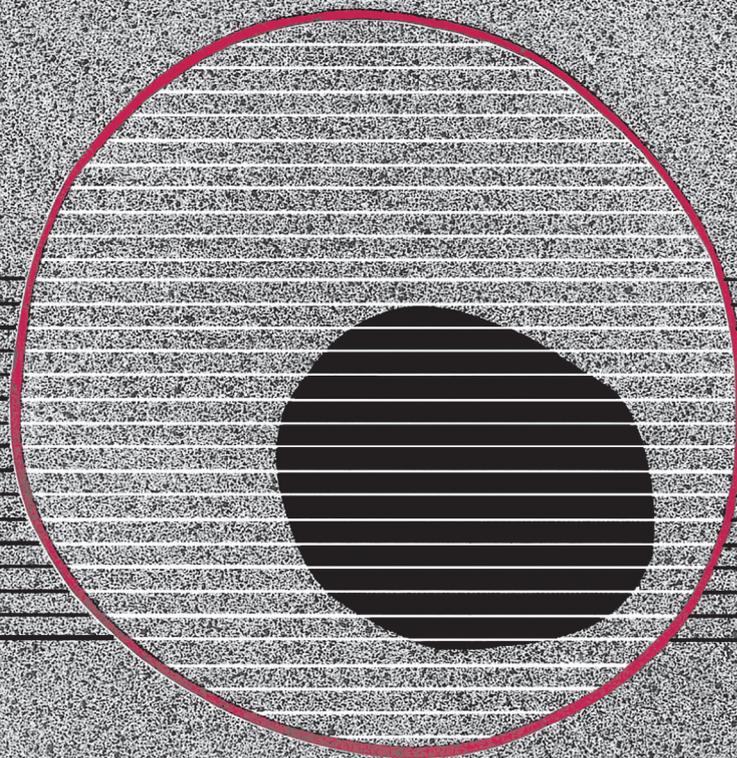


revisiones en

# CANCER

## TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL ENFERMO CON CÁNCER

VOL. 14, NÚM. 5, 2000



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 14**

**NÚM. 5**

Neurofisiología del dolor L. Barraquer I Bordas	165
Fármacos no analgésicos en el tratamiento del dolor oncológico F. López Timoneda	178
Analgésicos no opiáceos en el tratamiento del cáncer E. Cárdenas, E. Caballero, J. Honorato	184
Analgésicos opioides en el tratamiento del dolor asociado al cáncer J. Sanz Ortiz	190
Radioterapia en el tratamiento del dolor E. Verger, M. Mollà, I. Henríquez, A. Bieta	201
Técnicas invasivas en el tratamiento del dolor neoplásico L. Vicente Fatela	208

# Neurofisiología del dolor

L. BARRAQUER I BORDAS

*Consultor-Director emérito del Servicio de Neurología. Hospital Universitario de la Sta. Creu i Sant Pau. Barcelona*

## UNIDADES SENSITIVAS PERIFÉRICAS (NEURONAS AFERENTES PRIMARIAS) PARA EL DOLOR

En 1894, Goldscheider diferenció con precisión el “dolor primero” del “dolor segundo”, apreciado más tarde por el sujeto. El primero tiene una cualidad punzante o lancinante y puede ser producido por estimulación mecánica o térmica de la superficie corporal. Las fibras que conducen los estímulos involucrados son, en el mono, del tipo A delta (1). Después de haber bloqueado las fibras C, amielínicas, con anestesia local, Torebjörk y Hallin (2) han comprobado en el hombre que la microestimulación de fascículos nerviosos aferentes, a una intensidad suficiente para estimular las fibras A delta, induce dolor agudo. Los receptores que ponen en marcha el tipo de impulsos que concierne a este tipo de dolor son nociceptores mecanoreceptores de umbral elevado o nociceptores mecanotermiales. El umbral para la percepción dolorosa en el hombre, relativamente fijo (3), corresponde a la estimulación de estos receptores. La estimulación de este sistema del “dolor primero” pone en marcha, tanto en el hombre como en el mono, una reacción de retirada, flexora, de tipo fásico, rápida.

El “dolor segundo” o lento fue puesto en relación por vez primera en 1933 por Zotterman con la activación de fibras C, amielínicas. Bessou y Perl (4) individualizaron fibras “nociceptivas polimodales” dentro del tipo C, que son activadas tanto por agentes químicos nocivos, como por determinados estímulos mecánicos y por ciertos estímulos térmicos, presentando una adaptación relativamente lenta. Experiencias de la misma escuela y de otros autores (5) apoyan firmemente que la activación habitual nociceptiva se lleva a cabo por agentes químicos.

El estímulo lesionaría la integridad celular hasta el punto de liberar sustancias capaces de activar las fibras nociceptivas. Se trataría probablemente de enzimas pro-

teolíticos que liberarían polipéptidos algógenos (bradikinina, etc.).

Según B. Wyke (6) las terminaciones nerviosas libres están casi confinadas a la córnea, los dientes, los tendones y los ligamentos, y en numerosos tejidos (tales como la piel, el tejido adiposo, las fascias, el periostio, las cápsulas articulares, la duramadre y las membranas mucosas) un tipo de receptor nociceptivo estaría constituido por un plexo tridimensional continuo de fibras nerviosas amielínicas tramado en todas direcciones. Este receptor plexiforme resultaría activado por una distorsión mecánica suficientemente severa o por alteraciones químicas locales también suficientemente acusadas. Las paredes de las arterias, arteriolas, venas y vénulas (pero no los capilares), exceptuando las del sistema nervioso central, contendrían un plexo amielínico similar embebido en la adventicia.

El “dolor segundo” es urente y su apreciación resulta exaltada cuando las fibras A son bloqueadas mediante isquemia –según mostraron Torebjörk y Hallin (2)-. Para estos autores, si las fibras C descargan a baja frecuencia la sensación es de picazón, apareciendo la sensación urente o de quemazón (dolor retardado) cuando la frecuencia de descarga es elevada. Los receptores nociceptivos polimodales que, por lo dicho anteriormente, actúan como “quimiorreceptores”, contienen sustancia P (SP), que puede ser “vaciada” mediante capsaicina (3).

La estimulación de las fibras finas, bloqueadas las gruesas, tiende a producir experiencias dolorosas a la vez muy desagradables y poco precisas, que pueden aproximarse a la concepción elaborada por Sir Henry Head de un dolor “protopático” (5). La activación de los receptores polimodales, puede correlacionarse con el “dintel de tolerancia” al dolor, que varía de un sujeto a otro y que aún puede variar considerablemente de un momento a otro en un mismo individuo.

La respuesta refleja inducida por el daño tisular, a expensas de la activación de las fibras C, es una contractura muscular tónica inmovilizadora (por ejemplo, mediante un “espasmo” en torno a una fractura ósea) (5). Mientras que los derivados opiáceos pueden abolir tanto el dolor “lento” como la contractura, no tienen virtualmente ningún efecto sobre el primer dolor. Ello implica una organización diferente de ambos sistemas dolorosos no solamente en sus aferencias periféricas, sino también a lo largo del SNC, como luego iremos viendo. Por otra parte, parece ser que las prostaglandinas están de algún modo involucradas en la activación de los nociceptores polimodales, siendo reducidos los efectos de la estimulación de éstos por el ácido acetilsalicílico (3).

Según M. Campero, J. Serra-Catafau y J.L. Ochoa, 1996 (7), una subpoblación de nociceptores C polimodales es sensible a temperaturas nociceptivas bajas y puede por ello contribuir a la determinación del dolor por frío. Este mismo tipo de terminaciones primarias aferentes es probablemente un mediador –estiman tales autores– de la hiperalgesia al frío en afecciones del sistema nervioso periférico.

Las investigaciones de los últimos años muestran claramente que el SNC puede extraer información relevante para el dolor de otras fuentes que la descarga de nociceptores específicos (8).

Conocida actualmente bastante bien la plasticidad del SNC, se ha apoyado que también se dan profundos cambios de las neuronas nociceptivas primarias a lo largo de la vida, que explicarían notables alteraciones clínicas en la apreciación del dolor. Ello guardaría relación, por ejemplo, con factores neurobioquímicos de crecimiento. Recuérdese, por ejemplo, en dicho ámbito general de “variabilidad”, la hiperalgesia al calor que acompaña “típicamente” (Koltzenburg) (9) a las lesiones inflamatorias de la piel. Mientras que el aflujo aferente conducido por fibras de gruesa vaina mielínica cumple habitualmente una acción inhibitoria sobre la integración nociceptiva en el SNC, esta acción puede “virar” a excitadora en ciertos casos de alteración tisular o nerviosa periférica. Aunque se ha estimado habitualmente que los dolores lancinantes y paroxísticos de la neuralgia esencial del trigémico eran inducidos por estímulos vehiculados por fibras A delta, Cruccu y cols. (10) han apoyado su nexo decisivo con fibras A beta. Recordemos como la estimulación de la “zona gatillo” que desencadena el dolor se lleva a cabo por medios no nociceptivos.

Según señalan Reichling y Levine (1999) (11), los recientes avances en biología celular y molecular hacen emerger un concepto de los aferentes primarios como el primer lugar de la generación del patrón de las vías nociceptivas, donde tiene lugar la modulación dinámica de la “ganancia” (“*gain*”) –en sentido neurofuncional elemental y básico– en el mosaico de impulsos aferentes primarios. El establecimiento de los patrones de actividad en las aferencias primarias podría abarcar características más complejas y sutiles que simplemente la frecuencia.

#### ZONA DE ENTRADA DE LA RAÍZ POSTERIOR

Al aproximarse la raíz posterior a la médula, las fibras C y las A delta van situándose en la zona lateral o externa de la raíz. Las aferencias nociceptivas polimodales se distribuyen principalmente sobre la capa marginal (lámina I de Rexed), donde se encuentran las células de Waldeyer, y sobre la parte externa de la sustancia gelatinosa (lámina II). Las fibras A delta terminan en la lámina I y en la parte lateral de la V, con alguna convergencia –por tanto, parcial– con fibras C sobre neuronas de la primera de tales láminas.

La hipótesis de Denny-Brown y cols. (1973) sobre el juego funcional del tracto de Lissauer en la transmisión de aferencias fueron detenidamente consideradas por nosotros en otros textos (12,13) y parece preferible no entretenernos en ello aquí.

Coggeshall y cols. (14) pusieron de manifiesto que un 30%, aproximadamente, de las fibras amielínicas polimodales entran en la médula a través de las raíces anteriores (Fig. 1), tanto en el hombre como en otras especies, lo que se ha visto que también ocurre a nivel del sistema trigeminal, para alcanzar las mismas zonas de proyección que las fibras del mismo orden que han arribado por las raíces posteriores.

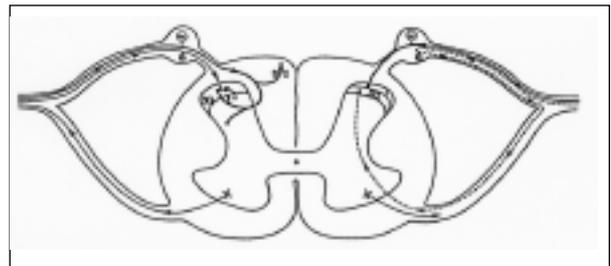


Fig. 1. Organización esquemática de la zona de entrada de las fibras radiculares nociceptivas.

En la sustancia gelatinosa se encuentran interneuronas de axón corto, descritas por S. Ramón y Cajal, que contienen metencefalina. Son las células “en isleta” y “en tallo”. Algunas fibras aferentes A delta contactan con células en isleta (Fig. 2), situadas en el límite de las láminas I y II, las cuales pueden inhibir postsinápticamente (Jessel, Iversen) terminales de fibras C, dotadas de SP, así como de acetilcolina. Por su parte, células en tallo pueden inhibir algunas neuronas de la sustancia gelatinosa que reciben aferencias C. Además, pueden ser activadas por fibras serotoninérgicas que descienden desde el núcleo magno del rafe bulbar por el cordón posterolateral, como subrayaremos al estudiar los sistemas de control e inhibición nociceptiva. Ello se da no solamente a nivel de la médula espinal, sino también en el núcleo descendente del trigémino.

Las fibras A beta, estimuladas por mecanorreceptores cutáneos de umbral bajo penetran directamente en los cordones posteriores, pero dan lugar a colaterales segmentarios (Figs. 1 y 2) que se proyectan presináptica-

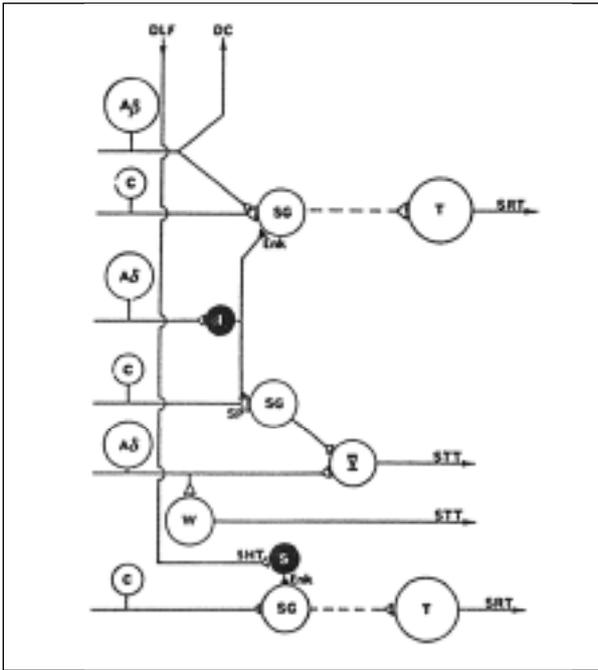


Fig. 2. Representación esquemática de la organización neuronal en la sustancia gelatinosa (SG) (según Bowsher) (3).

mente sobre terminaciones de aferencias C. Se supone que tales conexiones constituyen una base adecuada para el alivio del dolor a expensas de estimulación neural transcutánea o (utilizando una conducción antidrómica) de los cordones posteriores.

Todo este conjunto de datos viene a ilustrar ahora de una manera mucho más compleja y matizada la teoría del “puente de control de entrada”, que fue propuesta de forma mucho más esquemática en 1965 por R. Melzack y P. Wall (15). La organización elemental sugerida por estos autores fue arduamente criticada por P. Nathan (16) y ulteriormente revisada por el propio P. Wall (17). Lo que queda en pie (3) es la “noción general de que la sustancia gelatinosa contiene mecanismos que abren o cierran el puente de transmisión de la información generada nociceptivamente desde la periferia hacia los centros superiores”, lo cual (añade el mismo autor) “ha demostrado ser una de las ideas más fértiles en el campo del dolor”.

Ello liga tanto con el concepto popular de que para aliviar el dolor “lo mejor es rascarse”, como con las concepciones iniciales de Sir H. Head y cols. (1905) de que “lo epicrítico suprime lo protopático”. Actualmente se sugiere que la inhibición presináptica conducida por colaterales de las fibras A beta sobre las C es de naturaleza gabérgica, aunque no pueden explicarse todavía (3) sus frecuentes efectos prolongados. En cuanto a los efectos de la acupuntura podrían ir ligados, al menos en parte, a la activación de interneuronas inhibitoras encefalínérgicas en isleta estimuladas por fibras A delta (3). Las células de Waldeyer y las neuronas de la lámina V dan origen a fibras neoespinaláticas, mientras que las neuronas de la lámina II se proyectan indirectamente, de forma multisináptica (Fig. 2) sobre neuronas de situación más profunda, desde la lámina IV (*nucleus pro-*

*pius*) a la X, para encontrar en ellas sus neuronas de transmisión ascendente (haces paleoespinalático de Bishop, espinoreticulotalámico, etc.).

#### CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA ORGANIZACIÓN DEL ASTA POSTERIOR

Junto a lo expuesto en párrafos precedentes, una serie de aportaciones (Albe-Fessard y cols., Perl y cols., Mannen, Trevino y cols., Iggo y cols., Besson y cols., Cervero y cols., etc.) permite una aproximación más cercana a la complejísima organización del sistema nociceptivo del asta posterior (véanse las revisiones elaboradas por Wall) (18). Las neuronas pericornuales de la lámina I constituyen para el grupo de Perl (19) un núcleo sensitivo importante en los mecanismos ordenados a la detección de la nocicepción y de la temperatura cutánea.

Cervero y cols. (20, 21) han clasificado las neuronas del asta posterior estimuladas por aferencias cutáneas y musculares en tres grupos: a) neuronas de la clase 1, excitadas por mecanorreceptores cutáneos; b) neuronas de la clase 2, excitadas tanto por mecanorreceptores como por nociceptores; c) neuronas de la clase 3, excitadas solamente por nociceptores. Teniendo en cuenta la existencia de proyecciones ascendentes de las neuronas marginales de la lámina I al tálamo, Cervero y cols., afirman que la facilidad y la especificidad con que las neuronas de la clase 3 resultan activadas por impulsos aferentes nociceptivos de origen cutáneo y muscular aparece como un hecho importante, que ocupa probablemente una “posición central” en el sistema del dolor. Estos autores sugieren que tal vez las células de la clase 2 podrían estar en relación con un sistema calificable de epicrítico en la antigua concepción de Head, al tiempo que las de la clase 3 resultarían involucradas en un sistema calificable paralelamente de protopático.

Le Bars y cols. han analizado la existencia de controles inhibidores difusos para los estímulos nocivos, delineando por este camino la noción de un “control difuso inhibidor nociceptivo” (CDIN-“DNIC” en la terminología inglesa). En las neuronas de las astas posteriores que muestran convergencia se encontró prácticamente siempre una poderosa inhibición de sus actividades a expensas de estímulos nocivos aplicados sobre diversas partes del cuerpo, resultando ineficaces los estímulos no nocivos. Tal efecto inhibitor no es segmentario, debiendo incluir necesariamente su sustrato neuronal ciertas estructuras supraespinales, concretamente del tronco encefálico. Le Bars y cols. comentan que el CDIN puede constituir la base neural de los efectos aliviadores del dolor por “contrairritación”, en los que un estímulo doloroso periférico es usado, con mayor o menor eficacia para combatir el dolor originado en otras partes del cuerpo. El CDIN podría ser interpretado—según Le Bars y Chitour, 1983—, no solamente como un filtro que permite la extracción de un mensaje nociceptivo a partir de actividades no específicas de neuronas “convergentes”, sino también, y aún con mayor importancia, como un amplificador adicional, favoreciendo, por ende, la fun-

ción de “alarma”, de los mensajes nociceptivos. Ello se cumpliría al inducir un contraste entre el mensaje excitador enviado por una agrupación de neuronas y la acción “silenciadora” inducida por dicho CDIN sobre el resto de la población neuronal.

De Broucker y cols. (22) —entre ellos Le Bars— han reafirmado el papel crucial del tronco encefálico en el sistema de CIND, afirmando, además que el haz espinoreticular es probablemente la conexión neuronal clave del “bucle” que pone en marcha su acción en el hombre.

Por otra parte, la convergencia de estímulos viscerales y somáticos se ha ido mostrando como un hecho fundamental de la organización aferente, teniendo lugar a diferentes niveles del SNC (asta posterior, tálamo...), constituyéndose en un factor muy importante en la interpretación fisiopatológica de los llamados dolores referidos (12,16). Las aportaciones de hace ya unos años (Hancock y cols., Foreman y cols., Guilbaud y cols., Cervero y cols.), resumidas por nosotros (13) ilustran detalles de este fenómeno. Según Cervero y cols., solamente existirían neuronas dotadas de la convergencia víscero-somática en neuronas de la lámina I y de la lámina V, o de situación más central, pero no en las láminas II, III y IV (en la médula espinal del gato).

Para Wall (18) la información espacial se proyecta sobre el sistema neuronal del asta posterior de forma tal que los tejidos distales están representados internamente y los proximales lateralmente. Desde la lámina III y en sentido ventral cada lámina recoge, según este autor, la información disponible en la lámina inmediatamente dorsal y añade el aflujo directo de las aferencias que terminan en ella. Se trata, pues, de “un modelo de conectividad en cascada”.

Las células individuales señalan así convergencias inhibitoras y excitadoras más y más complejas cuanto más ventralmente están situadas. Como esquema expositivo, la sistematización de las neuronas y de los contactos sinápticos en las primeras capas o láminas de Rexed del asta posterior — las involucradas en la cuestión que aquí interesa — puede trazarse, siguiendo básicamente a D. Albe-Fessard (23), del siguiente modo (Fig. 3):

—La lámina I, pericornual, está poblada por las llamadas neuronas de Waldeyer (clase 3 de Iggo), que son específicamente nociceptivas. En la lámina II, la zona externa, “a”, está habitada igualmente por neuronas nociceptivas específicas, mientras que la interna, o “b”, da abrigo a neuronas excitadas por estímulos táctiles ligeros. Por otra parte esta lámina II se corresponde con la clásica sustancia gelatinosa de Rolando y contiene las neuronas inhibitoras de axón corto (interneuronas), descritas por S. Ramón y Cajal. Las láminas III, IV y V constituyen el llamado *nucleus proprius* por el propio Ramón y Cajal. La III está poblada por neuronas táctiles específicas y la IV por neuronas del mismo orden (clase 1 de Iggo), de bajo dintel mientras que la gran peculiaridad de la lámina V es la de contener neuronas convergentes (P. Wall) (18), que reciben tanto estímulos táctiles como nociceptivos, neuronas calificadas por ello de “amplio rango” (“wide range”), clase 2 de Iggo.

—En cuanto a los mediadores sinápticos (neurotrans-

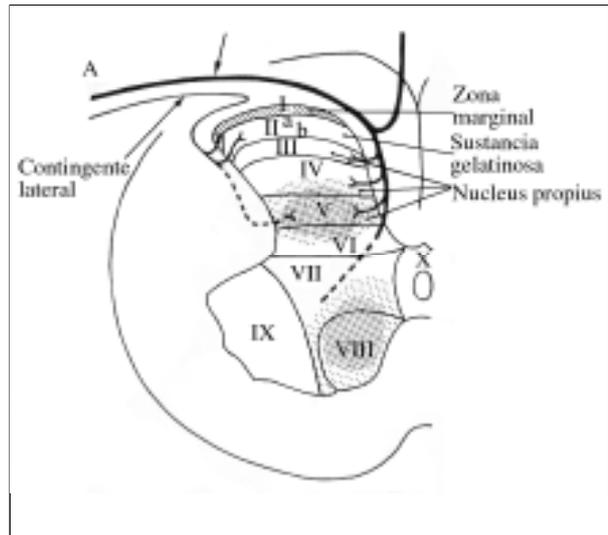


Fig. 3. Esquema de la organización del asta posterior, expuesta en el texto (de D. Albe-Fessard) (23).

mismos y neuromodulares “habituales”), tenemos la sustancia P (antagonizable por la capsaicina) y el gen relacionado con la calcitonina para las fibras amielínicas (lámina I y zona externa de la II), el ácido glutámico para las fibras nociceptivas A delta, la somatostatina para los estímulos táctiles y las encefalinas para las interneuronas de la lámina II.

—La afectación postganglionar masiva de las raíces posteriores cervicales y, de modo diríamos más sutil, situaciones de las cuales es ejemplo hoy en día la llamada “fibromialgia”, pueden modificar lastimosamente el patrón de transmisión en las astas posteriores, quizás principalmente, sugerimos, a nivel de la lámina V, a expensas, por ejemplo, de anomalías en los receptores postsinápticos del sistema glutaminérgico, generándose así desórdenes dolorosos, incluso atroces, sin excluir la participación de niveles más altos del SNC.

#### LAS VÍAS DE CONDUCCIÓN DESDE EL ASTA POSTERIOR HASTA EL TÁLAMO

Los trabajos de Bowsher (24), de Mehler y cols. (25) y de D. Albe-Fessard y cols. (26-28), entre otros, pusieron de manifiesto que el gran sistema “espinotalámico” abarca —esquemáticamente todavía— cuatro componentes: a) el neoespinotalámico, b) el paleoespinotalámico, c) el espinoreticulotalámico y d) el espinotectotalámico. El primero de estos haces se suma en el tronco encefálico a la cinta de Reil media, constituyendo el llamado “sistema lemniscal” por la escuela de Albe-Fessard. Dicho haz neoespinotalámico se proyecta sobre la porción lateral del núcleo pósterio-ventral del tálamo y también sobre una zona nuclear posterior, aludida a veces de forma algo imprecisa como “grupo posterior” (29). En cuanto a los otros tres componentes constituyen el “sistema extralemniscal” de Albe-Fessard y cols. y se proyectan básicamente, al arribar a nivel talámico, sobre los núcleos intralaminares y paralaminares,

incluidos el centro mediano y el núcleo parafacicular.

Bowsher (30) insiste en que la gran mayoría de las fibras que ascienden por el cordón anterolateral no tienen una proyección talámica directa, lo que le induce a destacar el papel de la formación reticulada en la mediación de los efectos de la estimulación nociceptiva. La importancia de la conducción de los estímulos nociceptivos a lo largo de la médula espinal a expensas de fibras cruzadas que ascienden por el cordón anterolateral fue decisivamente mostrada a principios de siglo por Spiller (1905), quien describió la observación anatómico-clínica de un paciente con una analgesia en un lado del soma y en el que la necropsia puso de manifiesto la presencia de un pequeño tuberculoma en la sustancia blanca anterolateral del otro lado de la médula. Esta fue la comprobación que abrió el paso a la realización de las cordotomías antiálgicas.

F. Kerr (31) ha estimado necesario "individualizar" un conjunto de fibras ascendentes que discurren por el cordón anterior, al que ha calificado de haz espinotalámico ventral (HETV), del clásico haz espinotalámico de posición más lateral (HETL), más voluminoso. El HETV terminaría a expensas de un brazo externo sobre el núcleo pósterio-ventral (porción lateral) y sobre la parte magnocelular del núcleo geniculado interno, y a través de un brazo interno sobre los núcleos paralaminares talámicos de ambos lados y sobre diversas estructuras mesencefálicas, entre ellas, la sustancia gris periacueductal (SGP).

Según Kerr el componente interno estaría principalmente en relación con los "aspectos afectivos motivacionales de la nocicepción", mientras que el externo guardaría relación primordialmente con "funciones discriminativas".

Cook, Nathan y M. Smith subrayaron que el hecho de que una breve mielotomía comisural posterior (intervención difundida por O. Wertheimer y su escuela de Lyon), practicada en la región cervical alta, determine una pérdida de la apreciación de dolor en una vasta región corporal, pone a prueba los conceptos anatómofuncionales "en esquema" ("*This makes the topic of pain even more difficult*") –nos comentó el propio P. Nathan; comunicación escrita, octubre de 1984–).

La valoración global de los sistemas espinales ascendentes en relación con el dolor requiere todavía una ampliación que pueda recoger, entre otras eventualidades, las dos siguientes: la existencia en los cordones posteriores, probada en los felinos, de fibras postsinápticas, originadas en las astas posteriores, capaces de vehicular impulsos en relación con el dolor (33, 33), cuya presencia en los primates no está demostrada, pero estaría apoyada por datos indirectos. No obstante, según comenta Willis, "Nada se conoce sobre una posible vía de segundo orden (postsináptica) cordonal posterior en el hombre".

El sistema espino cérvico-talámico de Morin, que asciende por la parte posterior del cordón lateral, estableciendo sinapsis sus fibras en el núcleo cervical lateral de Rexed, para ingresar luego en el complejo lemniscal. Según Dennis y Melzack (32) tal sistema parece "eminente capaz" de transmitir información nociceptiva tanto en carnívoros como en primates.

Anotemos, por otro parte, que Willis (33) estima necesario calificar de espino-mesencefálico al haz muchas veces denominado espino tectal, habida cuenta de que su proyección "inmediata" tiene lugar no solamente sobre la región tectal, sino también sobre la SGP y sobre zonas de la formación reticulada del mesencéfalo.

En 1977, Dennis y Melzack (32) sintetizaron en dos grandes sistemas las vías espinales ascendentes en relación con el dolor:

Un sistema "lateral" que abarca: a) el haz neoespinotalámico, b) el haz espinocervicotalámico, c) fibras postsinápticas de los cordones posteriores.

Un sistema "medial" que comprende: a) el haz paleoespinotalámico, b) el haz espinoreticulotalámico y c) vías propioespinales, polisinápticas, difusas.

Estas últimas vías tejen un conjunto dispuesto a modo de "red", a todos los efectos elusivo, y a él correspondería el sistema subrayado por Noordenbos (1962). El haz espinomesencefálico (en la terminología propuesta por Willis) podría integrarse en el sistema "medial". Respecto a la complejidad de haces espinotalámicos en la médula, hay que anotar aún que Apkarian y Hodge han mostrado (34,35) que en el macaco muchos de los axones de las neuronas de la lámina I ascienden por el cordón dorsolateral contralateral. Tales fibras terminan, en parte, en el tálamo, tanto lateral como medial, de forma casi superponible a la terminación de las fibras espinotalámicas clásicas que discurren por el cuadrante medular ventral. Algunas fibras del mismo haz espinotalámico dorsal se proyectan sobre la sustancia gris periacueductal, sobre la formación reticulada pontobulbar y sobre la región dorso lateral de la protuberancia. En el cuadrante anterolateral de la médula se encuentran muchos otros haces, tales como el espinoreticular, el espinomesencefálico y aún proyecciones espinocerebelosas y espino-olivas.

Aunque la mayor parte de las fibras que ponen en relación el asta posterior con el tálamo son cruzadas, hay un cierto número de ellas que siguen un trayecto ascendente homolateral.

Globalmente se estima (6) que no más de un 30% de las fibras antiguamente consideradas "como un todo espinotalámico" terminan realmente de forma directa en él, siendo aquéllas de mayor calibre y de más veloz conducción. La conducción espino-retículo-talámica, por ejemplo, es más lenta y más aún allí donde intervienen reiteradas sinapsis propioespinales ("sistema de Noordenbos"). Teniendo en cuenta el contraste entre la conducción rápida de impulsos al núcleo pósterioventral y la "parsimoniosa" al sistema intralaminar, Wyke considera que ahí radica esencialmente la diferencia base entre una variedad de dolor "rápido" y otro "lento", más que en los diferentes tipos de fibras periféricas respectivamente involucradas, lo que, no obstante, no puede dejar de contribuir.

La proyección del haz neoespinotalámico sobre el núcleo ventro-posterior se lleva a cabo en forma de "manchas" diseminadas, patrón que fue descrito por Mehler (1962) con las alusiones de "archipiélagos" o

“pleiades”. Para Willis (33) es razonable suponer que cada “mancha” de proyección recae sobre un grupo de neuronas que constituyen una “columna” talámica, la cual se proyecta, a su vez, sobre una columna cortical. Este mismo autor subraya que la zona de terminación de este haz neoespinalámico tiene lugar en el hombre en una región que se superpone con la terminación de las fibras de la cinta de Reil que continúan el sistema de los cordones posteriores.

