA:
Magdalena Sánchez Sobrino
Unidad de Cuidados Paliativos
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mmsanchez.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. González Barón M, Ordóñez Gallego A, Muñoz Sánchez JD. Dolor oncológico. Sentido del sufrimiento. En: El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica. Jaime Sanz Ortiz. Madrid: Ed. You & Us 2000; 2: 7-18.
2. Muriel Villoria C, Madrid Arias JL. Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. Teorías. En: Muriel Villoria C, Madrid Arias JL. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Madrid: ELA 1994; 2: 43-76.
3. Twycross RG. Alivio del dolor. En Cicely M. Saunders. Cuidados de la enfermedad maligna terminal. Barcelona: Salvat Editores 1980; 5: 89-131.
4. Guillén Porta, V. Introducción en dolor irruptivo. Documento de Consenso de la SEOM sobre el dolor irruptivo. Madrid; 2001.
5. Lesage P, Portenoy RK. Trends in cancer pain management. *Cancer Control J* 1999; 6 (2): 136-45.
6. Twycross R. Cancer pain classification. *Actha Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 141-5.
7. Regan JM, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control* 2000; 7 (2): 111-9.
8. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain* 1999; 82 (S1): S141-47.
9. Bond MR. Bases anatómicas del dolor. En: Dolor, naturaleza, análisis y tratamiento. Ed. Harofarma 1984; 1: 3-33.
10. Silbernagl S, Despopoulos A. Nervio y músculo. En: Atlas de Fisiología. Ed. Harofarma; 1982. p. 20-1.
11. Barraquer y Bordas I. Neurofisiología del dolor. *Rev Cancer* 2000; 14 (5): 165-77.
12. Flórez J, Reig E. El dolor: vías y mecanismos de transmisión y de control. En: Terapéutica farmacológica del dolor. Pamplona: Ed. EUNSA 1992; 1: 19-39.
13. Payne R. Anatomy, physiology and neuropharmacology of cancer pain. *M North America* 1987; 71: 153-67.
14. Weinstein J. Neurogenic and nonneurogenic pain and inflammatory mediators. *Orthopedic Clinics North America* 1991; 22 (2): 235-46.
15. Cervero F, Laird JMA. Visceral pain. *Lancet* 1999; 353: 2145-8.
16. Giamberardino MA, Vecchiet L. Pathophysiology of visceral pain. *Curr Rev Pain* 1996; 1: 23-33.
17. Carlton SM, Coggeshall RE. Nociceptive integration: does it have a peripheral component? *Pain Forum* 1988; 7: 71-8.
18. Smith RW, Papadopoulos E, Mani R, Cawley MID. Abnormal microvascular responses in lateral humeral epicondylitis. *Brithis J. Rheumatology* 1994; 33: 1166-8.
19. Pascual López A. Mecanismos fundamentales. Anatomía y fisiología de la nocicepción. Clasificación fisiopatológica del dolor. Dolor psicosocial. En: El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica. Jaime Sanz Ortiz. Madrid: Ed. You & Us 2000; 3: 19-31.
20. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 59: S2-7.
21. González Darder JM, Yáñez González AM, Camba Rodríguez MA. Anatomía y fisiología del dolor. Profilaxis del dolor. En: Medicina del dolor. Torres LM. Barcelona: Ed. Masson 1997; 6: 53-65.
22. Yaksh TL. Regulation of spinal nociceptive processing: where we went when we wandered onto the path marked by the gate. *Pain* 1999; 82 (S1): S149-S52.
23. Wrihgt A. Recent concepts in the neurophysiology pain. *Manual Therapy* 1999; 4: 186-202.
24. Twycross R. Basic science. En: Twycross R, editor. Pain relief in advanced cancer. Edimburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 31-54.
25. Regan JM, Peng P, Chan VWS. Neurophysiology of cancer pain: From the laboratory to the clinic. *Current Review of Pain* 1999; 3: 214-25.
26. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *British J Anaesthesia* 1995; 75: 125-31.
27. Schwarz J, Naff N. The management of neuropathic pain. *Neurosurgery Clinics North America* 2004; 15: 231-9.
28. Sasaki M, Obata H, Kawahara K, Saito S, Goto F. Peripheral 5-HT_{2A} receptor antagonism attenuates primary thermal hyperalgesia and secondary mechanical allodynia after thermal injury in rats. *Pain* 2006; 122 (1-2): 120-36.
29. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *J Neuroscience* 1993; 13: 2273-86.
30. Anand P, Rudge P, Mathias CJ, et al. A new autonomic and sensory neuropathy with loss of adrenergic sympathetic function and sensory neuropeptides. *Lancet* 1991; 337: 244-6.
31. Du J, Koltzanzburg M, Carlton S. Glutamated- induced excitation and sensitization of nociceptors in rat glabrous skin. *Pain* 2001; 89: 187-98.
32. Jackson DL, Graff CB, Richardson JD, Hargreaves KM. Glutamate participates in the peripheral modulation of thermal hyperalgesia in rats. *European J Pharmacology* 1995; 284: 321-5.
33. Munglani R, Fleming G, Hunt SP. Remembrance of time past: The significance of c- fos in pain. *British J Anaesthesia* 1996; 76 (1): 1-4.
34. Munglani R, Hunt SP. Molecular biology of pain. *British J Anaesthesia* 1995; 75 (2): 186-92.
35. Benett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain and Symptom Management* 2000; 19 (1): 52-6.
36. Gracely RH, Lynch S, Bennet GJ. Painful neuropathy: altered central processing, maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1992; 51: 175-94.
37. Liu M, Max MB, Robinovitz E, et al. The human capsaicin model of allodynia and hyperalgesia: sources of variability and methods for reduction. *J Pain Symptom Management* 1998; 16: 10-20.
38. King T, Gardell LR, Wan R, Vardanyan A, Ossipov MH, Malan TP, et al. Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2005; 116 (3): 276-88.
39. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clinical Neurophysiology* 2000; 17 (6): 592-603.
40. Kerr FWL. The ventral spinothalamic tract and other ascending systems of the ventral funiculus of the spinal cord. *J Comparative Neurology* 1975; 159: 335-55.
41. Melzack R. From de gate to the neuromatrix. *Pain* 1999; 82 (S1): S121-6.
42. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Madarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral distributed mechanism. *J Neurophysiology* 1999; 82 (4): 1934-43.
43. Resnais DR, Griesler GJ, Leonard RB, Willis WD. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Clin Neurophysiology* 1980; 43: 1594-614.
44. Anderson JLR, Lilja A, Hartvig P, Langström B, Gordh T, Handwerker H, et al. Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Experimental Brain Research* 1997; 117 (2): 192-9.
45. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 227: 968-71.
46. Greenspan ID, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylyvian cortex. *Pain* 1999; 81: 273-82.
47. Hanamori T, Kunitake T, Kato K, Kannan H. Responses of neurons in the Insular Cortex to gustatory, visceral and nociceptive stimuli in rats. *J. Neurophysiology* 1998; 79: 2535-45.
48. Fields HL. Neurophysiology of pain and modulation. *Am J Medicine* 1984; 10: 2-8.
49. Saab CY, Willis WD. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Research Review* 2003; 42: 85-95.
50. Ekerot CF, Garwicz M, Schouenborg J. The postsynaptic dorsal column pathway mediates cutaneous nociceptive informa-