Un hecho importante a destacar por su repercusión fisiopatológica y clínica, es la separación que se establece a partir del bulbo entre los sistemas de conducción “epicrítico” y “protopático” utilizando estas expresiones en gracia a su arraigo y a su valor práctico. En efecto, ello permite a las lesiones selectivas del haz espinalámico o de su proyección sobre el tálamo, inducir con mayor o menor frecuencia síndromes dolorosos de origen central. Bowsher (3) señala en este sentido tres puntos clave: a) los infartos bulbares laterales, retro-olivares, que dan lugar al síndrome de Wallenberg, con posibles parestesias desagradables y aún dolores; b) la tractotomía mesencefálica lateral (propuesta por Dogliotti y por A.E. Walker) y c) el clásico síndrome talámico de Dejerine-Roussy, producido por infarto del núcleo ventro-posterior, en el territorio de la arteria talámico-geniculada. Las algias que este síndrome puede comportar, así como la hiperpatía, son clásicas. En cuanto a la tractotomía mesencefálica, cabe recordar la aportación capital de Drake y MacKenzie (1953), describiendo las sensaciones dolorosas sumamente desagradables consecutivas a su práctica.

Así como la porción lateral del núcleo póstero-ventral recibe aferencias del tronco y extremidades la porción medial o arcuatum da albergue a las trigeminales.

D. Albe-Fessard (23) analiza la organización del sistema nuclear del trigémino partiendo también de la visión de S. Ramón y Cajal al describir la bifurcación de las fibras procedentes del ganglio de Gasser, así como de las precisiones clínicas de Dejerine y de las anatómicas de Brodal, y también de las contribuciones aportadas por Kunc desde el campo neuroquirúrgico (tractotomías espinales tipo Sjöqvist).

Las aferencias nociceptivas se proyectan sobre el núcleo espinal o descendente, donde convergen con aferencias térmicas y táctiles, estímulos estos últimos que recaen también sobre el núcleo principal, disposición que recuerda la que se da en el asta posterior.

Colaterales en relación con las tres ramas del trigémino llegan a todos los niveles del núcleo espinal. A mayor abundamiento, en el subnúcleo caudal han sido descritas capas neuronales equivalentes a las espinales, desde la I a la IV, mientras que la estructura equivalente a la lámina V se encuentra en la formación reticulada adyacente al núcleo. En cambio, en el subnúcleo oral, aunque no parece darse una organización laminar, sí se encuentran neuronas convergentes, equivalentes a las de la lámina V. En cuanto a la proyección talámica del sistema trigeminal, Albe-Fessard describe que en el tálamo “específico” (porción medial o arcuado del núcleo VP), mientras que la proyección del núcleo principal es bilateral, la de los subnúcleos oral y caudal del núcleo des-

centente es tan sólo contralateral. Por lo demás, las neuronas situadas en la formación reticulada adyacente al subnúcleo caudal se proyectan, al parecer, bilateralmente sobre el tálamo medial.

Señalemos, por fin, que a través de la comisura blanca posterior pasan al tálamo del otro lado un cierto número – no elevado – de fibras del haz espinalámico (Quensel, Chang, Ruch, Glees, Bowsher) (3).

#### LOS SISTEMAS DE “DISPERSIÓN” DE LA ESFERA DE LA NOCICEPCIÓN A PARTIR DEL TÁLAMO

B. Wyke (6) engloba y distingue bajo tal rúbrica: a) un componente en relación con la percepción, b) otro con la afectividad, c) un tercero para la memoria y d) un último componente reflejo víscero-hormonal.

#### COMPONENTE PERCEPTIVO

Las fibras tálamo-corticales procedentes del núcleo póstero-ventral del tálamo se proyectan, entre otras, sobre neuronas situadas en la región inmediatamente postrolándica, aunque también sobre la prerolándica y la parietal inferior, e insular o próxima.

El primer sector constituye la denominada área sensitiva I y la última, extendida a zonas inmediatas, el área sensitiva II. En esta última hay una importante representación homolateral (respecto al hemisoma). La actividad derivada de los sistemas receptores viscerales se dirige a neuronas de la ínsula de Reil de ambos hemisferios. La orientación radial de las columnas neuronales guarda una somatotopía de disposición céfalo-caudal (desde el sector posterior del opérculo rolándico hacia arriba y atrás) en el área I y ánteroposterior en el área II.

Para más detalles de la organización neurofisiológica cortical relativa a la sensopercepción del dolor, véase L. Barraquer Bordas (13 y 36), para lo conocido en aquellas fechas.

La aportación del “componente perceptivo” atañe a la localización de la zona corporal que da origen al dolor y a la cualidad de su naturaleza, todo lo cual se lleva a cabo contando con el aporte mancomunado de la información prestada por el sistema de los cordones posteriores. La interrupción de estos últimos afecta la capacidad para localizar la fuente del dolor y para cualificarlo. Al mismo tiempo que el dolor difuso que entonces se aprecia resulta intensificado. La percepción que nos viene ocupando guarda más relación con el origen mecánico de un dolor que con una irritación química algógena (esto es, girando de nuevo nuestra visión hacia lo más periférico, diríamos que liga con el sistema iniciado en mecanorreceptores y proseguido por las neuronas de las láminas I y V (que con el sistema puesto en marcha por quimioceptores polimodales a través de una amplio espectro de neuronas espinales).

Desde la descripción clásica aportada por Dejerine y Roussy (1906) del síndrome talámico del núcleo ventro-posterior, se ha venido considerando habitualmente que el prototipo de algias por lesiones del SNC aparecía en

esta situación y se podía concretar, por tanto, legítimamente, con la concepción de un “dolor talámico”. Cuando una lesión córtico-subcortical da lugar a algias semejantes solíamos calificarlas de “pseudotalámicas”. Sin embargo, Leijon, Boivie y Johansson (37, 38) han llegado a la conclusión de que tan sólo una minoría de los pacientes con dolor central inducido por un accidente vascular cerebral (AVC) sufre lesiones talámicas.

La lesión puede estar por debajo o por encima de esta estructura. “Por ello –comentan– el término dolor talámico es inapropiado en muchos casos de dolor central post-AVC”.

Según tales autores, los síntomas y signos de los pacientes por ellos estudiados indicaban que el “factor crucial” para el desarrollo de tal dolor es una lesión que afecte a la vía espino-tálamo-cortical importante para la sensibilidad térmica y dolorosa. El nivel de la lesión a lo largo del SNC no es decisivo para ello.

Analizando cuáles pueden ser los mecanismos que inducen al dolor central, los mismos autores (37, 38) reafirman sus anteriores conclusiones y añaden que la afectación asociada del sistema de la cinta de Reil no es un factor decisivo para su aparición, confirmando la noción de que el dolor central post-AVC es un síndrome inducido por desafrentización, rechazando a su vez la hipótesis de un fenómeno de liberación condicionado por una lesión que eliminase influencias inhibitoras de las vías lemniscales sobre neuronas evocadoras de dolor. Quedan, pues, destacadas tanto la noción de pluralidad topográfica como la génesis fisiopatológica por desafrentización.

La combinación de la PET con la RNM ha permitido una floración de estudios durante los últimos cinco años, que nos va ilustrando bellamente sobre las áreas cerebrales que “procesan” los diferentes componentes de la vivencia dolorosa.

En 1996, B.A. Vogt y cols. (39) precisaron ya que una zona activada por los estímulos nociceptivos es la corteza medio-cingular y otra la corteza perigenual (junto a la rodilla del cuerpo caloso), predominantemente contralateral a la estimulación, precisando así las aportaciones inaugurales de Talbot y cols. a las que pronto haremos referencia. Ello refuerza y matiza el compromiso de zonas cingulares en la gestión del componente afectivo del dolor.

Y en 1999, Tölle y cols. (40) concluyen su análisis afirmando que “Los resultados de nuestro estudio de activación indican que diferentes funciones en el procesamiento del dolor pueden ser atribuidas a las diferentes regiones cerebrales”: a) la función de “puente”, reflejada por el dintel al dolor aparece relacionada con la región cingular anterior, la corteza frontal inferior y el tálamo; b) la codificación de la intensidad del dolor se refleja en la sustancia gris periventricular y en la corteza cingular posterior, y c) la codificación del papel desagradable, displacentero, del dolor compromete el sector posterior de la corteza cingular anterior.

Talbot y cols. (41), habían iniciado el análisis de estas cuestiones al mostrar mediante la metodología más arriba indicada (combinación de la PET con la RNM), ya en 1991, que el área cingular anterior jugaría un

papel capital en el componente emocional de la vivencia dolorosa.

Dos años más tarde, L. Barraquer-Bordas, Gil-Saladié y A.Ma. Barraquer-Feu describieron una observación de síndrome algico hemilateral por lesión córtico-subcortical traumática, por mecanismo de contragolpe (42), adheriéndose a las propuestas de D. Albe-Fessard (43) y sus discípulos –Tasker (44)– acerca del papel de la desafrentización.

En 1997, MacGowan y cols. (45) estudiando 19 sujetos con dolor central en un total de 63 pacientes con infarto bulbar lateral (síndrome de Wallenberg), concluyen que el dolor central es puesto en marcha por un mecanismo de sensibilidad por denervación (desafrentización) de las conexiones “paleo”-reticulotalámicas debido a la afectación selectiva por dicho infarto del componente “neo”-espinotalámico.

Ya en 1999, L. Barraquer-Bordas, J. Molet, Berta Pascual y Helena Catalá (46) describen la observación de un caso con dolor central de aparición retardada, por una hemorragia en fase necrótica subinsular izquierda, mejorando el dolor por estimulación crónica del núcleo VPL talámico.

Por otra parte, R. Peyron y cols., en 1998 (47), estudiando la alodinia presente en casos de dolor central por infarto bulbar lateral, sirviéndose del análisis del flujo sanguíneo regional (rCBF) mediante PET, encontraron: a) una hiperactividad talámica, que podría ser reflejo de la amplificación, etc. de los aflujos sensoriales por la desafrentización espinotalámica, que sería responsable del aumento del FSR (rCBF) en múltiples dianas corticales y, con ello, del giro de la percepción de estímulos de inocuos a dolorosos; b) otra anomalía, asociada como la anterior a la alodinia, limitada al giro cingular contralateral, que dejaría de mostrar el aumento habitual, comprobable en sujetos normales, del FSC ligado al dolor.

También Peyron y cols. (1999) (48), han analizado las respuestas hemodinámicas cerebrales, en sus vertientes sensoriales y atencionales, ante estímulos térmicos, de alto grado (46,6° C como promedio) o más bajos (39° C como promedio). Tan sólo las cortezas insulares, asiento del área somatosensorial secundaria, respondieron, fuese cual fuese el contacto atencional (atención dirigida a los estímulos o derivada hacia otros cauces), por lo que se estimó que ello traducía la dimensión sensorio-discriminativa del dolor, la codificación de su intensidad.

En cuanto a la red atencional pudo ser subdividida entre: a) su componente de “despertar” (“*arousal*”) inespecífico, que abarcaba los sectores más rostrales del tronco encefálico y el tálamo, y b) su componente específico y de orientación que incluía las cortezas prefrontal, parietal posterior (siempre del hemisferio derecho) y cingular anterior. Otro efecto constatado y en respuesta a la estimulación de alta intensidad, fue una disminución del FSC regional en la corteza somatosensorial homolateral al costado estimulado, lo que se interpretó como un refuerzo del contraste (“*contrast enhancing*”) y/o un procesamiento de anticipación. El efecto de contraste incrementaría la captación del factor intensidad

por parte del área SI del otro hemisferio. Otros efectos incluíbles entre los que actúan como mecanismos de contraste-incremento han sido descritos ya a otros niveles en el procesamiento del dolor, como es el caso del sistema difuso inhibitor, analizado por D. Le Bars y su grupo (1979) (49,50). El componente afectivo no fue analizado.

Todavía los mismos Peyron y cols. (1999) (51) han analizado con pareja metodología la actividad cortical en una paciente en la que habían aparecido algias en el costado izquierdo (inicialmente en la mano y el pie), tres meses después de sufrir un infarto bifocal, afectando las áreas SI y SII y la región cingular anterior, en el hemisferio derecho. Sufría alodinia. Como se había visto en los pacientes con síndrome de Wallenberg, ni el dolor espontáneo ni la alodinia reproducían la activación de la región cingular observable en los sujetos normales.

Contrariamente la alodinia, aberrante por su cualidad y muy desagradable, comportaba un aumento de la activación por delante del infarto en la ínsulo/corteza SII, del lado derecho, apoyando la inducción de cambios plásticos en el seno del “sistema lateral discriminativo” del dolor. Últimamente, en abril de 2000, Laurent, Payron y cols. (52), han elaborado un análisis sutil y prudente de la integración cerebral de los dolores centrales con alodinia, describiendo una respuesta talámica lateral exagerada, que puede actuar como amplificador patológico de la respuesta del sistema “lateral” (insular/SII contralateral y parietal posterior bilateral), acompañando una respuesta “mediana” atenuada (área 24 y parte rostral del giro cingular anterior. “Este perfil –comentan– podría ser específico de la alodinia.” El tálamo homolateral podría adquirir un papel amplificador de los impulsos lemniscales, “incitadores” de la alodinia (Fig. 4).

#### COMPONENTE AFECTIVO

La Escuela de Viena (Hoff y cols. 1953) calificó de “algos” al componente perceptivo y, correlativamente, de “pathos” al afectivo.

“La experiencia de dolor es primariamente un desorden afectivo” (Wyke) (6), sufrimiento y no una simple percepción, como por ejemplo, la visión de un objeto cuadrado de color verde. La puesta en marcha de tal fenómeno emocional, así como los aspectos “atencionales”, van ligados a la activación de un sistema de conexiones tálamo-corticales que cursan desde los núcleos talámicos intralaminares, mediales y anterior hasta neuronas de ciertas regiones de la región prefrontal, destacando la superficie orbitaria y la región cingular.

Ni que decir tiene que la intensidad y la cualidad de este impacto emocional varía de un sujeto a otro y en un mismo individuo de unos momentos a otros (como vimos que ocurría con el “dintel de tolerancia”), gravitando poderosamente sobre el devenir y el cariz de la globalidad, ilimitadamente variable, de la vivencia dolorosa.

Lo que hemos estado viendo en el apartado anterior

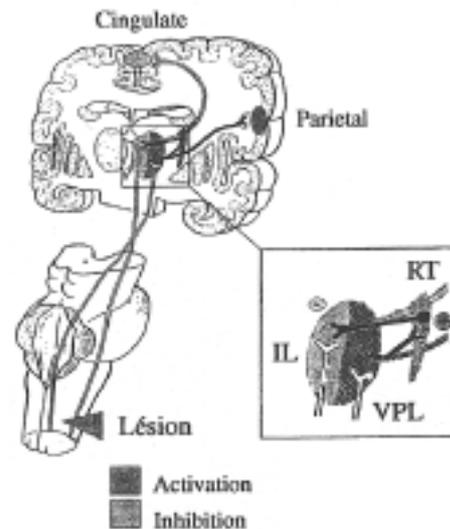


Fig. 4. Papel amplificador de los impulsos lemniscales del tálamo homolateral

nos ilumina ya poderosamente acerca del modo de integración cerebral del componente emocional, afectivo, de la vivencia dolorosa. El conocimiento actual de las relaciones mutuas entre las áreas sensitivo-sensoriales secundarias y la corteza entorhinal (sistema límbico) (G. van Hoesen, Hyman y cols.) nos ayudará a penetrar en esta cuestión a la que ya no podemos prestar aquí mayor espacio. Veremos algo más en el apartado siguiente.

#### COMPONENTE AMNÉSICO

Una proyección talámica menor une algunos de los núcleos talámicos mediales y el pulvinar con el lóbulo temporal, cuya porción ínfero-interna (complejo hipocámpico, complejo nuclear amigdalino) cumple un papel descollante en la integración de la memoria. Según K. Casey y cols. (1997) la estimulación en el hombre del tálamo somatosensorial, posteroinferior al núcleo sensitivo principal, es capaz de reproducir un dolor experimentado previamente, asociado a una intensa dimensión afectiva. En tales aportaciones, sin embargo, los dolores asociados a una fuerte dimensión afectiva fueron inducidos por estimulación de la región pósteroinferior del núcleo ventral caudal, tan sólo en pacientes que habían experimentado previamente tal dolor.

Señalan el papel que hay que atribuir en todo ello a las conexiones de la zona talámica en cuestión con el área SII y con la corteza insular, que resultarían decisivas en el proceso descrito. La dimensión afectiva podría ser explicada por un “modelo” en el cual las estructuras límbicas habrían sido implicadas por una experiencia previa, a través de conexiones talámico-córtico-límbicas.

## COMPONENTE REFLEJO VÍSCERO-HORMONAL

Todavía otra proyección talámica principalmente desde los núcleos mediales, pasa a los núcleos hipotálamicos subyacentes, que reciben también proyecciones del sistema límbico. Los efectos vegetativos de las interacciones que ahí tienen lugar, recaen sobre la regulación ortosimpática y parasimpática y, por otra parte, a través de influencias del propio hipotálamo sobre la hipófisis se regulan respuestas hormonales.

R. Melzack (1999) (53), en un volumen dedicado como homenaje a su viejo compañero Patrick Wall, recuerda como ambos forjaron – contra la hipótesis de la especificidad de las fibras aferentes – la teoría del “puente de entrada” en el asta posterior (1965), la repercusión que tuvo esta propuesta y la elaboración ulterior de concepciones más amplias acerca de los sistemas neurales, presididos por el cerebro, que aseguran, mediante el concurso de diversos subsistemas, la “gestión” del dolor, en el sentido más amplio del término. Ello es lo que ha conducido a R. Melzack a ir elaborando su concepción de una amplia “neuromatriz” comprometida en tal tarea. Más generosamente la califica el propio Melzack de “*body-self neuromatriz*”. Abarca ésta “una red de trabajo neural ampliamente distribuida”, que incluye componentes somatosensoriales, límbicos y tálamo-corticales. El todo del sistema contiene redes de trabajo paralelas de menor magnitud o alcance, que contribuyen a las diversas dimensiones de la experiencia dolorosa: sensitivo-discriminativa, afectiva-emocional y evaluativo-cognitiva.

## MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN ASCENDENTE DE LOS IMPULSOS NOCICEPTIVOS

El aflujo nociceptivo ascendente está modulado ampliamente por la acción de sistemas descendentes, “centrífgos”, que han ido precisando las investigaciones prodigadas durante los tres últimos decenios. Se puede intentar sistematizar de la siguiente forma.

## SISTEMA MODULADOR RETÍCULO ESPINAL

Mediatizado por fibras que descienden por los haces dorsolaterales de la médula y se proyectan sobre interneuronas apicales del asta posterior, encefalinérgicas (descritas más arriba), capaces de ejercer un bloqueo por inhibición presináptica de aferencias nociceptivas.

Hay datos a favor de que la activación o facilitación reticular de tales interneuronas se efectúa por medio de la liberación de dopamina o de noradrenalina o de ambas. Por ello, la elevación de catecolaminas en la circulación (como durante el triste fragor de una batalla, etc.) puede aumentar la inhibición nociceptiva retículo-espinal, mientras que la administración de un barbitúrico, llevada a cabo, por ejemplo, con la errónea idea de aliviar un dolor postoperatorio, la disminuye. No ocurre así con las benzodiazepinas, lo que resulta fácilmente comprensible si se tiene en cuenta su acción “gabérgico-mimética”, habida cuenta la diversidad de posibles

efectos gabérgicos frenadores, etc. de la transmisión nociceptiva (asta posterior, SGP – véase luego–).

## SISTEMA MODULADOR MESENFALOFUGAL

La sustancia gris que rodea el acueducto de Silvio en el mesencéfalo (SGP) contiene, entre otras, una densa población de pequeñas neuronas cuyos axones descienden hacia el bulbo raquídeo, donde terminan sobre algunos núcleos del rafe, principalmente sobre el magno bulbar (Fig. 5). A su vez, los axones de este núcleo descienden a lo largo de la médula, a través del sector posterior de los cordones laterales (54), llegando a la sustancia gris espinal. Este sistema de proyección centrífuga es serotoninérgico, de acuerdo con la riqueza típica en 5-HT del sistema nuclear del rafe. La serotonina podría ejercer una acción inhibitoria postsináptica de neuronas basales del asta posterior, pero parece que puede aceptarse que pone en marcha la acción de las interneuronas encefalinérgicas de axón corto de la sustancia gelatinosa, cuyos efectos de inhibición presináptica de las aferencias nociceptivas ya nos son conocidos.

Importa precisar enseguida que las neuronas de la SGP constituyen un sistema de opiáceos endógenos, uno de los más descollantes del SNC. Tal SGP recibe, además la proyección de neuronas beta-endorfinicas, cuyos cuerpos celulares están situados en la región periarquada del infundíbulo hipotálamico. La cone-

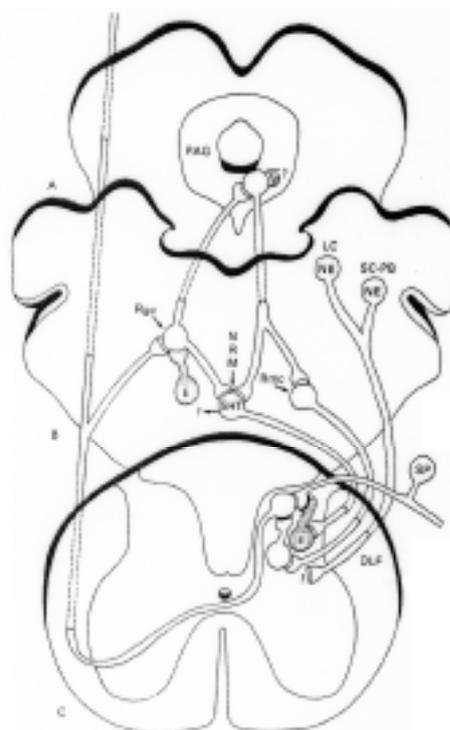


Fig. 5. Control descendente desde los núcleos del rafe (Basbaum y Fields, 1978) (53).

xión descendente de la SGP con el núcleo magno del rafe (NMR), de tipo excitador, ha sido establecida (55).

Paralelamente a la vía centrífuga serotoninérgica se ha descrito una proyección sobre los niveles segmentarios desde el *locus coeruleus* (en la rata) y desde el *nucleus subcoeruleus parabrachialis* (en el gato), ambas catecolaminérgicas (noradrenérgicas) (Fig. 5).

Como quiera que las vías espinoreticulotalámicas desprenden colaterales que activan directamente la SGP y también el *nucleus reticularis gigantocelularis* bulbar, que se proyecta, a su vez, sobre el NMR, se hace patente la existencia de más de un retro-circuito a través del cual las neuronas de transmisión nociceptiva del asta posterior pueden graduar su propio estado de excitación, aminorándolo.

Por otra parte, puede afirmarse que, de modo más general, los sistemas ascendentes de conducción rápida, oligosinápticos, movilizan pronto diversas influencias centrífugas inhibitorias de la transmisión nociceptiva en los niveles segmentarios. De esta manera, cuando arriban a tales niveles los aflujos periféricos de conducción más lenta, pueden encontrar ya más o menos “bloqueados” sus propios sistemas de transmisión. No obstante, para la defensa del organismo, interesan tanto los efectos del sistema del dolor de pronta notificación (retirada, etc.), como los que aportan una información más retardada (inmovilización, etc.). Puede comentarse, además que, como señala Wyke (6), es notable que la encefalina ejerza una inhibición presináptica a nivel de la sustancia gelatinosa y que, en cambio, determine en el mesencéfalo una facilitación postsináptica de las neuronas de la SGP. La riqueza en opiodes endógenos de zonas periventriculares del III ventrículo y de la SGP ha propiciado experiencias de estimulación, incluso gestos de neurocirugía sutil antiálgica. Un amplio comentario conteniendo ciertas precisiones sobre las relaciones entre la analgesia inducida por estimulación de sectores supraespinales del SNC y la analgesia opiácea fue desarrollado por nosotros en otro lugar (13).

Behbehani y cols. (56) han mostrado en ratas que la inyección de GABA en la SGP activa las neuronas bulbares implicadas en la inhibición nociceptiva y potencia la analgesia inducida por la morfina. “Estas observaciones – afirman – sugieren que mecanismos gabérgicos en la SGP pueden modular el sistema descendente inhibitor del dolor que arranca de esta estructura”. “Tal sistema gabérgico puede modular la actividad en las vías descendentes inhibitorias del dolor que emanan de la SGP”.

#### SISTEMA MODULADOR CORTICOFUGAL

Desde la corteza puede ser inhibida o facilitada la propagación espinal de la actividad aferente nociceptiva. Wyke (6) distingue didácticamente dos sistemas:

El sistema modulador cortical directo, constituido por proyecciones que arrancan de las regiones rolándica y parietal inferior, descendiendo con la vía piramidal (Kuypers) y terminando sobre numerosos sistemas sinápticos internunciales del asta posterior, principal-

mente del lado opuesto, pudiendo ejercer efectos tanto inhibidores como facilitadores (Hagbarth y Fex) (véase una exposición de estos datos en (12)).

El sistema modulador cortical indirecto parece abarcar a su vez, al menos, dos vías descendentes paralelas, una que actúa a través de neuronas reticulares de la porción caudal del tronco encefálico y la otra que lo hace a través de las neuronas endorfinicas de la SGP. El primer sistema podría ser importante cuando tienen lugar modificaciones de la atención y en la hipnosis. Arranca de zonas frontales y parietales. El segundo sistema parece requerir caminos polisinápticos que incluyen eslabones sitios en el sistema límbico.

Por otra parte existe también un sistema inhibitor córtico-talámico, destinado al núcleo PV, de acción postsináptica, que utilizaría, en parte, un eslabón inscrito en el núcleo caudado.

Parecen existir, de hecho, según Wyke (6), una serie de retro-circuitos negativos sobre el tálamo que se corresponden, uno a uno con los sistemas de “dispersión” establecidos desde el propio tálamo para los aflujos nociceptivos.

Existe asimismo, todavía, una modulación “transcortical” constante en relación con el dolor (por ejemplo, entre las áreas sensitivas I y II, entre la corteza de la convexidad y el sistema límbico).

La activación cortical tiende a intensificar el dolor, como en los estados de ansiedad o por la acción de diversas sustancias (dextro-anfetamina, cáñamo indiano, dietilamina del ácido lisérgico, dosis moderadas de alcohol o de cafeína) y también por una hipercapnia discreta. Los tranquilizantes y la hipocapnia ejercen un efecto contrario.

La complejidad de estas serie de sistemas, principalmente de los de nivel más elevado, ayuda a comprender las variaciones del umbral de tolerancia al dolor frente a la – aparente – constancia del umbral de percepción (Wyke) (6).

#### NOTA SOBRE LA NEUROFISIOLOGÍA (FISIOPATOLOGÍA) DE DOLORES CRÓNICOS

Como hemos avanzado ya al principio, determinadas situaciones de daño tisular o neural pueden deslizar la acción habitualmente inhibitoria sobre la nocicepción de fibras de gruesa vaina mielínica hacia unos efectos excitadores del dolor, lo que ha conducido a la concepción de “nociceptores durmientes” o “nociceptores silenciosos”, que “viran” hacia la asunción de este papel principalmente en condiciones de inflamación duradera de ciertos tejidos, cual es el modelo experimental de artritis crónica (8). Tales receptores son ubicuos. Numerosas fibras C habitualmente no sensibles a estímulos nocivos convencionales, se tornan excitables, mostrando un tipo de respuesta de nuevas propiedades en presencia de artritis experimental.

El mismo contraste se da en las aferencias de la vejiga urinaria entre las condiciones de normalidad y luego de la instilación de irritantes químicos. McMahon y Koltzenburg (7) se vieron conducidos a afirmar, en vir-

tud de todo ello, que “los correlatos neurofisiológicos de la nocicepción pueden depender críticamente (decisivamente) del estado del tejido periférico”.

Mientras que en situación normal la sumación temporal de una población bastante estable de nociceptores señalaría la intensidad creciente del estímulo, en el tejido inflamado podría ser mucho más importante la sumación espacial, debido al reclutamiento de nociceptores inicialmente (normalmente) “silenciosos”. “La existencia de sensores de inflamación –comentan dichos autores– plantea la posibilidad de que el dolor crónico no sea meramente una repetición del dolor agudo, sino que posea mecanismos de base fundamentalmente diferentes”. La nueva situación podría promover, además, modificaciones plásticas en el SNC (Wall, 1988).

En otra línea que la inflamación crónica y que la puesta “en marcha” por la misma de nociceptores habitualmente “silenciosos”, existen otros mecanismos para la producción de dolores crónicos, que derivan de modificaciones funcionales establecidas entonces en el SNC.

Ya K. Livingston (1943 y siguientes) sugirió que los procesos responsables del dolor crónico en la causalgia, en síndromes dolorosos postraumáticos, en el “miembro fantasma”, etc., radicaban en alguna suerte de perturbación nerviosa central (el “pool” o “embalse” neuronal internuncial del asta lateral espinal, en caso de la causalgia, etc.), que, una vez establecida, persistía aún después de suprimirse la causa. Recordamos el impacto y difusión que las hipótesis de este autor tuvieron a lo largo de los años cincuenta y sesenta (36). Más tarde fueron paulatinamente olvidadas, como comenta R. Tasker (57), para renacer en cierta forma bajo el concepto de “desaferentización”, que este propio autor analiza extensamente, contrastado con el dolor “nociceptivo”.

El dolor por desaferentización aparece como consecuencia de algunas lesiones tanto del SNC como del periférico, es casi siempre de cualidad causálgica – urente – o “disestésica” y coexiste clínicamente, también casi siempre, con ciertos defectos sensitivos. Muchas veces tarda tiempo en aparecer luego de ocurrida la lesión. En un 14% de los casos (Tasker) se acompaña de hiperpatía. No mejora ni con morfina ni tampoco generalmente recurriendo a bloqueos anestésicos o quirúrgicos proximales a la estructura lesionada, pero sí y aún a veces espectacularmente (57) mediante la inyección endovenosa de thiopental sódico.

Tasker ha podido reproducir el típico dolor por desaferentización a expensas de la estimulación esterotáxica de estructuras mediales de la calota mesencefálica y del sistema nuclear talámico intralaminar y medial. Es por ello que sugiere que el mecanismo fundamental de tal dolor es una hipersensibilidad por denervación en la zona del “tracto retículo-talámico” (que podemos concebir, probablemente, como el eslabón más alto de la vía espino-retículo-talámica). “De este modo – concluye Tasker (57) – la hipersensibilidad neuronal afectando al sistema reticulotalámico es una posible explicación de los rasgos clínicos de, por lo menos, algunos casos de dolor por desaferentización”. En ciertas ocasiones la hipersensibilidad podría generarse a un nivel inferior,

en el cuadrante ánterolateral de la médula espinal. Finalmente, Tasker admite que algunos dolores por desaferentización pueden brotar en el lugar de una lesión nerviosa periférica, como fue propuesto por Wall y cols. (1979, 1981), basándose en observaciones experimentales.

Conviene consultar a este propósito el texto del propio Wall (58) en que expone la relación crónica entre lesión y dolor, a partir de reacciones inflamatorias que cambian la sensibilidad de las terminaciones nerviosas directamente implicadas en la lesión de terminaciones vecinas.

Este autor describe una serie de mecanismos –si se quiere “en cascada”– que modifican en tales condiciones la integración aferente nociceptiva. El esquema total – concluye resumiendo es que los mecanismos dolorosos: a) Se modifican por medio de un mecanismo “compuerta” que actúa rápidamente, operando a expensas de inhibiciones que ocurren dentro del SNC, y b) la penetración de señales aferentes en el SNC se ve afectada a un ritmo mucho más lento, mediante un control de conexión que está particularmente influenciado por fibras amielínicas (fibras C) y por factores de transporte bioquímico (58).