- tion to cerebellar climbing fibres in the cat. *J Physiology* 1991; 441 (1): 275-84.
51. Dubner R, Ren K. Endogenous mechanism of sensory modulation. *Pain* 1999; 82 (1): S45-53.
 52. Baker K. Recente advances in the neurophysiology of chronic pain. *Emergency Medicine Australasia* 2005; 17: 65-72.
 53. Stamford JA. Descending control pain. *British J Anaesthesia* 1995; 45 (2): 217-27.
 54. Cravatt BF, Lichtman AH. The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *J Neurobiology* 2004; 61 (1): 149-60.
 55. Azad SC, Hugel V, Schops P, Hilf C, Bever A, Dodt HU, et al. Endogenous cannabinoid system. Effect on neuronal plasticity and pain memory. *Der Schmerz* 2005; 19 (6): 521-7.
 56. Moreno-Brea MR, Micó JA. ¿Tienen algún papel los cannabinoides en el tratamiento del dolor? *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 351-2.
 57. Porta J, Rodríguez D, Sala C. Dolor. En: *Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. Porta J, Batiste X, Tuca A. Madrid: Arán Ediciones 2005; 3: 33-89.
 58. Witting N, Kupers R, Svensson P, Jensen T. APET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 2006; 120: 145-54.
 59. Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clinical J Pain* 2004; 20 (4): 227-39.

Técnicas invasivas para el manejo del dolor oncológico

F. LÓPEZ TIMONEDA, L. SANTÉ SERNA

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

En aquellos pacientes con dolor de gran intensidad que, o bien no responden a los tratamientos farmacológicos estándar o estos le provocan importantes efectos secundarios, debe valorarse la posibilidad de realizar algunas de las técnicas invasivas.

Se describen las diversas técnicas invasivas, así como la aplicación de las mismas a cada caso, sin olvidar que tanto la experiencia de cada servicio en cada una de ellas, como las posibilidades económicas, van lógicamente a influir en la elección del método terapéutico. Dentro de estas técnicas, los implantes de sistemas de infusión de opiáceos (epidural o intratecal) es el método más utilizado para el control del dolor severo oncológico o enfermedad avanzada.

En la actualidad estas técnicas son consideradas el cuarto escalón de la "escalera analgésica de la OMS", como tratamiento coadyuvante analgésico y no como un tratamiento único, definitivo y desesperado de los enfermos con una enfermedad terminal.

Los objetivos perseguidos son: optimizar el alivio del dolor, evitar mayor sufrimiento (co-morbilidad), minimizar los efectos adversos de los analgésicos por vía oral, mejorar la funcionalidad física, psíquica y calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Dolor oncológico. Técnicas invasivas. Bloqueos nerviosos. Agentes neurolytícos.

INTRODUCCIÓN

El alivio del dolor oncológico es un objetivo prioritario de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde hace muchos años y en 1986 estableció un protocolo del tratamiento del dolor basado en la utilización de fármacos analgésicos de manera escalonada y denominado "Escalera Analgésica de la OMS", que consta de tres peldaños (a veces, cuatro) o escalones. Con la aplica-

SUMMARY

The possibilities of carrying out some of the invasive procedures for those patients suffering from very intensive pain, which either does not respond to standard pharmacological treatments or those which produce important secondary effects should be considered.

In this article the different invasive techniques are described, as well as their application in each case. It is necessary to remember that both the experience of each Service for every one of them and the economic possibilities will logically influence the choice of therapeutic method.

Within these techniques, the most frequently used procedure is the implantation of a pump for the intraspinal infusion of opioid analgesics in order to control severe cancer pain or advanced illnesses.

Today these techniques are considered the fourth step of the World Health Organization analgesic ladder, as analgesic "adjuvants" treatment and not as a unique, definitive and desperate treatment in patients with advance disease.

The objectives aimed at are: to optimize the relief of pain, to avoid greater suffering (co-morbidity), to minimise the adverse effects of orally administered analgesics, to improved physical and psychical functioning and the quality of life.

KEY WORDS: Cancer pain. Invasive procedures. Neurolytic agents. Nerve blocks.

ción de esta escalera analgésica, especialmente válida para el dolor oncológico, pero también para otros tipos de dolor, se puede controlar el dolor con medicación oral o transdérmica en un 80% de los casos, en tratamiento ambulatorio y hospitalario ocasionales, siendo el 20% restante dolor no controlado, susceptible de tratamiento con procedimientos invasivos, como tratamiento coadyuvante analgésico y no como un tratamiento único y definitivo (1,2).

Si bien la escalera analgésica sigue vigente, la introducción de analgésicos vía transdérmica, como el fentanilo y la buprenorfina, deja de ser una escalera analgésica exclusivamente para fármacos orales y la administración de fármacos analgésicos por otras vías (subcutánea, intravenosa, espinal), así como el empleo de otras técnicas invasivas son consideradas el cuarto escalón de la escalera analgésica de la OMS (3,4).

Las técnicas invasivas juegan un papel importante en el alivio de estos pacientes oncológicos con dolor severo (5). Los objetivos de estas técnicas son: optimizar el control del dolor, minimizar los efectos adversos de los analgésicos y disminuir la dosis, mejorar la funcionalidad física y psíquica, así como la calidad de vida (6-8). El abordaje del dolor será siempre multidisciplinar y multimodal, pudiéndose combinar el tratamiento farmacológico, el etiológico, las técnicas invasivas, métodos físicos y psicológicos. En realidad, la mayoría de los pacientes con dolor por cáncer pueden incluir los dos elementos del dolor neuropático (signos evocados por estímulos y síntomas independientes de estos) junto con dolor nociceptivo. Es necesario, para la elección de la mejor técnica, una evaluación inicial del paciente y su situación clínica, el conocimiento fisiopatológico del dolor oncológico, analizar el riesgo, beneficio, coste y fracaso de tales técnicas y las expectativas que crean estas en el paciente y la familia (9,10).