Más aún, la argumentación de Tasker (57) debe ser puesta en relación con la cuestión disputada de si la desaferentización de un territorio en el animal, habitualmente por radicotomía posterior, es fuente de dolores y si estos dolores son entonces el motivo de que tal animal procure la autodestrucción (autotomía) de tal territorio. En 1981, W.H. Sweet (59) expresó su opinión, no totalmente taxativa, pero sí más bien reticente, acerca de las preguntas implicadas en el párrafo anterior. “La autotomía en un animal no prueba que sufra dolor o parestesias en tal parte” –concluía este autor–. Pero pocos años más tarde, Coderre, Grimes y Melzack (60), llegaban a conclusiones diferentes, digamos positivas, respecto a las cuestiones planteadas.

Los métodos fisiológicos, farmacológicos y el examen de la conducta del animal experimental “aportan sólido apoyo – afirmaban tales autores – de que la autotomía refleja dolor crónico”. Los grados de autotomía –añadían– “son una medida apropiada del grado de dolor o disestesia que resulta de la desaferentización de un miembro”.

El recurso que los autores hacen a la situación de desaferentización no es ni mucho menos banal, sino que tiene un amplio “grosor” fisiopatológico, que cabe relacionar con su valorización por Tasker (57). En efecto, Coderre y cols. (60) recuerdan experiencias previas de otros autores (Lombard y cols., etc.) que demuestran que la radicotomía posterior en ratas determina el que “neuronas del asta posterior descarguen espontáneamente a un ritmo anormalmente elevado”. Aunque pueden aparecer muy precozmente (a las 6 horas), tales descargas alcanzan un máximo aproximadamente al cabo de un mes. Pasados unos 6 meses puede registrarse una actividad anormal en el tálamo y a los 18 meses en la corteza somatosensitiva (Albe-Fessard y Bonica). “Al parecer – comentan Coderre y cols. (60) – la actividad anormal se desplaza progresivamente hacia arriba en el

seno del sistema nervioso". Por otra parte, observaciones experimentales registradas tanto en el Laboratorio de Melzack como en otros centros, sugieren que el animal sufre descargas esporádicas de dolor intenso sobre un fondo de parestesias permanentes. "Tales hallazgos –acotan Coderre y cols. (60)– sugieren que la autotomía es más bien el reflejo de breves accesos de dolor severo que de dolor tónico prolongado". Ello coincide con las características de casos clínicos con dolor, por ejemplo, subsiguientemente a arrancamiento del plexo braquial.

Finalmente importa asimismo tomar nota para el campo clínico, de la demostración por Calvino y Le Bars de que la respuesta (reflejo de defensa visceral) a los estímulos víscero-peritoneales nociceptivos está reducida en la rata con artritis crónica experimental, proporcionalmente, además, a la intensidad del dolor producido por ésta. En tal situación, el sistema de control inhibitorio nocivo difuso es puesto en marcha no

solamente por estímulos heterotópicos, y los sistemas opiáceos endógenos pueden estar involucrados en la inhibición nociceptiva recíproca.

En cuanto a la actividad "espontánea de las neuronas del asta posterior privadas de aflujo radicular, el grupo que preside Mme D. Albe. Fessard ha aportado recientemente sus nuevas experiencias (Dalal et al, 1999) (61). Dicha autora ha insistido, por otro lado, reiteradamente, que la estimulación del tálamo medial en condiciones normales no induce dolor, mientras que sí lo determina cuando existe un dolor central, aquel que ha sido últimamente analizado por Laurent y cols. (52).

Con estas referencias al delicado problema del dolor crónico, tan conflictivo y preocupante en clínica, concluimos ya nuestra aproximación de hoy a la vertiente neurofisiológica –y en cierta medida neurobioquímica y fisiopatológica– del dilatado ámbito del dolor.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Perl ER. Meylinated afferent: fibres innervating the primate skin and their responses to noxious stimuli. *J Physiol* 1968; 97: 593-615.
2. Torebjörk HE y Hallin RG. Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre: responses in intact human skin nerve. *Experimental Brain Research* 1973; 16: 321-332.
3. Bowsher D. Pain: sensory mechanisms. En: "Handbook of Clinical Neurology", 1985, vol. 1 (45): "Clinical Neuropsychology" ed JAM Frederick, Chapter 17; 227-243, Elsevier.
4. Bessou F y Perl E. Activation spécifique des fibres afférentes amyéliniques d'origine cutanée par des stimulus nocifs mécaniques ou thermiques chez le chat. *Journal of Physiologie*. 1968; 60 (supl 1): 218.
5. Mumford JM y Bowsher D. Pain and protopathic sensibility. A review with particular reference to the eth. *Pain*: 1976; 2: 223-244.
6. Wyke BD. Neurological aspects in pain therapy. A review for some current concepts. In: *Current status of modern therapy, 6: Therapy of pain*. Ed M Swerdlow 1981: 1-30.
7. Campero M., Serra-Catafau J y Ochoa JL. C-polymodal nociceptors activated by noxious low temperature in human skin. *Journal of Physiology*. 1996; 497: 565-572.
8. Mc Mahon S y Koltzenburg M. The changing role of primary afferent neurons in pain. *Pain*, 1990; 43: 269-272.
9. Koltzenburg M. The changing sensitivity in the life of the nociceptor. *Pain*: 1999; (supl 6): S93-S102
10. Cruccu G, Leandri M, Feliciani M y Manfredi M. Idiopathic and symptomatic trigeminal pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1990; 53: 1.034-1.042.
11. Reichling DB y Levine JD. The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain*, 1999; (supl. 6): S103-S109.
12. Barraquer Bordas LI. *Neurología Fundamental 3ª Edición*. Toray. Barcelona 1976.
13. Barraquer Bordas LI. Conocimiento actual de los mecanismos neurales del dolor. *Dolor*. 1986; 1: 19-35 y 1987; 2: 17-30.
14. Coggeshall RE, Applebaum ML, Fazen M, Stubbs III. TT y Sikes MT. Unmyelinated axons in human ventral roots, a possible explanation for the failure of dorsal rhizotomy to relieve pain. *Brain*. 1975; 98: 157-166.
15. Melzack R y Wall PD. Pain mechanisms. A new theory. *Science*. 1965; 150: 971-979.
16. Nathan P. The gate control theory of pain. A critical review. *Brain*. 1976; 99: 123-158.
17. Wall PD. The gate control theory of pain mechanism. A Reexamination and re-statement. *Brain*. 1978; 101: 1-18.
18. Wall PD. The dorsal horn. En: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, New York, 1984; 80-87.
19. Christensen BN y Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli. Marginal zone of the dorsal horn. *Journal of Neurophysiology*. 1970; 33: 293-307.
20. Cervero F, Iggo A y Ogawa H. Nociceptor-driven dorsal horn neurons in the lumbar spinal cord of the cat. *Pain*. 1976; 2: 5-24.
21. Cervero F y Connell LA. Fine afferent fibers from viscera do not terminate in the substantia gelatinosa of the thoracic spinal cord. *Brain Research*. 1984; 294: 370-374
22. Broucker Th de, Cesaro P, Willer JC y Le Bras D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. *Brain*. 1990; 113: 1.223-1.234.
23. Albe-Fessard D.: *La Doleur. Ses mécanismes et les bases de ses traitements*. Masson. Paris, 1996.
24. Bowsher D. Termination of the Central Brain Pathway in man. *The Conscious Appreciation of Pain*. *Brain*. 1957; 606
25. Mehler WH, Feferman ME y Nauta WJH. Ascending axon degeneration following antero-lateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain*. 1960; 83: 718-750.
26. Albe-Fessard D y Tyc-Dumont S. Fonctions somatosensibles. En: "Physiologic", de CH Kayser, tomo II "Système Nerveux Muscle". 1969. Cap V, 429-493. Flammarion. París.
27. Albe-Fessard, Levante A y Lamour Y. Origin of spinothalamic tract in monkeys. *Brain Research*. 1974; 65: 503-509.
28. Albe-Fessard D, Levante A y Lamour Y. Origin of spinothalamic and spinoreticular pathways in cats and monkeys. In *advances in Neurology*, 4 Pain de JJ Bonica. 1974; 157-166. Raven Press. New York.
29. Poggio GF y Mountcastle VB. A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensibility central nervous mechanisms in pain. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1960; 106: 266.
30. Bowsher D. Role of the reticular formation in response to noxious stimulation. *Pain*. 1976; 2: 361-378.
31. Kerr FWL. The ventral spinothalamic tract and other ascending systems of the ventral funiculus of the spinal cord. *J Comp Neur*. 1975; 159: 335-356.
32. Dennis SF y Melzack R. Pain-signalling systems in the dorsal and ventral spinal cord. *Pain*. 1977; 4: 97-132.
33. Willis WD. The origin and destination of pathways involved in

- pain transmisión. En: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain. Churchill Livingstone, New York 1984; 88-99.
34. Apkarian AV y Hodge CH J. A dorsolateral spinothalamic tract in macaque monkey. *Pain*. 1989; 37: 323-333.
  35. Apkarian AV y Hodge CH J. Primats spinothalamic pathways: II. The cells of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathway. *Journal of Comparative Neurology*. 1989; 288: 474-492.
  36. Barraquer Bordas LI y Jané Carrencá F. El Dolor. Primera parte. Ed. Paz Montalvo. Madrid. 1968.
  37. Leijon G, Boivie J y Johansson I. Central post-stroke pain. Neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*. 1989; 36: 13-25.
  38. Boivie J, Leijon G y Johansson I. Central post-stroke pain. A study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989; 37: 173-185.
  39. Vogt BA, Derbyshire S y Jones AKP. Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *European Journal of Neuroscience*. 1996; 8: 1461-1473.
  40. Tölle TH R, Kaufmann T, Siessmeier TH, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Ziegler W, Willoch F, Schwaiger M, Conrad B y Bartenstein P. Region-Specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain. A positron emission tomography correlation analysis. *Annals of Neurology*. 1999; 45: 40-47.
  41. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC y Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*. 1991; 251: 1355-1358.
  42. Barraquer-Bordas L, Gil-Saladié D y Barraquer-Feu AM. Síndrome algico hemilateral permanente por lesión córticosubcortical traumática del hemisferio izquierdo. *Neurología*. 1993; 8: 147-151.
  43. Albe-Fessard D. Interactions entre recherches fonamentale et clinique. Deux exemples tirés d'une expérience personnelle. *Can J Neurol Sci*. 1988; 15: 324-332.
  44. Tasker RR. Deafferentation. En: Wall Pd y Melzack R, edit. Textbook of pain. New York. Churchill Livingstone. 1984; pp. 119-132.
  45. MacGowan DJL, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL y Mohr JP. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction. *Neurology*. 1997; 49: 120-125.
  46. Barraquer-Bordas L, Molet J, Pascual-Sedano B y Català H. Dolor central retardado asociado a hematoma subsular seguido por tumor parieto-temporal. Efecto favorable de la estimulación crónica del núcleo VPL talámico. *Revista de Neurología*. 1999; 29: 1044-1048.
  47. Peyron R, García-Larrea I, Grégoire MC, Convers P, Lavenne P, Veyre L, Froment JC, Mauguière F, Michel D y Laurent B. Allodynia after lateral medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain* 1988; 121: 345-356.
  48. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Costes N, Convers Ph, Lavenne F, Mauguière F, Michel D y Laurent B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans. Sensory and attentional networks. *Brain*. 1999; 122: 1765-1779.
  49. Le Bars D, Dickenson AH y Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*. 1979; 6: 285-304.
  50. Le Bars D, Dickenson AH y Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supra-spinal involvement and theoretical implications. *Pain*. 1979; 6: 305-328.
  51. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Richard A, Lavenne F, Barral FG, Mauguière F, Mighel D y Laurent B. Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of an unusual case. *Pain*. 2000; 84: 77-87.
  52. Laurent B, Peyron R, García Larrea L, Mauguière F. La tomographie par émission de positrons comme moyen d'étude de l'intégration central de la douleur. *Revue Neurologique* 2000; 156: 341-351.
  53. Melzack R. From gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999. Suppl. 6: S121-S126.
  54. Basbaum AI y Fields HL. Endogenous pain control mechanisms. Review and hypothesis. *Annals of Neurology*. 1978; 4: 451-462.
  55. Behbehani MM y Fields HL. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal grey and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Research*. 1979; 170: 85-93.
  56. Behbehani MM, Jiang M, Chandier SH D Ennis M. The effect of GABA and its antagonists on midbrain periaqueductal gray neurons in the rat. *Pain*. 1990; 40: 195-204.
  57. Tasker RR. Deafferentation. En: Wall PD y Melzack R, eds. "Textbook of pain". Churchill Livingstone. New York; 1984: 119-132.
  58. Wall PD. La relación crónica entre lesión y dolor. En: "El dolor. Mecanismos básicos neurofisiológicos y farmacológicos". Instituto de Ciencias del Hombre. Madrid, 1983; 33-50.
  59. Sweet WH. Animal models of chronic pain: Their possible validation from human experience with posterior rhizotomy and congenital analgesia. *Pain*. 1981; 10: 275-295.
  60. Coderre TJ, Grimes RW y Melzack R. Desafferentation and chronic pain in animals: An evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. *Pain, experimental arthritic rats*. *Brain Research*. 1986; 370: 191-195.
  61. Dalal A, Tata M, Allègre G, Gekiere F, Bons N, Albe-Fessard D. Spontaneous activity of rat dorsal horn cells in spinal segments of sciatic projection following transection of sciatic nerve or of corresponding dorsal roots. *Neuroscience* 1999; 94: 217-228.

# Fármacos no analgésicos en el tratamiento del dolor oncológico

F. LÓPEZ TIMONEDA

*Servicio Anestesiología-Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

Constituyen un grupo de fármacos, con estructura química diferente, que no son considerados como analgésicos primarios, pues carecen de actividad analgésica intrínseca, pero aún así permiten el tratamiento sintomático y específico de ciertos síndromes dolorosos al contribuir sustancialmente al alivio del dolor. En otros casos, por el contrario, se asocian a los fármacos opiáceos y/o a los antiinflamatorios no esteroideos, bien para potenciar la analgesia mediada por ellos, bien para contrarrestar sus efectos adversos, así como para el control de otros síntomas del cáncer, tales como ansiedad, depresión, inquietud e insomnio que pueden exacerbar el dolor.

En el caso de los antidepresivos, anticonvulsivantes y corticoides, pueden tener propiedades analgésicas y/o actuar sobre alguno de los componentes fisiológicos o psicológicos de la experiencia dolorosa. Si bien no es fácil estimar la eficacia analgésica de estos agentes, al actuar por mecanismos diferentes, podemos decir que tienen alguna de las siguientes reconocidas ventajas:

- Pueden ser utilizados en pacientes de difícil control o resistentes a los analgésicos convencionales.
- Generalmente no producen dependencia.
- Permiten reducir la dosis de otros analgésicos.

En definitiva, la Organización Mundial de la Salud recomienda en la "escalera" analgésica para el tratamiento del dolor del cáncer, en todos sus escalones, los fármacos coadyuvantes o no analgésicos, para tratar los efectos colaterales de los opiáceos o los síntomas asociados al dolor, o para aumentar la analgesia (1).

Estos fármacos son ampliamente utilizados en el manejo del dolor, tanto oncológico, como no oncológico (2).

A la hora de tomar la decisión de recurrir al uso de estos fármacos el clínico deberá realizar una evaluación

del paciente y del dolor pues hay razones para pensar que los coadyuvantes no siempre son utilizados correctamente (4). Debido al gran número de fármacos incluidos en este grupo, como recomendación general y, de cara a obtener el mayor beneficio posible de ellos, el médico deberá familiarizarse con algún agente de cada uno de los grupos y para la elección del más apropiado precisa de un profundo conocimiento de las características farmacocinéticas, toxicidad y efectos fisiológicos.

## CLASIFICACIÓN

Los fármacos coadyuvantes pueden ser clasificados de la siguiente manera: psicotrópicos (neurolépticos, ansiolíticos, antidepresivos, psicoestimulantes, anticonvulsivantes), antiespásticos, antagonistas de catecolaminas, anestésicos locales, antieméticos, corticoesteroides, calcitonina, agonistas adrenérgicos, entre otros.

Sólo se comentarán los que utilizamos más frecuentemente.

**Neurolépticos.** Al grupo de los neurolépticos clásicos (metotrimeprazina, clorpromazina, flufenazina, trifluoperamina, haloperidol, etc.), hay que añadir otros neurolépticos de reciente introducción, tales como la sulpirida, la pimozida y la clozapina, cuya diferencia con los clásicos es la menor incidencia de efectos adversos (extrapiramidales) y por mostrar una mayor selectividad de acción por los receptores. Posiblemente la pimozida merezca ser mencionada por estar indicada en pacientes con dolor paroxístico o lancinante (5), si bien presenta efectos colaterales superiores a otros fármacos con la misma indicación.

Pueden ser utilizados como antieméticos, asociados a los opiáceos al potenciar los efectos sedantes de éstos, o con los antidepresivos para el dolor neuropático, relacionado con el cáncer. Por sus efectos secundarios

importantes: sedación, hipotensión y síndrome extrapiramidal, su uso es muy limitado (6).

Entre los derivados fenotiazínicos, sólo la metotrimeprazina se muestra como un analgésico eficaz siendo utilizado en fases terminales de la enfermedad oncológica, por producir además efectos sedantes, antieméticos y ansiolíticos que resultan beneficiosos en estos pacientes (7,8).

**Ansiolíticos.** Son los fármacos indicados en el manejo farmacológico de la ansiedad.

Las benzodiazepinas, desde su introducción en el año 1960, se han convertido en uno de los fármacos más frecuentemente prescritos como ansiolíticos y también por sus propiedades miorrelajantes en la espasticidad y en los espasmos musculares secundarios a una lesión aguda. Las benzodiazepinas no han mostrado tener actividad analgésica específica, modifican las características desagradables del dolor, pero no reducen la intensidad del mismo. Su utilización en el dolor crónico ha sido muy cuestionada por sus efectos sedantes y por su tendencia para generar dependencia física y psíquica (9).

El midazolam, una benzodiazepina de acción corta, rapidez de acción e hidrosolubilidad, puede ser utilizada por vía I.V. o en infusión continua subcutánea para producir sedación en enfermos terminales muy agitados y con gran ansiedad. No debe ser utilizado en sustitución de los analgésicos opiáceos, sino como adyuvante de los mismos cuando el paciente tiene dolor y agitación.

El clonazepam se utiliza frecuentemente en el tratamiento del dolor neuropático paroxístico o lancinante.

El alprazolam, a diferencia de otras benzodiazepinas, ha demostrado tener efectos antidepresivos, comparables a los antidepresivos tricíclicos y ansiolíticos, pudiendo ser utilizado en los pacientes con síndromes dolorosos crónicos en los que coexisten síntomas de ansiedad y depresión (10,11).

Otros fármacos útiles en el tratamiento de la ansiedad pueden considerarse a los beta-bloqueantes, tipo propranolol, si bien sólo controlan aspectos parciales del trastorno ansioso, tales como los derivados del aumento de la actividad simpática (temblor, palpitaciones, sudoración, etc.).

La hidroxizina es un antihistamínico derivado fenotiazínico, con una marcada acción sedante central y antiemética, además de una ligera acción atropínica y bloqueadora adrenérgica. La hidroxizina tiene efectos analgésicos y potencia la analgesia por opiáceos sin aumentar el riesgo de depresión respiratoria. El efecto analgésico se produce cuando es administrada por vía intramuscular y no por vía oral (12,13).

Otros antihistamínicos, tales como la orfenadrina y difenhidramina, poseen una cierta eficacia antiálgica, utilizados principalmente en dolores musculoesqueléticos moderados, siendo superior su eficacia cuando se administra asociada con otros analgésicos. Se desconoce el mecanismo de esta acción analgésica (14,15).

**Antidepresivos.** Desde la introducción en la práctica clínica hace más de 40 años, para el tratamiento farmacológico de la depresión, de los antidepresivos tricíclicos (imipramina, trimipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina, amineptina), y

heterocíclicos o de segunda generación (mianserina, maprotilina, amoxapina, trazadona, viloxacina) han evolucionado hasta la aparición en los últimos años de los denominados inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o de tercera generación (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram y sertralina). Las propiedades principales buscadas en estos nuevos agentes son: menor incidencia de efectos adversos, tales como sedación y efectos anticolinérgicos, efectos cardiovasculares, menor toxicidad aguda, comienzo más rápido de la acción antidepresiva y mayor eficacia en pacientes que no responden a los antidepresivos tricíclicos (16).

Los antidepresivos constituyen junto a otros fármacos dotados de actividad antidepresiva (inhibidores de mono-amino-oxidasas, sales de litio, benzodiazepinas -alprazolam- y estimulantes simpaticomiméticos) el tratamiento de elección en los cuadros depresivos.

La razón de su uso puede explicarse por la asociación dolor y depresión en los pacientes con dolor crónico. De hecho, se ha llegado a afirmar que el alivio del dolor va ligado a la mejoría de la depresión, aunque otros autores han comprobado que el efecto antinociceptivo de algunos antidepresivos tricíclicos parece ser independiente y más rápido que su efecto antidepresivo (17-20). Al igual que la maprotilina que ha demostrado tener efectos analgésicos (21) y la paroxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (22).

La elección y dosis de los antidepresivos debe ser individualizada. En nuestro medio, los más frecuentemente utilizados son los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, doxepina, imipramina) que ofrecen la posibilidad, como es el caso de la amitriptilina, de poder ser administrada por vía parenteral en pacientes con incapacidad para la deglución; comenzando con dosis bajas de 10 a 25 mg al acostarse, por sus efectos sedantes y analgésicos, y se va incrementando la dosis en 25 mg cada uno o dos días hasta conseguir el efecto deseado; la determinación de niveles plasmáticos puede servir de guía para su uso (Tabla I). Estos fármacos además del efecto analgésico directo, pueden aliviar otros síntomas frecuentes en estos pacientes, como la alteración del sueño.

Los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos incluyen: sequedad de boca, constipación, retención urinaria, visión borrosa, ataque o exacerbación de glaucoma de ángulo cerrado, alteración de

TABLA I

DOSIS INICIAL DE MANTENIMIENTO Y NIVELES PLASMÁTICOS DE ALGUNOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS (VÍA ORAL)

Fármaco	Dosis Inicial mg/24 h	Dosis Mantenimiento mg/24 h	Niveles Plasmáticos (µg/ml)
Amitriptilina	10-25	75-150	150-250
Doxepina	25-50	75-150	110-250
Imipramina	10-25	75-150	200-300
Amoxapina	50	100-150	200-400
Maprotilina	10-25	50-75	70-240

la memoria, dificultad de expresión, disminución de la sudoración y taquicardia sinusal (por sus acciones anticolinérgicas); sedación, somnolencia, hipotensión, ganancia de peso, potenciación de los fármacos depresores del SNC (por sus acciones antihistamínicas) y debido a la acción anti-adrenérgica, producen hipotensión postural, vértigo y taquicardia refleja.

Los síndromes dolorosos crónicos en los que los anti-depresivos son utilizados incluyen: dolor oncológico, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, artritis, cefaleas, dolor lumbar crónico, dolor talámico, dolor facial y dolor del miembro fantasma (23-27).

**Psicoestimulantes.** La dextroanfetamina puede potenciar los efectos analgésicos tanto de fármacos opiáceos como no opiáceos, si bien cuando se asocia con los opiáceos en el dolor postoperatorio, puede además combatir los efectos sedantes de estos (28). El metilfenidato, derivado anfetamínico, con una vida más corta que la dextroanfetamina, contrarresta la sedación y la somnolencia producida por el uso de los opiáceos en el control del dolor oncológico, durante cortos períodos de tiempo; sin embargo, su utilización crónica puede ser discutible (29).

La cafeína incrementa los efectos analgésicos de aspirina y paracetamol, a dosis de 65 mg, además de producir efectos antiinflamatorios, antipiréticos y vasoconstrictores (30, 31).

Los psicoestimulantes pueden ser utilizados para potenciar la analgesia morfínica, contrarrestar los efectos provocados por la sedación de los opiáceos y en alteraciones cognitivas, incluso aunque más discutidos para aliviar los síntomas depresivos (32, 33).

**Anticonvulsivantes.** Los fármacos principales de uso común son: fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y clonazepam. Citaremos algunos de los anticonvulsivantes desarrollados recientemente, en evaluación en el dolor crónico, como la progabida (un agonista del receptor del GABA), la vigabatrina (inhibidor de la enzima GABA-transaminasa, responsable de la inactivación del GABA), lamotrigina, que disminuye la liberación de glutamato (aminoácido excitatorio) y la gabapentina (agonista del GABA), con efectos analgésicos parece interactuar con el receptor glicina/NMDA y eleva los niveles de serotonina en el SNC.

Los fármacos anticonvulsivantes son de especial utilidad para el tratamiento de las disestesias de tipo urente y del dolor lancinante en las neuralgias crónicas, tales como: la neuralgia del trigémino, neuralgia del glosofaríngeo, neuralgia postherpética y neuralgias postraumáticas (34, 35).

Los anticonvulsivantes más empleados en la terapia del dolor neuropático, su dosis inicial y la de mantenimiento están reflejados en la tabla II.

En pacientes ancianos o muy deteriorados físicamente, las dosis iniciales se reducirán a la mitad. Si transcurridos unos días de tratamiento no aparecen efectos adversos, la dosis puede aumentarse progresivamente hasta que el dolor desaparezca.

Más importante que la dosis a utilizar de estos fármacos es la monitorización terapéutica basada en la existencia de una relación entre la respuesta farmacológica

TABLA II  
DOSIS INICIAL, DE MANTENIMIENTO Y  
CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS  
ANTICONVULSIVANTES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO  
(VÍA ORAL)

Fármaco	Dosis		Concentraciones terapéuticas aprox. (µg/ml)
	Inicial mg/24 h	Mantenimiento mg/24 h	
Carbamazepina	100	300-800	4-12
Fenitoína	50	200-400	10-20
Clonazepam	0,5	1-4	0,02-0,07
A. valproico	200	600-1200	50-100
Lamotrigina	25	100-200	3-14
Gabapentina	300	900-1200	5,9-21

o tóxica a un fármaco y la concentración de éste en un sitio accesible del organismo. Los límites de eficacia terapéutica para los distintos anticonvulsivantes son variables, situándose los niveles plasmáticos terapéuticos en el caso de la carbamazepina entre 4 y 12 µg/ml, mientras que en el clonazepam la relación entre la dosis y la concentración en plasma es muy estrecha (Tabla II), por lo que la monitorización se hace imprescindible.

La frecuencia de efectos adversos varía según los autores y entre los más frecuentes de la carbamazepina se encuentran exantema, somnolencia, mareo, incoordinación, vértigos y diplopia, que son de carácter transitorio y remiten al reducir la dosis; se debe suspender su administración en caso de anemia aplásica, reacción adversa muy rara. También se han descrito efectos indeseables con fenitoína (hiperplasia gingival o hipertricosis, ataxia, rash cutáneo, alteración de la función hepática y somnolencia) muy similares a los del clonazepam; el ácido valproico suele producir náuseas, dolores epigástricos, afectación hepática y rara vez trombocitopenia. La gabapentina parece causar una menor incidencia de efectos adversos en relación con los anticonvulsivantes clásicos y no es necesario monitorizar sus concentraciones plasmáticas para optimizar la terapia (36-39).

**Antiespásticos.** El tratamiento de la espasticidad no siempre tiene el éxito esperado, utilizándose fármacos tales como baclofeno (40), dantroleno y diacepam, entre otros, que por su acción relajante muscular pueden aliviar el clonus, los espasmos y el dolor asociado; además de la puesta en marcha de una serie de medidas generales: fisioterapia y alivio de otros problemas como estreñimiento, retención urinaria o úlceras de decúbito.

El baclofeno, miorelajante de acción central, actúa sobre los receptores presinápticos GABA<sub>B</sub>, y actúa facilitando la liberación de GABA, produce, al igual que la carbamazepina, efectos neurofisiológicos similares sobre el núcleo trigeminal espinal (41).

**Anestésicos locales.** Pacientes con dolores musculoesqueléticos o neuropáticos, entre otros, pueden beneficiar espectacularmente de bloqueos analgésicos con anestésicos locales.

Los bloqueos analgésicos producidos por los anestésicos locales tienen una duración más o menos prolongada en función de las características físico-químicas

del agente utilizado. En general, cuando el dolor está localizado en una zona determinada y no responde adecuadamente a los tratamientos farmacológicos con opiáceos o antiinflamatorios no esteroideos, los bloqueos continuos con anestésicos locales, solos o combinados con corticoesteroides durante cortos períodos de tiempo, pueden ser de gran utilidad. Por otra parte, los bloqueos con anestésicos locales pueden ser de gran ayuda pronóstica para determinar cuando un bloqueo con agentes neurolíticos puede ser beneficioso.

Dos compuestos análogos a la lidocaína, tocainida y mexiletina, activos por vía oral, han demostrado ser eficaces en el tratamiento del dolor lancinante de la neuralgia del trigémino y neuropatía diabética dolorosa, respectivamente. (42, 43).

*Antieméticos.* Las náuseas y vómitos pueden constituir en algunos pacientes oncológicos un elemento de malestar, en ocasiones más difícil de controlar que el propio dolor y más desagradable que éste.

Existen diversidad de factores etiológicos y predisponentes, desencadenantes de las náuseas y el vómito, entre los que incluimos los analgésicos opiáceos, fármacos citotóxicos, tumoraciones abdominales, aumento de presión intracraneal, estreñimiento, obstrucción intestinal, hipercalcemia, uremia, ansiedad y el propio dolor, entre otras causas. (44)

Las náuseas y vómitos pueden ser controlados por una gran variedad de fármacos que actúan a diferentes niveles: a) a nivel del centro del vómito, los anticolinérgicos y antihistamínicos; b) deprimiendo la zona gatillo quimiorreceptora (CTZ) como la fenotiazina, butirofona y metoclopramida, y c) a nivel periférico por fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento, la metoclopramida y domperidona.

Las fenotiazinas son más eficaces en el tratamiento de las náuseas y vómitos producidos por opiáceos que por fármacos citotóxicos. Su acción es mediada, probablemente, por bloqueo de receptores de dopamina en la CTZ. La sedación, hipotensión y reacciones distónicas son los efectos adversos mayores. La sedación e hipotensión son más frecuentes con la clorpromazina. Las fenotiazinas piperazínicas (perfenazina, proclorperazina, tietilperazina y trifluoperazina) son antieméticos más potentes, pero también producen mayor incidencia de efectos colaterales extrapiramidales. El haloperidol con propiedades similares a la clorpromazina, bloquea los receptores de dopamina y es también utilizado como antiemético.

La metoclopramida, actúa directamente sobre la CTZ y el centro del vómito, y a nivel periférico al aumentar la velocidad de vaciamiento gastrointestinal. Este último efecto puede ser beneficioso en el control del dolor, al favorecer la absorción de opiáceos por vía oral (45). La domperidona tiene una acción similar a la metoclopramida, y un efecto inhibitorio potente sobre la CTZ.