Las técnicas invasivas que generalmente se emplean son:

—Administración de fármacos por vía espinal (epidural e intratecal). Si bien, pueden incluirse también la vía parenteral (intravenosa y subcutánea).

—Bloqueos nerviosos: periféricos, sistema nervioso autónomo y centrales.

—Técnicas neuroquirúrgicas.

—Técnicas de estimulación (estimulación nerviosa transcutánea, neuroestimulación medular y cerebral).

—Vertebroplastia percutánea.

INFUSIÓN ESPINAL DE FÁRMACOS (EPIDURAL O INTRATECAL)

Desde el descubrimiento de los receptores opioides, es en el momento actual el método más utilizado de control del dolor severo debido al cáncer o enfermedad avanzada. Por interactuar a nivel espinal con los receptores opioides es la razón de que el efecto analgésico sea tan intenso y completo, proporcionando una analgesia más selectiva, más eficaz, con menores dosis y menos efectos secundarios. Se requieren realizar test de prueba (11).

Con la administración intratecal de opiáceos se consigue una distribución y concentración satisfactoria en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que es dosis dependiente. La acción analgésica se debe a la interacción con los receptores opioides, localizados tanto pre- como postsinápticamente en el asta posterior de la médula (láminas I y II de Rexed), produciendo interrupción de la vía ascendente que conduce el impulso nociceptivo hasta los centros superiores del SNC (12-17).

En pacientes con dolor oncológico severo, si no se logra una adecuada analgesia, la adicción de fármacos coadyu-

vantes (bupivacaína o clonidina) debería considerarse (18). Hay que tener presente que la dosis inicial pautaada puede ser adecuada durante un periodo largo de tiempo, pero a veces es necesario aumentarla y pudiera ser debido, bien al desarrollo de tolerancia que se manifiesta por el acortamiento en la duración del efecto o por una disminución en la intensidad del mismo (lo que obliga a aumentar la dosis), o bien a la progresión de la enfermedad.

La administración epidural comparada con la intradural presenta una farmacocinética más errática, existe difusión hacia la duramadre, depósito en la grasa epidural y absorción sistémica del opiáceo (reabsorción vascular) que puede producir efectos analgésicos y sedantes. Además, se piensa que la analgesia secundaria a la administración intratecal de morfina es más predecible, más intensa, requiere menos dosis y de mayor duración que la analgesia epidural.

Está indicada en aquellos pacientes con dolor crónico severo, en quienes los opiáceos por vía oral, transdérmica o sistémica y los fármacos coadyuvantes, no consiguen aliviar el dolor o estos causan efectos secundarios intolerables (19-21).

Las dosis equianalgésicas de morfina según la vía de administración quedan reflejadas en la siguiente tabla (Tabla I).

TABLA I

DOSIS EQUIANALGÉSICAS DE MORFINA SEGÚN LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración	Dosis morfina (mg)
Oral	300
Parenteral	100
Epidural	10
Intradural	1

SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

Sistema exteriorizado (catéter) (Fig. 1)

Permite la administración de fármacos a través de un catéter intratecal o epidural, tunelizado subcutáneo. Se uti-

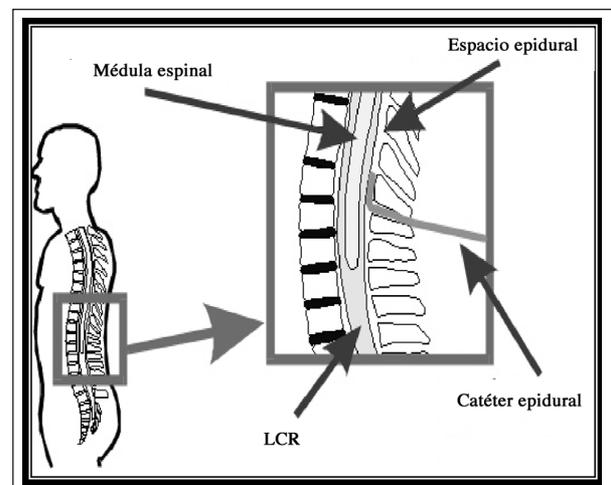


Fig. 1. Espacio epidural. Inserción de catéter epidural.

liza más la vía epidural que la intradural debido al mayor riesgo de infección de esta. Puede ser apropiado para intervalos cortos de tiempo (días o semanas). La ventaja es la de un sistema mínimamente invasivo y la desventaja la posibilidad de infección y salida del catéter. El catéter puede conectarse a una bomba externa programable con diferentes modalidades de infusión continua, controlada por el paciente o combinando estas modalidades (22).

Reservorio

Consiste en la colocación de un catéter intradural o epidural conectado a un reservorio implantado subcutáneamente. La administración de fármacos puede realizarse en bolos, puncionando la membrana del reservorio desde el exterior, o mediante bombas de perfusión externa.

Implante de sistema de infusión permanente (Fig. 2)

Proporciona al paciente mayor libertad de movimiento y menor riesgo de infección. Mayor coste y mayor dificultad técnica. Los sistemas disponibles en el mercado varían según el volumen, velocidad de perfusión y programación. Habitualmente, a los pacientes con dolor oncológico se les implanta bombas de flujo variable (programables por telemetría), ya que pueden necesitar dosis crecientes con relativa rapidez, como consecuencia de la progresión de la enfermedad, del desarrollo de tolerancia, o de ambos (23-25).

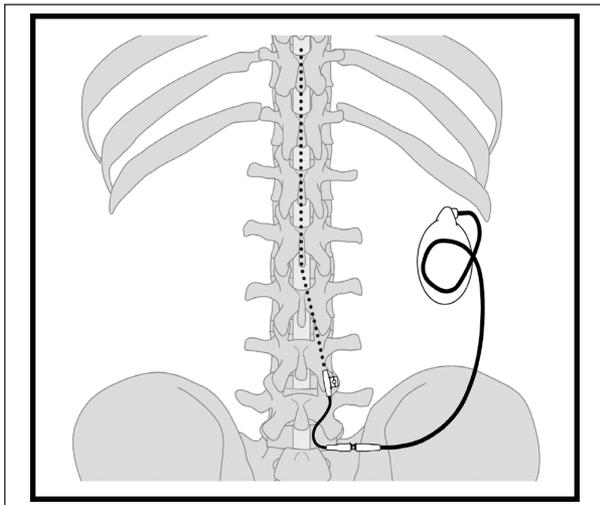


Fig. 2 Catéter intradural con bomba de infusión implantable.

Las indicaciones son en el dolor oncológico y no oncológico, sensible a opiáceos. Las complicaciones incluyen: infección, hematoma, desconexión, acodamiento o rotura del catéter, lesión en la médula espinal, lesión neurológica, salida del LCR y las complicaciones propias de la bomba.

BLOQUEOS ANALGÉSICOS

El objetivo es bloquear la interrupción nerviosa de una manera temporal o permanente, mediante anestésicos locales o agentes neurolíticos.

Se recurre a distintos procedimientos para conseguir el bloqueo de manera permanente de las vías nociceptivas utilizando termocoagulación (26), crioterapia y agentes neurolíticos (22,27).

TERMOCOAGULACIÓN

Se basa en la generación de calor que se produce al paso de una corriente eléctrica alterna en un tejido a través de un electrocatéter. El tamaño de la lesión viene determinado por la temperatura, configuración y tamaño del electrodo con el que se aplica, características de los tejidos adyacentes y la vascularización de la zona próxima al electrodo. La magnitud de este efecto de calentamiento se monitoriza desde un termistor en la punta del electrodo. La lesión es reversible por debajo de 45 °C y coagula las proteínas por encima de 60 °C. La lesión histológica que aparece tras la aplicación de la técnica es una quemadura del tejido en función de la temperatura alcanzada. Una vez establecida la lesión aparece la degeneración waleriana (28,29).

Teóricamente la termocoagulación por radiofrecuencia permitirá la neurolisis en el sistema nervioso simpático, raíces nerviosas, pares craneales o nervios periféricos, con técnicas de abordaje similar a las de la neurolisis química, teniendo en cuenta que el área lesionada probablemente sea menor.

Crioterapia

Utiliza temperaturas muy bajas (-70 °C) produciendo una lesión reversible del nervio o terminaciones nerviosas. La técnica puede realizarse percutáneamente o exponiendo al nervio con una pequeña incisión en la piel. El axón y la vaina de mielina se degenera como consecuencia de la congelación, sin embargo el tejido conectivo y sus elementos no se alteran, por lo que es posible una regeneración y recuperación de la función.

El bloqueo de nervios periféricos mediante crioterapia parece ser completamente reversible, por lo que puede ofrecer ventajas en algunas situaciones, como por ejemplo el bloqueo de nervios intercostales para el alivio del dolor postoracotomía.

AGENTES NEUROLÍTICOS

Existen diferentes agentes neurolíticos (alcohol, fenol, glicerol, sales de amonio, nitrato de plata, clorocresol, suero salino hipertónico), aunque los más utilizados son el alcohol y fenol (30).

—*Alcohol*: su efecto se prolonga durante 4 meses, produce desmielinización, lesión axonal, cambios inflamatorios en las meninges y degeneración walleriana. Se

usa para bloqueo subaracnoideo en dolor muy localizado, plexo celiaco, hipogástrico y bloqueo del ganglio de Gasser (26,31).

—*Fenol*: se usa diluido en agua, suero salino y en glicerina. La inyección perineural de fenol está menos asociada al efecto de “quemazón”, que la observada con el alcohol, ya que el fenol produce una respuesta bifásica, por un lado un efecto anestésico local con sensación subjetiva de hipoestesia y calor, que da paso a una denervación crónica con desmielinización segmentaria y walleriana. La remielinización se produce a las 8 semanas.

Los efectos de los bloqueos neurolíticos tienen una duración de 3-6 meses. Desafortunadamente la denervación puede desencadenar un nuevo dolor neuropático.

La práctica de las técnicas de bloqueo nervioso ha evolucionado espectacularmente debido a la utilización del intensificador de imagen y del estimulador de nervios.

Los bloqueos nerviosos pueden realizarse con fines diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

—*Bloqueo diagnóstico*: son útiles para conseguir información sobre la causa del dolor, identificar el origen anatómico del mismo y la vía nociceptiva, diferenciar entre el dolor local y el referido, y precisar la contribución del sistema nervioso simpático en el cuadro doloroso. Son de ayuda para realizar un diagnóstico diferencial en cuadros de sintomatología confusa.

—*Bloqueo pronóstico*: se realiza mediante inyección de un anestésico local antes de realizar un bloqueo neurolítico o una técnica neuroquirúrgica. Los bloqueos del plexo celiaco y simpático-lumbar poseen un alto valor pronóstico. Se facilita así la decisión del paciente y una mejor selección de los casos.

—*Bloqueo terapéutico*: se pueden realizar bloqueos temporales con anestésicos locales o prolongados con agentes neurolíticos; estos últimos están limitados principalmente para el tratamiento del dolor de origen oncológico en la fase avanzada. El objetivo es destruir la fibra nerviosa y producir así un bloqueo prolongado y permanente, al igual que el que se produciría con la sección quirúrgica (Tabla II).

TABLA II

ALGUNAS TÉCNICAS NEUROLÍTICAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Simpático lumbar	Alcohol 50%: 5-10 cc Fenol 10%: 5-10 cc
Plexo celiaco	Alcohol 50%: 50 cc
Epidural	Alcohol 30%: 3-10 cc Fenol 10%: 3-10 cc
Subaracnoideo	Alcohol 100%: 0,5-0,75 cc Fenol 4-5%: 0,5-0,75 cc
Hipofisectomía	Alcohol 100%: 1-2 cc

Según el nivel donde se realice el bloqueo, se puede clasificar en:

- Bloqueos nerviosos periféricos.
- Bloqueo del sistema nervioso autónomo.
- Bloqueo espinal: epidural o intradural.

BLOQUEO DE NERVIOS PERIFÉRICOS

Los bloqueos neurolíticos de los nervios periféricos suelen limitarse a las ramas del nervio trigémino, en el que la debilidad motora tiene consecuencias mínimas (30). Este tipo de bloqueo está siendo actualmente sustituido por termocoagulación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser.

El bloqueo de nervios intercostales proporciona anestesia sensorial de la pared abdominal en los dermatomas bloqueados; el bloqueo puede ser unilateral o bilateral. El alivio no es tan eficaz como son las infusiones epidurales y es necesario repetir con frecuencia estos bloqueos para mantener los beneficios. El bloqueo de los nervios sacros para el tratamiento del dolor pélvico y rectal como alternativa a los bloqueos espinales o epidural-caudal (31).

*BLOQUEOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**Bloqueo del ganglio estrellado*

El ganglio estrellado se origina de la unión del ganglio cervical inferior y el primer ganglio torácico. En él confluye la información simpática de cara, cuello, parte superior del tórax y extremidad superior homolateral, situado sobre la cara anterior de la apófisis transversa de C₇ y T₁. El bloqueo se realiza con el paciente en decúbito supino, en ligera hiperextensión de la columna cervical, con una aguja de fino calibre por vía anterior paratraqueal, perpendicular a la piel, hasta contactar con la apófisis transversa de C₆-C₇, se retira la aguja unos milímetros y previa aspiración se inyecta el agente anestésico elegido.