Otros fármacos, con actividad antiemética, tales como el ondasetron, con acción específica sobre los receptores 5-HT<sub>3</sub> y sin efectos colaterales extrapiramidales, pensamos que están más indicados para tratar los vómitos producidos por agentes quimioterápicos.

*Corticoides.* Los corticoides a altas dosis, debido a su marcada acción antiinflamatoria y antiedematosa, pueden ser de gran utilidad en el alivio del dolor oncológico al disminuir la compresión sobre las estructuras nerviosas. En tumores cerebrales o metastásicos que producen aumento de presión intracraneal, hipercalcemia, linfedema, síndromes compresivos medulares, infiltración de nervios, plexos o espacio epidural, dolor óseo, síndrome de vena cava superior, hepatomegalia y ciertas situaciones en el paciente terminal tienen sus indicaciones principales (46, 47).

Aunque es controvertido que los corticoides tengan efectos analgésicos específicos, el mecanismo de acción de éstos en pacientes oncológicos terminales no está clarificado, pero es evidente que los corticoides potencian o producen analgesia, estimulan el apetito y producen euforia; si bien, dichos efectos son de corta duración sin que se haya establecido si es debido a la pérdida de los efectos de los corticoides con el tiempo o a la evolución natural de la enfermedad (48, 49).

Los corticoides por vía intraarticular, están indicados en algunos dolores de tipo osteo-articular de origen inflamatorio (epicondilitis, síndrome del túnel carpiano, hombro doloroso, entre otros) al aliviar el dolor - inflamación y ayudar a la movilización. También se emplean por vía epidural, asociados a los anestésicos locales para el tratamiento de las lumbociatalgias y en el síndrome postlaminectomía.

Sus efectos colaterales derivados de su utilización crónica, incluyen: manifestaciones endocrinas, gastrointestinales, que pueden aumentar cuando se utilizan conjuntamente con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; osteoporosis, mayor riesgo de infecciones; hipopotasemia y leucocitosis; síntomas psiquiátricos, tales como: inquietud, insomnio, agitación y psicosis afectivas fundamentalmente, entre otros (50).

*Calcitonina.* La detección de nuevas moléculas con actividad antinociceptiva, tales como la calcitonina, supone una aportación importante en el alivio del dolor como posible alternativa a los fármacos opiáceos y a los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

El lugar de acción y el mecanismo por el que la calcitonina tiene efecto analgésico es discutido; sin embargo se puede afirmar que en el efecto analgésico de calcitonina están implicados, el sistema opioide y el sistema serotoninérgico, si bien no se puede descartar la interacción de calcitonina con otros sistemas de control del dolor.

Si bien la calcitonina no cumple las condiciones de un analgésico ideal, sí aporta una notable acción antinociceptiva, ampliamente comprobada en el tratamiento de síndromes dolorosos crónicos, así como parece demostrada su eficacia en el dolor de etiología oncológica provocado por metástasis múltiples, como han demostrado los numerosos trabajos aparecidos en la literatura (51-53).

*Agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$ .* La clonidina es un derivado imidazólico, empleado desde hace años como agente antihipertensivo. Recientemente se han demostrado propiedades hipnótico-sedantes y analgésicas, relacionadas con su acción agonista sobre los receptores

2, involucrados en la regulación del sueño/vigilia y en la modulación de la información nociceptiva espinal y supraespinal. La asociación de dosis mínimas de clonidina o dexmedetomidina a la morfina puede producir efectos supraaditivos o sinérgicos, incrementándose la efectividad de los opiáceos (54).

La clonidina administrada por vía epidural se ha mostrado efectiva en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y también en el dolor crónico, especialmente en el de tipo neuropático.

Los efectos secundarios de la clonidina, por vía epidural, incluyen hipotensión, bradicardia y sedación.

La dexmedetomidina, nuevo agonista alfa 2 adrenérgico, con acciones similares a la clonidina pero con menos efectos colaterales.

*Otros fármacos no analgésicos y terapias coadyuvantes.* En el dolor óseo oncológico resistente a los opiáceos, otros fármacos eficaces son los bifosfonatos, al mejorar considerablemente el dolor de las metástasis óseas diseminadas en algunos pacientes (55-57) y radiofármacos, así como la radioterapia. La radioterapia es efectiva en el 80% de pacientes con dolor óseo por metástasis óseas localizadas y también puede desempeñar un importante papel en el tratamiento del dolor óseo generalizado, aunque en la mayoría de los casos el alivio es transitorio (58, 59).

*Radiofármacos* (Tabla III). El estroncio-89, radioisótopo emisor beta-puro, que es captado por las metástasis osteoblásticas y el samario-153, son utilizados para el dolor óseo metastásico. Estos y otros radiofármacos pueden ser útiles en el dolor multifocal refractario, debido a lesiones osteoblásticas, en enfermo con expectativa de vida superior a 3 meses y suficiente reserva medular

(pacientes con plaquetas inferiores a 60.000 y leucocitos inferiores a 2.400 no deben ser tratados) (60-63).

TABLA III  
RADIOFÁRMACOS

Estroncio	89
Fósforo	32
Holmio	166
Renio	186
Renio	188
Samario	153
Yodo	131
Ytrio	90

Otros analgésicos coadyuvantes tales como los antagonistas de los receptores de NMDA (N-Metil-D-Aspartato) ketamina y dextrometorfano, se emplean en el control del dolor neuropático. La ketamina es el único agente anestésico general intravenoso que actúa primariamente bloqueando uno de los tres subtipos de receptores para el glutamato, el receptor NMDA, impidiendo la descarga de los fenómenos de sensibilización central que conducen al dolor neuropático. Es posible que la estimulación nociceptiva constante producida por el proceso patológico crónico produzca una liberación sostenida de glutamato. El receptor NMDA inicia y mantiene el fenómeno de sensibilización central, que está asociado a la liberación mantenida de glutamato y la consiguiente activación del receptor NMDA (64).

#### BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Cancer Pain Relief, With a guide to opioid availability, 2nd Ed. Geneva: World Health Organization 1996.
- Portenoy RK. Adjuvant analgesics agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:103-119.
- Hegarty A, Portenoy RK. Pharmacotherapy of Neuropathic pain. *Sem Neurol* 1994; 14:213.
- King SA, Strain JJ. Benzodiazepine use by chronic patients. *Clin J Pain* 1990;6:143-147.
- Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1989; 9:960-962.
- Patt RB, Proper G, Reddy S. The neuroleptics as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Management* 1994; 9: 446-453
- Lasagna L, Dekornfeld TJ. Methotrimeprazine -a new phenothiazine derivat with analgesic properties. *JAMA*, 1961; 178: 887-890.
- Beaver WT, Walenstein SM, Houde RW, Rogers A. A comparison of the analgesic effects of methotrimeprazine and morphine in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1966; 7:436-446.
- Schweizer E, Case G, Rickles K. Benzodiazepine dependence and with drawal in the elderly. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 529-531.
- Fernández F, Adams F, Holmes V. Analgesic effect of Alprazolam in patients with chronic organic pain of malignant origin. *J Clin Psychopharmacol*, 1987; 7: 167-169.
- Westbrood L, Cicala RC, Wright H. Effectiveness of Alprazolam in the treatment of chronic pain: results of a preliminary study. *Clin J Pain*, 1990; 6: 32-36.
- Stambaugh JE, Lane C. Analgesic efficacy and pharmacokinetic evaluation of mepiridine and hydroxyzine, alone and in combination. *Cancer Invest*, 1983; 1: 111-117
- Kantor TG, Steinberg FP. Studies of tranquilizing agents and mepiridine in clinical pain: hydroxyzine and meperidine. En: "Advances in pain research and therapy". Bonica JJ, Albe-Fessard (eds.), Raven Press, New York, 1976. Vol I, pp 567-572.
- Rumore MM, Schlichting DA. Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics. *Pain*, 1986; 25: 7-22.
- Sun CL, Hui FW, Hanig PP. Effect of H1 blockers alone and in combination with morphine to produce antinociception in mice. *Neuropharmacology*, 1985; 24: 1-4.
- Baumann P. Pharmacokinetic -Pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinetic*, 1996; 31: 444-469.
- Ward NG, Bloom VL, Friedel RO. The effectiveness of tricyclic antidepressants in treatment of coexisting pain and depression. *Pain*, 1979; 7: 331-341.
- Botney M, Fields HL. Amitriptyline potentiates morphine analgesia by a direct action on the central nervous system. *Ann Neurol*, 1983; 13: 160-164.
- Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW. Analgesic activity of tricyclic antidepressant. *Ann Neurol*, 1983; 13: 462-465.
- Feinmann C. Pain relief by antidepressants. Possible modes of action. *Pain*, 1985; 23: 1-8.
- Watson CPN, Chipman M, Reed K, et al. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48:29-36.

22. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144.
23. Egbunike IG, Chaffee BJ. Antidepressants in the management of chronic pain syndromes. *Pharmacotherapy*, 1990; 10: 262-270.
24. Elliott K, Foley KM. Neurologic pain syndromes in patients with cancer. *Crit Care Clin*, 1990; 6: 393-420.
25. Sharav Y, Singer E, Schmidt E et al. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain*, 1987; 31: 199-209.
26. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49:205-219.
27. Watson CP. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 392-405.
28. Forrest WH, Brown BW, Brown CR et al. Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. *New Engl J Med* 1977; 296: 712-715.
29. Bruera E, Fainsinger R, Maceachern T, Hanson J. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. *Pain* 1992; 50: 75-77.
30. Laska EM, Sunshine A, Mueller F et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984; 251: 1711-1718.
31. Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs* 1995; 49: 37-50.
32. Bruera E, Watanabe S. Psychostimulants as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 75-77.
33. Holmes VF. Medical use of psychostimulants: an overview. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25: 1-19.
34. Swerdlow M. Anticonvulsants in the therapy of neuralgic pain. *The Pain Clinic*, 1986; 1: 9-19.
35. Mcquay H, Carrol D, Jadad AR et al. Anticonvulsants drugs for management of pain: a systematic review. *Br Med J*, 1995; 311: 1047-1052.
36. Backonja M, Beydoun A, Edwards K et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
37. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
38. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A: Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain*, 1996; 12: 56-58.
39. Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H et al. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain*, 1997; 13:252-255
40. Fromm GH: Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Mgmt.*, 1994; 9: 500-9.
41. Terrence CF, Sax M, Fromm GH, Yoo CS. Effect of baclofen enantiomers on the spinal trigeminal nucleus and steric similarities of carbamazepine. *Pharmacology*, 1983; 27: 85-94.
42. Lindstrom P, Lindblom U. The analgesic effect of tocainide in trigeminal neuralgia. *Pain*, 1987; 28: 45-50.
43. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet*, 1988; 1: 9-11.
44. Baines MJ. Control of other symptoms. En: "The management of terminal malignant disease". Saunders C (ed.) pp 100-132. Ed. Edward Arnold, London, 1984.
45. Monara L, Shelly M, Quinn K, Park GR. The effect of metoclopramide on the absorption of oral controlled release morphine. *Br J Clin Pharmacol*, 1988; 25: 518-521.
46. Watanabe S, Bruera E. Corticoids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9 442-445.
47. Twycross R. The risks and benefits of corticosteroids in advanced cancer. *Drug Saf* 1994; 11: 163-178.
48. Moertel C, Shuttle A, Reitemeir R. et al. Corticosteroid therapy in preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer*, 1974; 33: 1607-1609.
49. Bruera E, Roca E, Cedaro L et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized doubleblind study. *Cancer Treat Rev*, 1985; 69: 751-754.
50. Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest*, 1989; 7: 479-491.
51. Blomqvist C, Elomaa I, Porkka L et al. Evaluation of salmon calcitonin treatment in bone metastases from breast cancer a controlled trial. *Bone*, 1988; 9: 45-51.
52. Kadow C, Gingell JC. Salmon calcitonin for bone pain in patients with metastatic carcinoma of the prostate. A pilot study. *Br J Clin Pract*, 1988; 42: 24-25.
53. Schiraldi GF, Scoccia S, Soresi E. Analgesic activity of high doses of salmon calcitonin in lung cancer. *Curr Ther Res*, 1985; 38: 592-598.
54. Dickenson, AH and Sullivan AF. Combination therapy in analgesia; seeking synergy, *Current Opinion in Anaesthesiology*, 1993; 6: 861- 865.
55. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancer? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1218-1225.
56. Cresswell SM, English PJ, Hall RR et al. Pain relief and quality-of-life assessment following intravenous and oral clodronate in hormone-escaped metastatic prostate cancer. *Br J Urol*; 1995, 76: 360-365.
57. Purohit OP, Anthony C, Tadstone CR et al. High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain. *Br J Cancer*, 1994; 70: 554-558
58. Payne R. Pain management in the patient with prostate cancer. *Cancer*, 1993; 71: 1131-1137.
59. Hoskin PJ. Radiotherapy in the management of bone pain. *Clin Orthop*, 1995; 312: 105-119.
60. Mertens WC, Stitt L, Porter AT. Strontium 89 therapy and relief of pain in patients with prostatic carcinoma metastatic to bone: a dose response relationship? *Am J Clin Oncol*, 1993, 16: 238-242.
61. Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxten KG. Strontium 89 therapy for palliation of pain due to osseous metastases *JAMA*, 1995; 274: 429-434
62. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS et al. Rhenium-186-hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 33-40.
63. Schoenich G, Palmedo, H Dierke-Dizierzon, C et al Rhenium-186 HEDP: Palliative Radionuclide Therapy of painful bone metastases. *Scand. J. Urol. Nephrol*, 1997; 31: 445 - 448
64. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-299.

# Analgésicos no opiáceos en el tratamiento del cáncer

E. CÁRDENAS, E. CABALLERO, J. HONORATO

*Servicio Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona*

## INTRODUCCIÓN

El dolor es el síntoma que más frecuentemente da lugar a una consulta en la práctica médica. Su presencia es muy común durante el desarrollo de cualquier enfermedad y es especialmente importante en los pacientes con cáncer ya que aparece no sólo en estadios avanzados, sino a veces en etapas tempranas de la enfermedad o como complicación del tratamiento.

No existe duda sobre la eficacia analgésica de la morfina y sus derivados, que desde hace mucho tiempo son considerados como los medicamentos más importantes en el tratamiento del dolor en los pacientes con cáncer.

No obstante, existe cada vez mayor evidencia de los efectos colaterales que, sobre el sistema nervioso central, pueden producir tanto las dosis elevadas que se utilizan como sus propios metabolitos (1).

Una posible forma de evitar esta toxicidad es la de usar terapia coadyuvante para disminuir los efectos adversos de los opiáceos. Además existe creciente interés sobre los mecanismos que perpetúan el dolor crónico en el cáncer y el papel que puede jugar la acción analgésica central de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Como es sabido esta familia de fármacos forman un grupo muy diverso desde el punto de vista estructural pero comparten el mecanismo de acción de inhibir la ciclooxigenasa (COX), produciendo un efecto analgésico significativo cuando se utilizan como tratamiento único para una variedad amplia de dolores, constituyéndose así en analgésicos muy a tener en cuenta para el tratamiento de pacientes con cáncer (2).

Tradicionalmente las acciones analgésicas de los AINEs se han explicado a través de su inhibición de las enzimas que sintetizan las prostaglandinas. Sin embargo los AINEs ejercen su efecto analgésico no solo a través de la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandi-

nas, sino también a través de otros mecanismos (centrales y periféricos).