Está indicado siempre que exista dolor de características simpáticas (dolor neuropático quemante con alodinia) o cuando exista dolor isquémico. En general, se debe plantear en casos de neuralgia postherpética, plexopatía braquial, neuritis post-radioterapia, isquemia arterial, tumores de cara y cuello, dolor postmastectomía (32-34).

Es importante distinguir entre los efectos secundarios desagradables debido al síndrome de Horner de las complicaciones. La más frecuente es la ronquera y sensación de cuerpo extraño por bloqueo del nervio laríngeo recurrente; otras complicaciones son hematoma cervical, bloqueo del nervio frénico, neumotórax, inyección intradural e intravascular.

Bloqueo del plexo celiaco

El dolor severo, ocasionado por neoplasias de la parte superior de la cavidad abdominal (especialmente ca. páncreas y gástrico), es aliviado por el bloqueo del plexo celiaco con alcohol.

El plexo celiaco, donde confluyen las fibras eferentes simpáticas y parasimpáticas, inervan las vísceras y zona abdominal superior. Las fibras simpáticas eferentes llegan al plexo celiaco a través de los nervios esplácnicos mayor y menor, que derivan de los componentes preganglionares de los nervios D₅-D₁₁; contiene los ganglios celiacos más una rica red nerviosa que se intercomunican, siendo su localización a nivel de D₁₂-L₁ en el tejido areolar periaórtico, con amplias variaciones anatómicas individuales. El tronco celiaco (arteria celiaca) ha demostrado ser el punto de referencia más fiable para indicar la posición de estos ganglios, estando a una distancia media de 0,6 cm en el lado derecho y 0,4 cm en el lado izquierdo, por debajo del tronco celiaco (35).

Su abordaje puede ser por vía anterior o posterior, pudiendo ser este por vía retrocrurol, transcrurol y transaórtico. El más frecuente es el abordaje posterior con el paciente en decúbito prono, bajo control radioscópico o TC (35,36). Se utilizan dos agujas largas (12-15 cm) que se introducen a unos 8 cm por fuera de la línea media, a nivel del borde inferior de la doceava costilla. Las agujas se introducen bilateralmente para un bloqueo completo, con un ángulo de 45° a la piel y directamente medial y ligeramente cefálica hacia el proceso espinoso de T₁₂, de forma que pase por delante de la parte superior del cuerpo L1, requiriendo habitualmente una profundidad de aproximadamente 10 cm. Se inyectan 25 ml de alcohol al 50% a través de cada aguja y debe ir precedido de un anestésico para evitar el dolor o bien sedar al paciente (31,33,34,38-40).

Las complicaciones más frecuentes son la hipermotilidad gastrointestinal (diarrea) debido al predominio del bloqueo simpático sobre el parasimpático, hipotensión por bloqueo simpático y dolor local en la zona de inyección. La diarrea se presenta en más del 60% de los pacientes, limitada a 1-3 días. La hipotensión suele ser temporal 1-2 días y aparece en el 30-60% de los casos. Otras complicaciones son poco frecuentes, tales como neumotórax, inyección intradural o intravascular, lesiones neurológicas periféricas o centrales con paraplejía debida a la isquemia de Adamkiewicz (37).

Bloqueo simpático lumbar

El bloqueo simpático lumbar con una solución neurolítica de fenol (simpatectomía química) está indicado en el dolor por insuficiencia vascular de los miembros inferiores, síndrome regional complejo, neuralgia post-herpética y neuropatía periférica.

Las complicaciones son: dolor de espalda, hematoma, inyección subaracnoidea o intravascular, lesión renal o ureteral y neuralgia del gónito-femoral.

La simpatectomía puede ser cerrada (química o por radiofrecuencia) o bien abierta (quirúrgica) (33).

Bloqueo del plexo hipogástrico superior

Es una estructura nerviosa retroperitoneal bilateral situada a nivel del tercio inferior de la quinta vértebra

lumbar y tercio superior de la primera sacra. Se forma por la unión de la cadena simpática-lumbar y el plexo aórtico. Contiene así mismo fibras parasimpáticas originadas en las raíces dorsales de S₂ a S₄ (41). Inerva diversas estructuras intrapélvicas (colon descendente, recto, vagina, vejiga, próstata, uretra, testículos y vesículas seminales).

Para realizar el bloqueo, el paciente se coloca en decúbito prono. El punto de punción se sitúa a 5-7 cm bilateral de la línea media del interespacio L₄-L₅, la aguja se introduce con ayuda radiológica hasta la porción antero-lateral del cuerpo vertebral de L₅.

Esta técnica está indicada en dolor secundario a tumores ginecológicos, del tracto urinario o colorrectales, en pacientes previamente colostomizados y con ureostomía, en los que las medidas analgésicas conservadoras no han sido eficaces (42-44).

Las posibles complicaciones son hematoma retroperitoneal, inyección intradural o epidural, perforación de vejiga, inyección intravascular, punción renal, disfunción sexual o incontinencia fecal y/o urinaria.

Bloqueo del ganglio de Walter

Se trata de un ganglio impar donde finaliza la cadena simpática paravertebral, situado a nivel de la unión sacrocoxígea. La técnica consiste en llegar a la zona anterior de dicha unión, mediante la utilización de agujas anguladas unos 25-30 grados, con ayuda de fluoroscopia.

Las complicaciones a evitar son: necrosis local, perforación del recto y la inyección periósea de la solución (34,41).

Se utiliza dosis tests con anestésico local y en bloqueos neurolíticos fenol al 10% (6 ml).

Está indicado en dolor de estructuras perineales y pélvicas.

BLOQUEO SUBARACNOIDEO

Técnica que permite un bloqueo sensorial sin bloqueo motor concomitante. Se realiza mediante la inyección intratecal de alcohol absoluto (hipobaro) o de fenol (hiperbaro). Puesto que es una técnica que puede acarrear secuelas graves, los criterios de selección han de ser extremadamente cuidadosos. El paciente debe ser informado de las posibilidades y riesgos de la neurolisis, debiendo aceptar previamente el tratamiento (consentimiento informado). Las indicaciones de la neurolisis incluyen: expectativa de vida corta (< 6 meses), dolor que responde a los anestésicos locales por vía espinal, fracaso de los opiáceos por vía oral u otras vías para producir alivio del dolor, dolor severo y localizado en pocos dermatomas, pérdida de la función motora o con trastornos esfinterianos como consecuencia de la progresión de la enfermedad.

En la actualidad tiene unas indicaciones muy restringidas, reservadas para el dolor perineal por invasión tumoral de neoplasias de colon, recto o secundario a amputación abdominoperineal.

La técnica consiste básicamente en una punción intradural, con el paciente colocado sobre el lado doloroso, en una mesa basculante. Una aguja espinal de calibre 22G se introduce con el bisel apuntando en sentido caudal, nada más atravesar la duramadre, y en ese momento, se rota al paciente 45° hacia atrás, de tal forma que las raíces dorsales están en la máxima pendiente y se inyecta la solución de fenol en mínimas cantidades hasta un máximo total de 1 ml, interrogando al paciente sobre la presencia de sensaciones de calor o parestesias (33,34).

Si utilizamos alcohol, la posición del paciente será de 45° anterior con el lado doloroso más alto. Los resultados son considerados buenos en aproximadamente en el 60% de los casos (44). Se presentan complicaciones en el 30% de los pacientes. Estas dependen del nivel en el cual se ha realizado el bloqueo, pueden aparecer parestesias (1-25%), disfunción rectal o urinaria (1-10%), neuritis (0,3-34%). La mayoría de las complicaciones son transitorias, desapareciendo el 50% en la primera semana y persistiendo el 18% a los cuatro meses.

TÉCNICAS NEUROQUIRÚRGICAS

Para seleccionar el paciente tributario de alguna técnica neuroquirúrgica en el tratamiento del dolor oncológico, es necesario conocer la localización exacta del dolor, la actual y la previsible, así como la expectativa de vida. Debe valorarse cuidadosamente el estado general del paciente para predecir si puede tolerar una intervención abierta bajo anestesia general o en cambio se debe recurrir a técnicas percutáneas o esterotáxicas. Así mismo, nos debemos preguntar por la morbilidad de las técnicas neuroquirúrgicas y si existen otras alternativas de tratamiento.

De las múltiples técnicas neuroquirúrgicas existentes en la actualidad, las que se practican más habitualmente para el tratamiento del dolor neoplásico son:

RIZOTOMÍA DE NERVIOS CRANEALES

Como trigémino o glossofaríngeo. Están indicadas en casos selectivos de afectación única de estos nervios y tras la realización de un bloqueo de prueba o diagnóstico con anestésicos locales.

TÉCNICAS DE LESIÓN EN LA ZONA DE ENTRADA DE LA RAÍZ DORSAL (LZERD)

Consiste en hacer una lesión selectiva de la raíz posterior, a través de una laminectomía, a la altura de la raíz deseada o mediante radiofrecuencia, microcirugía o láser en la zona de entrada de las raíces dorsales de la médula (el haz de Lissauer y las láminas I-V del asta posterior) que contienen las neuronas sensitivas portadoras de los estímulos nociceptivos de la periferia al cerebro por el tracto espinotalámico.

Indicado en pacientes con avulsión del plexo braquial, en pacientes con dolor parapléjico, dolor neuropático local y dolor por plexopatía postradiación (45-49).

CORDOTOMÍA

En 1911, Spiller y Martin practican este procedimiento en el hombre, permaneciendo su uso aún en vigor. Consiste esencialmente en la sección del haz espinotalámico, previa laminectomía y apertura de la duramadre, identificando el ligamento dentado como referencia y seccionando por delante de él 4-5 mm en profundidad. Con esta técnica se consigue una analgesia contralateral a partir de dos dermatomas por debajo de la sección efectuada.

Las complicaciones más frecuentes son alteraciones del control esfinteriano, posibilidad de lesión de la vía piramidal o trastornos respiratorios cuando se hacen en segmento cervical alto. Si la técnica ha de hacerse bilateralmente, habrá que dejar 1-2 meses entre una y otra lesión para disminuir los riesgos de alteraciones esfinterianas.

Rosomoff, en 1965 (50), introdujo la técnica percutánea a nivel C₁-C₂, que puede hacerse también con el generador de lesiones por radiofrecuencia.

MIELOTOMÍA

La técnica consiste en practicar, previa laminectomía, una incisión casi completa del surco mediano posterior, seccionando de esa manera el haz espinotalámico en su decusación. Requiere hacerse 3-4 metámeras por encima del nivel doloroso. Presenta la misma morbilidad esfinteriana que la cordotomía.

HIPOFISECTOMÍA

Consiste en la destrucción de la hipófisis mediante abordaje transesfenoidal con aspiración de la glándula y alcohol o colocando un isótopo radioactivo.

Indicada en el tratamiento del dolor de origen oncológico, fundamentalmente el causado por tumores hormonodependientes y en el dolor mal localizado, que no sea posible tratar mediante otros métodos analgésicos.

Las complicaciones más frecuentes son cefalea, fistula de líquido cefalorraquídeo, rinorrea, ptosis palpebral, diabetes insípida, hemianopsia y meningitis.

TÉCNICAS DE NEUROESTIMULACIÓN

La electroterapia utilizada desde mediados del siglo XIX, no fue hasta la introducción de la teoría de la compuerta propuesta por Melzack y Wall en 1965, cuando el interés por la estimulación nerviosa se generalizó (51-53).

ESTIMULACIÓN NERVIOSA TRANSCUTÁNEA (TENS)

Un pequeño estimulador alimentado por una pila, se emplea para aplicar estímulos eléctricos a la piel, a través de unos electrodos flexibles. Existe la posibilidad de modificar la amplitud de la onda, el voltaje y la frecuencia, lo que permite distintas modalidades de estimulación.

El estímulo se aplica con una intensidad agradable para el paciente, con los electrodos colocados sobre el área dolorosa o al lado de esta, o bien sobre los nervios que inervan la zona. Los efectos adversos son mínimos y normalmente se refieren a reacciones alérgicas a los electrodos, gelatina o esparadrapo, aunque excepcionalmente puede producir quemaduras eléctricas.

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DE LOS CORDONES POSTERIORES DE LA MÉDULA

Según la teoría de la compuerta, la estimulación de fibras nerviosas gruesas ($A\beta$) podría bloquear la información nociceptiva que llevan las fibras aferentes $A\delta$ y C al tálamo y corteza, quedando abolido el dolor a este nivel. De acuerdo con este mecanismo la estimulación de los cordones posteriores de la médula podría ser eficaz en suprimir, tanto el dolor agudo como el crónico de naturaleza nociceptiva. Pero esto resulta paradójico, porque la estimulación de los cordones posteriores es preferentemente eficaz en los distintos tipos de dolor neuropático. Trabajos experimentales y en humanos proponen los siguientes mecanismos de acción: la activación antidrómica de las neuronas del asta dorsal de la médula provoca un aumento de la liberación del ácido gamma-amino-butírico (GABA) de las interneuronas (neurotransmisor inhibitorio que se encuentra de forma preferente en las células isleta del asta posterior y participa en la modulación del impulso sensorial en la médula), dando lugar a una disminución de aminoácidos excitatorios aspartato y glutamato, liberados en el asta posterior; activación de las vías inhibitorias descendentes del dolor con la liberación de serotonina, norepinefrina y adenosina (puede jugar un papel similar al GABA) y no sólo efectos inhibitorios a nivel local o segmentario en la médula (54-58).

La estimulación de los cordones posteriores no alivia el dolor nociceptivo agudo, sin embargo en el dolor isquémico de las extremidades, el cual es principalmente nociceptivo, el alivio de la isquemia tisular parece ser el efecto principal.

La técnica consiste en la estimulación de los cordones posteriores mediante electrodos permanentes, colocados en el espacio epidural, a nivel dorsal medio y, obviamente, en la cara posterior, mediante punción con aguja de Tuohy o practicándose una pequeña laminectomía (53).

A continuación se realizan test de estimulación con el fin de conocer la respuesta al estímulo. El paciente deberá notar una sensación parestésica en el área estimulada que debe coincidir con la zona de dolor. Si no es exactamente correcta se modificará la situación de los electrodos o el orden de estímulos. Cuando se consigue una buena respuesta, se conectará definitivamente el sistema a la antena subcutánea abdominal que será activada ya por el propio paciente.

Requiere una selección muy cuidadosa de los pacientes, realizando una evaluación psicológica y debe ser este método elegido cuando no exista otra alternativa terapéutica en pacientes con dolor neuropático.

Indicaciones: dolor neuropático, síndrome postlaminectomía, enfermedad vascular periférica, síndrome regional complejo tipo I y II y ángor pectoris.

La estimulación cerebral se produce mediante electrodos implantados esterotáxicamente en núcleos mediales del tálamo, brazo posterior de la cápsula interna y sustancia gris periacueductal. Esta técnica requiere gran experiencia y su uso no es frecuente, salvo en servicios muy especializados.

VERTEBROPLASTIA PERCUTÁNEA (Fig. 3)

Técnica utilizada para el tratamiento de lesiones del cuerpo vertebral que producen dolor o riesgo de aplastamiento.

Está indicada en lesiones osteolíticas metastásicas que afectan a los cuerpos vertebrales, los plasmocitomas vertebrales, mielomas múltiples, hemangiomas y las fracturas/aplastamientos por osteoporosis (60). Para realizar esta técnica no debe existir compromiso medular y debe estar preservado como mínimo un tercio de la altura del cuerpo vertebral. Las únicas contraindicaciones son la alteración grave de la coagulación, la infección local y vértebra plana con pérdida de más del 90% de su altura.

El procedimiento se realiza bajo anestesia general o sedación monitorizada, y requiere para verificar la correcta posición de la aguja ayuda de fluoroscopia o TC (63). La complicación más grave deriva de la fuga del cemento fuera de los márgenes del cuerpo vertebral, tanto de forma directa como a través de los plexos venosos (61,62,64,65).

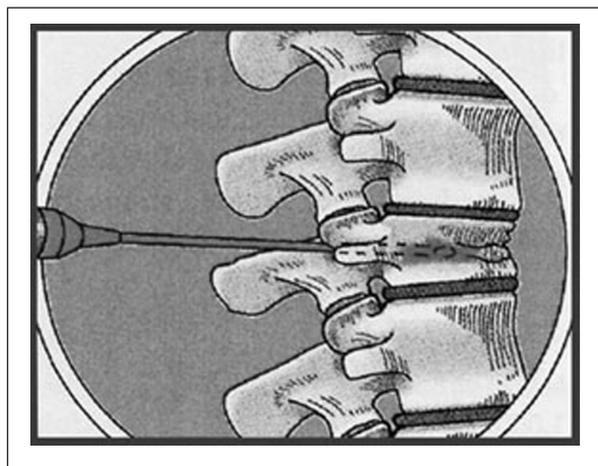


Fig. 3. Aplastamiento vertebral. Vertebroplastia.

CONCLUSIÓN

La técnica a elegir dependerá de la topografía del dolor y de la expectativa de vida del paciente, siempre dentro de dos conceptos básicos: que el dolor esté producido por un exceso de nocicepción o, por el contrario,

por desaferentación. En el dolor originado por exceso de nocicepción, es decir, compresión o distensión de órganos, raíces o troncos nerviosos está indicada cualquier técnica que interrumpa la vía dolorosa (bloqueo, rizotomía o cordotomía); por el contrario, en dolores por desaferentación, o que implica desmielinización, como el dolor postirradiación del ca. mama, la elección debe hacerse hacia la neuroestimulación.

CORRESPONDENCIA:

Francisco López Timoneda
Cátedra y Servicio de Anestesiología.
Reanimación y Clínica del Dolor
Hospital Clínico San Carlos
C/ Dr. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Lordon SP. Interventional approach to cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6: 202-6.
2. Sloan PA. The evolving role of interventional pain management in oncology. *J Support Oncol* 2004; 2: 500-3.
3. World Health Organisation. *Cancer Pain Relief*. Geneva: WHO, 1986.
4. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain. The fourth step in the world health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000; 7: 149-56.
5. De León Casasola OD. Interventional practices for cancer pain management: when are they indicated? *Cancer Invest* 2004; 22: 630-42.
6. Lerma MJ. Invasive analgesia techniques for advanced cancer pain. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 127-36.
7. Kim PS. Interventional cancer pain therapies. *Semin Oncol* 2005; 32: 194-9.
8. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695-700.
9. Elkersh MD, Simopoulos TT, Bajwa ZH. Fundamentals of interventional pain medicine. *Neurologist* 2005; 11: 285-93.
10. López Timoneda F. Fármacos no analgésicos en el tratamiento del dolor oncológico. *Rev Cáncer (Madrid)* 2000; 14: 178-83.
11. Rowtingson JC. Management of malignant pain syndromes. *Anesth Analg* 1999; 79: 356-61.
12. Wong JK, Gauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-50.
13. Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, Frieshs G. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *J Support Oncol* 2005; 3: 411-2.
14. Yash TL. Spinal opiate anesthesia. Characteristics oral principles of action. *Pain* 1981; 11: 293-346.
15. Basbaum AL. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 59-67.
16. Wallace M, Yaksh TL. Long-term spinal analgesic delivery: a review of the preclinical and clinical literatura. *Reg. Anesth Pain Med*. 2000; 25: 117-57.
17. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 516-20.
18. Hassenbousch SJ, Portenoy RK, Cousins M, et al. Polyanalgesic Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery-report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 540-63.
19. Gallager RM. Epidural and intrathecal cancer pain management: prescriptive care for quality of life. *Pain Med* 2004; 5: 239-47.
20. Krannes ES. Intratecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 36-46.
21. Mercadante S, Arcori E, Ferrera P, Vilbri P. Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesic as for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 485-91.
22. Vicenta Fatela L. Técnicas invasivas en el tratamiento del dolor neoplásico. *Rev Cancer* 2000; 14: 208-17.
23. Hassenbusch SJ, Paice JA, Patt RB, Bedder MD, Bell GK. Clinical realities and economic considerations: economics of intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14 (Supl. 3): 536-48.
24. Coombs DW, Saunders RL, Taylor MS et al. Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. *Lancet* 1981; 2: 425-6.
25. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opiodes. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
26. Carames MD, Manero T, Calvo Bernarcho. Técnicas ablativas en dolor por cáncer: neurolisis química y radiofrecuencia. *Rev Esp Dolor* 2005; 6: 148-55.
27. Peng PW, Castano ED. Survey of chronic pain practice by anesthesiologists in Canada. *Can J Anaesth* 2005; 52: 383-9.
28. Path JW, Meeman Z, Wood BJ. Radiofrequency ablation for cancer-associated pain. *J Pain* 2002; 3: 471-3.
29. Raj PP, Thomas J, Heavner, et al. The development of a technique for radiofrequency lesioning splanchnic nerves. *Curr Rev Pain* 1999; 3: 377-89.
30. Neira F, Ortega JL, Carrasco MS. Bloqueos neurolíticos: farmacología y neurolisis de los pares craneales. *Rev Soc Esp Dolor* 1996; 3: 191-20.
31. Amigo P, Mazuryk ME, Watanabe S, Bruera E. Recent onset of abdominal pain in a patient with advanced breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 77-80.
32. Rosenberg M, Phero JE. Regional anaesthesia and invasive techniques to manage head and neck pain. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 1201-19.
33. Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
34. Aguilar JL, Montero A, Samper D. Anestesia locorregional y bloqueos neurolíticos del sistema nervioso autónomo. En: *Tratamiento del dolor*. Barcelona: Ed: MCR; 1995.
35. Buy JN, Moss AA, Singler RC. CT Guided celiac plexus and splanchnic. Nerve neurolysis. *J. Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 315-9.
36. Akinci D, Akhan O. Celiac ganglia block. *Eur J Radiol* 2005; 55: 355-61.
37. Van Dangen RT, Crol BJ. Paraplegic following celiac plexus block. *Anesthesiology* 1991; 46: 862-73.
38. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus blockade for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 290-5.
39. Staats PS, Hekmant H, Sauter P, Lillemoe K. The effects of alcohol celiac plexus block, pain and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double blind randomized, placebo-controlled study. *Pain Med* 2001; 2: 28-34.

40. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexos block on pain relief, quality of life and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1092-9.
41. Patt R, Plancarte R. Superior hypogastric plexus and ganglio impar. In: Hahn M, McQuillan P, Sheplock G, editors. *Regional Anesthesia an atlas of anatomy and technique*. San Luis: Mosby; 1996. p. 193-201.
42. Plancarte R, Velázquez-Suárez R, Mille E. Neurolisis ganglionar para el tratamiento del dolor abdominopélvico. *Rev Soc Esp Dolor* 2003; 10: 303-14.
43. Harrison P. Update on pain management for advanced genitourinary cancer. *J Urol* 2001; 165: 1849-57.
44. De Oliveira R, Dos Reis MP, Prado WD. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block: on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004; 110: 400-8.
45. Cullinane CD, Chu DZ, Mamelak DN. Current surgical options in the control of cancer pain. *Cancer Pract* 2002; 10 (Supl. 1): S21-S26.
46. Cullinane CD. Current surgical options in the control of cancer pain. *Cancer Practice* 2002; S21-S26.
47. Friedman AH, Bullitt E. Dorsal entry zone lesions in the treatment of pain following brachial plexos avulsion, spinal cord injury and herpes zoster. *Appl Neurophysiol* 1988; 51: 164-9.
48. Nashold BS, Ost Dahl RH. Dorsal root entry zone lesions for pain relief. *J Neurosurg* 1979; 51: 59-69.
49. Thomas DG, Jones SJ. Dorsal root entry zone lesions (Nashold's procedure) in brachial plexos avulsin. *Neurosurg* 1984; 15: 966-8.
50. Rosomoff HL, Carrol F, Brown J, et al. Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy: technique. *J Neurosurg* 1965; 23: 639-44.
51. Gildenberg PL. History of electrical neuromodulation for chronic pain. *Pain Med* 2006; 7 (Supl. 1): S7-S13.
52. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965; 150: 971-978.
53. Allegri M. Prospective study of the success and efficacy of spinal cord stimulatín. *Minerva Anestesiol* 2004; 70: 117-24.
54. Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Neuromodulation* 1999; 2: 150-64.
55. North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery* 1993; 32: 384-95.
56. Yakhnitsa V, Linderoth B, Meyerson BA. Modulation of dorsal horn neuronal activity by spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy: the role of the dorsal funicles. *Neurophysiology* 1998; 30: 424-7.
57. Saadé NE, Baliki SF, El-Khouury C, et al. The role of dorsal columns in neuropathic behaviour: evidence for plasticity and no-specificity. *Neuroscience* 2002; 115: 403-13.
58. Cui JG, O'Connor WT, Ungerstea V, Meyerson BA, Linderoth B. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory aminoacids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 1997; 73: 87-95.
59. Yu W, Maru F, Edner F, et al. Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris: a retrospective analysis of efficacy and cost-benefit. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 31-7.
60. Phillips FM. Minimally invasive treatments of osteoporotic vertebral compression fractres. *Spine* 2003; 28: 545-53.
61. Nakano M, Hurano N, Matsuura K, et al. Percutaneous transpedicular vertebroplasty with calcium phosphate cement in the treatment of osteoporotic vertebral compression and burst fractures. *J Neurosurg* 2002; 97: 287-93.
62. Cotten A, Dewatre F, Cortes B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma effects of the percentage of the lesion filling and the leakage of methylmethacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996; 200: 525-30.
63. Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, McCann RM. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000; 25: 923-8.
64. Padovani B, Kasriel O, Brunner P, et al. Pulmonary embolism caused by acrylic cement: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 375-7.
65. Lee BJ, Lee SR, Yoo TY. Paraplegia as a complication of percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: a case report. *Spine* 2002; 27: E419-422.