Se sabe ahora que existen dos formas estructuralmente diferentes de la enzima ciclo oxigenasa (COX-1 y COX-2). La COX-1 es un miembro constitutivo normal de las células y la COX-2 es inducido en las células inflamatorias. La inhibición de la actividad de la COX-2 representa el mecanismo más importante mediante el cual los AINEs realizan su acción de analgesia, mientras que la relación de inhibición de COX-1/COX-2 determina la aparición de los efectos adversos. Además algunos AINEs inhiben la vía de la lipo oxigenasa, la cual por sí misma produce metabolitos algogénicos. La interferencia de la transducción mediada por la proteína G por los AINEs puede formar la base de un mecanismo analgésico no relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Existe una evidencia cada vez mayor de que los AINEs tienen un mecanismo de acción central que potencia el mecanismo periférico. Este efecto puede resultar de la interferencia en la formación de prostaglandinas en el sistema nervioso central. Alternativamente la acción central puede estar mediada por péptidos opioides endógenos o el bloqueo de la liberación de serotonina (5-HT), un mecanismo que incluye la inhibición de aminoácidos excitatorios o la activación del receptor de N-metil-D-aspartato (3-4).

Existe la tendencia a utilizar inicialmente los AINEs como medicación para el control del dolor de pequeña intensidad o para las primeras manifestaciones de la enfermedad tumoral. Ante el aumento o persistencia del dolor, a los AINEs se le suele agregar un opiáceo menor además de la medicación adyuvante que puede ser sustituido a su vez por un opiáceo mayor en el caso de no obtener mejoría clínica. La eficacia analgésica de los AINEs en el dolor ligero a moderado de pacientes con cáncer ha sido ampliamente demostrada y por ello se ha

sugerido su uso inicial y la introducción progresiva de los opiáceos para lograr controlarlo posteriormente.

Los AINEs son los fármacos más usados en medicina y es extremadamente común entre los pacientes oncológicos que tienen dolor, la utilización de estos fármacos como tratamiento inicial de sus síntomas. Un dato llamativo es que a veces la respuesta analgésica mejora y se convierte en adecuada al cambiar un AINE por otro.

Como normas generales de uso de los AINEs, en pacientes con cáncer (que presentan dolor leve a moderado), hay que tener en cuenta que se debe usar la vía oral siempre que sea posible y la medicación se debe administrar en horario predeterminado y en dosis individualizada según el paciente y la eficacia deseada. También se debe valorar de forma individualizada el posible beneficio de asociar otros medicamentos, usando en general principios activos únicos y no combinaciones comerciales. Por último si hay dudas sobre el control del dolor, con dosis orales adecuadas, hay que valorar el posible beneficio del cambio de vía de administración o cambio de fármaco antes de comenzar a utilizar opiáceos (5).

Existe cierto temor en utilizar AINEs en forma sostenida o crónica debido a los frecuentes efectos colaterales que pueden presentar (hemorragia digestiva, problemas con el balance de fluidos, etc.). En todo caso conviene poner en marcha estrategias para disminuirlos, como puede ser utilizar los que menos efectos colaterales hayan demostrado o agregar medicación que reduzca los riesgos de daños en la mucosa gástrica o alteraciones renales por citar algunos de ellos.

En los últimos años, se ha desarrollado una nueva generación de agentes específicos en su acción sobre la ciclo oxigenasa 2 (COX-2) para mejorar el margen de seguridad de los AINEs. Ésta y otras razones hacen necesaria una revisión sobre el lugar de los AINEs en el tratamiento del dolor oncológico, haciendo un especial hincapié en su uso como agentes coadyuvantes a los opiáceos, especialmente en los estadios avanzados de la enfermedad (6).

#### VÍAS DEL DOLOR

El estímulo nódico debe de ser de una intensidad suficiente para causar daño tisular y originar la secreción de numerosos mediadores de la inflamación. Algunos de esos mediadores inflamatorios estimulan directamente los receptores nociceptivos periféricos, mientras que otros los sensibilizan y disminuyen sus umbrales pero no inician la descarga neuronal.

La señal del daño agudo se transmite a lo largo de dos tipos de fibras nerviosas aferentes, originando los distintos tipos de dolor. Las fibras A-delta de rápida conducción (20 m/sg) son mielinizadas y transmiten el dolor agudo inicial. Las fibras C de lenta conducción (0,5-2 m/sg) son desmielinizadas y transmiten el dolor "sordo" o remanente originado de forma mecánica, térmica o química. Estas neuronas de primer orden realizan una sinapsis con neuronas de segundo orden del cuerno dorsal de la médula espinal. Las fibras A-delta

terminan fundamentalmente en la lámina I, mientras que las fibras C terminan en la lámina II.

La estimulación de los nociceptores periféricos incrementa la liberación de neuropéptidos como la sustancia P y aminoácidos excitatorios como el glutamato en el cuerno dorsal. La proyección de la información nociceptiva al tálamo es conducida hacia arriba por los haces espinotalámicos. Las sinapsis de las neuronas de segundo con las de tercer orden, en la porción ventral del tálamo, resultan en la transmisión del impulso nociceptivo hacia la corteza sensitiva, donde es percibida finalmente originando el fenómeno del dolor. Puede producirse un grado considerable de modulación endógena de la sensación del dolor, ya sea facilitadora o inhibitoria. El control se puede ejercer dentro o fuera del sistema nervioso central en las terminaciones nerviosas aferentes. Los centros espinales y supraespinales dentro del sistema nervioso central procesan y reaccionan ante el estímulo nódico. La inhibición de las vías descendentes monoaminérgicas juegan un papel importante en la modulación espinal del dolor. No obstante, la sensibilización química periférica de los mecanismos de transducción de los receptores es independiente de las conexiones centrales (7-9).

Todo el proceso descrito anteriormente resulta en la reducción del umbral al dolor y en un estado de hiperalgesia. La hiperalgesia primaria, en la cual existen cambios en el umbral del dolor dentro del área de lesión, se debe a la sensibilización de las neuronas primarias. La hiperalgesia secundaria (o mecánica) se refiere a los cambios originados en el tejido que rodea al área de daño y se cree que está relacionada con la activación de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el cuerno dorsal de la médula espinal (10).

#### MEDIADORES QUÍMICOS ASOCIADOS AL DAÑO TISULAR

El concepto de daño tisular está asociado a la liberación de mediadores inflamatorios que causan la sensibilización de los nociceptores periféricos. Estos pueden ejercer su acción en las neuronas nociceptivas ya sea por acoplamiento directo a los receptores de membrana celular (p.e. ATP) o por acción indirecta a través de mensajeros intracelulares (p.e. 5-HT). Algunos mediadores químicos pueden actuar en otros lugares de la neurona para controlar la expresión del receptor proteico o para controlar la secreción de los mediadores por otras células. Además muchas células inflamatorias pueden expresar receptores para neuropéptidos que son liberados de las terminaciones nerviosas periféricas (p.e. sustancia P). La estimulación de los nociceptores periféricos incrementa la liberación de los aminoácidos excitatorios como el glutamato, los cuales actúan como receptores de NMDA. Otros mediadores, como el factor de activación plaquetaria (PAF), pueden actuar en los vasos sanguíneos y en las células inflamatorias para originar una vasodilatación arteriolar de larga duración.

Las prostaglandinas son consideradas como importantes mediadores inflamatorios que causan hiperalgesia por sensibilización de las terminaciones nerviosas sen-

sitivas aferentes a través de los efectos de otros mediadores. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede asimismo explicar el efecto analgésico de los AINEs (3-6).

#### ACCIÓN PERIFÉRICA DE LOS AINEs

La producción de prostaglandinas depende de la liberación del ácido araquidónico, el cual a su vez es el resultado de la acción de la fosfolipasa A2 sobre los fosfolípidos de la membrana celular. El agente proinflamatorio PAF es también producido por la acción de la fosfolipasa A2. Aunque el ácido araquidónico actúa como sustrato para una serie de enzimas, las vías de la ciclo oxigenasa y la lipo oxigenasa representan las mayores rutas del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico. La ciclo oxigenasa cataliza la oxidación del ácido araquidónico lo que origina prostaglandinas cíclicas. La peroxidación catalizada por la lipo oxigenasa origina cadenas de ácidos hidroperoxieicosatetraoicos (HPE-SES) y leucotrienos ambos con capacidades quimiotácticas.

Los prostanoides generalmente no activan los nociceptores directamente pero los sensibilizan ante los estímulos mecánicos y químicos. No obstante, las prostaglandinas estables de la serie E están claramente involucradas en la hiperalgesia de la inflamación aguda. La prostaglandina E2 (PGE2) es el eicosanoide predominante en esta condición inflamatoria, actuando en forma sinérgica con otros mediadores para sensibilizar los receptores de las terminaciones nerviosas aferentes para producir "dolor inflamatorio".

Todos los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas en uno o más puntos de la vía de los endoperóxidos. Esta característica es común a los fármacos "tipo aspirina" y se cree que es la base de su acción analgésica.

Los inhibidores de la ciclo oxigenasa se pueden clasificar en tres grupos:

—Fármacos que causan inhibición rápida, reversible y competitiva.

—Fármacos que causan inhibición rápida reversible y no competitiva ("atrapamiento" de radicales libres)

—Fármacos que causan inactivación irreversible dependiente del tiempo.

La inhibición competitiva ocurre cuando un sustrato análogo presenta una unión constante a la enzima que es similar a la del sustrato pero no forma un producto. Algunos fármacos como ácido mefenámico, sulindac e ibuprofeno actúan de esta manera (3).

Los endoperóxidos generados durante el metabolismo del ácido araquidónico ejercen un mecanismo de retroalimentación positivo para estimular la actividad de la ciclo oxigenasa. Este nivel de peróxido puede ser bloqueado por los "barredores" de radicales libres y antioxidantes, que actúan como inhibidores no competitivos reversibles. Se ha sugerido que el paracetamol puede bloquear la síntesis de prostaglandinas por este mecanismo (3).

La aspirina produce una inactivación irreversible de

la ciclo oxigenasa y no modifica la actividad de la peroxidasa. Otros AINEs producen inhibición irreversible por un mecanismo distinto a la formación de un derivado acetilado de la enzima (p.e. indometacina); el efecto de estos fármacos es el de disminuir la actividad catalítica.

Existen dos endoperóxidos que son intermediarios de la síntesis de varias prostaglandinas a partir del ácido araquidónico (PGG2 y PGH2). La prostaglandina endoperóxido sintetasa (PGH sintetasa) cataliza la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina, se sabe que esta enzima está codificada por dos genes y se han determinado dos formas de enzima ciclo oxigenasa (COX-1 o PGH sintetasa-1 y COX-2 o PGH sintetasa-2).

La COX-1 y la COX-2 son proteínas estructuralmente distintas. La COX-1 es la forma presente en condiciones de normalidad y es una proteína estructural de la célula. La COX-2 es la forma inducible de la enzima, expresada en las células endoteliales, macrófagos, fibroblastos sinoviales, mastocitos, condrocitos y osteoblastos como consecuencia de un trauma tisular y juega un papel importante en la inflamación.

La inhibición de la COX-2 es el mecanismo más aparente por el cual los AINEs ejercen su efecto analgésico y es de gran interés actualmente la posibilidad de inhibir selectivamente la COX-2 para producir analgesia y originar la menor cantidad posible de efectos colaterales. No obstante es la relación entre COX-1 y COX-2 la que debe determinar o predecir la aparición de los efectos colaterales, así los AINEs con una relación mayor de 1 (que indican un mayor grado de inhibición de la enzima protectora COX-1) presentan mayor cantidad de los mismos (3-5).

Por último otros mecanismos relacionados con la acción de los AINEs a nivel periférico son la inhibición de la lipo oxigenasa que produce ciertos metabolitos del ácido araquidónico con capacidad inflamatoria (p.e. LTB4) y la interferencia con ciertos procesos de la membrana celular al ocupar receptores y comportarse como un tipo de "agonista" modificando una serie de efectos (3-5).

#### ACCIÓN CENTRAL DE LOS AINEs

El concepto tradicional que sostenía que el efecto de los AINEs era mediado exclusivamente a través de un mecanismo periférico relacionado con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas ha cambiado. Existe evidencia creciente de que los AINEs tienen un mecanismo de acción central que aumenta el efecto del mecanismo periférico.

La evidencia en estudios con animales de que los AINEs pueden ejercer algún efecto analgésico dentro del sistema nervioso central se basa en el comportamiento como respuesta a la inyección de sustancias algogénicas y en la medida de actividad evocada dentro del sistema nervioso central en respuesta a la estimulación nerviosa. La corta latencia de la respuesta inmediata refleja un mecanismo central de acción, mientras que

la hiperalgesia retrasada representa el dolor secundario a la inflamación. Además los AINEs previenen el incremento de las prostaglandinas en el líquido cefalorraquídeo tras la activación del receptor NMDA (3).

La evidencia de los estudios en voluntarios humanos y electrofisiológicos en pacientes parapléjicos muestran que los AINEs pueden ejercer algunos de sus efectos analgésicos a través del sistema nervioso central. No obstante se ha cuestionado la falta de utilidad de los potenciales evocados somatosensoriales en la evaluación de la eficacia analgésica. También es importante señalar que la infusión intratecal del acetilsalicilato de lisina puede aliviar el dolor intratable en humanos (11).

Se han sugerido varios mecanismos para explicar la acción central de los AINEs. Un efecto central antinociceptivo puede ser el resultado de la interferencia en la formación de las prostaglandinas con los transmisores o moduladores del sistema nociceptivo. Alternativamente, la acción central puede estar mediada en parte por péptidos opioides endógenos, el bloqueo de la liberación de serotonina o por un mecanismo mediado por la inhibición de aminoácidos excitatorios o receptores de NMDA:

—Un efecto inhibitorio en la síntesis de prostaglandinas centrales se apoya en el hallazgo de que diversos AINEs reducen *in vivo* la formación de las series E y F de prostaglandinas en el sistema nervioso central (p.e. indometacina) (12).

—Varios estudios en animales y humanos han implicado un mecanismo opiáceo de acción central de los AINEs en relación con la antinocicepción (p.e. ketorolaco) (13).

—Existen datos que permiten sospechar la relación directa entre un mecanismo central serotoninérgico y el efecto antinociceptivo de los AINEs (p.e. diclofenaco) (9).

—Por último, en modelos de ratas, la exposición a estímulos noxicos origina la elevación de los niveles de aminoácidos excitatorios (glutamato y aspartato) en el microdializado de la médula espinal, situación que los AINEs antagonizan (p.e. diclofenaco). Se ha sugerido asimismo que este mecanismo podría estar relacionado con la interferencia de la nocicepción mediada por el óxido nítrico a nivel espinal (9).

#### RECOMENDACIONES PARA SU UTILIZACIÓN

Debido a la ausencia definitiva de información sobre la eficacia de los AINEs como medicación adyuvante a los opiáceos, la decisión de utilizarlos debe de ser individualizada. El dolor y otros síntomas deben valorarse detalladamente antes y después de iniciar el tratamiento con AINEs y se debe documentar cualquier mejoría. Existe una gran variabilidad en cuanto al tiempo que debe transcurrir desde que se inicia el tratamiento hasta que se obtienen resultados claros de eficacia. No es posible determinar con precisión cuál debe ser la duración de este periodo de latencia. No obstante parece prudente no prolongar el tratamiento si en el transcurso de los cinco primeros días no se han obtenido resultados

convincientes (14). Los indicadores de una respuesta efectiva al tratamiento pueden ser una mejoría significativa del dolor o una disminución del uso de opiáceos con un descenso importante de sus efectos colaterales.

Merece una consideración especial el riesgo de producir lesiones de la mucosa gástrica. Parece prudente llevar a cabo la detección y erradicación de la infección por *H. pylori* si se prevé el uso de AINEs por un periodo de semanas o meses, el uso de misoprostol u otros fármacos protectores de la mucosa gástrica debe considerarse. Se debe advertir al paciente de los riesgos de irritación gástrica con la posibilidad de ulceración y pedirle que comunique cualquier signo o síntoma relacionado (p.e. melena).

Deben evitarse en lo posible los fármacos nefrotóxicos, mientras los pacientes utilizan AINEs para prevenir un efecto sinérgico. Como la toxicidad por AINEs ocurre en los pacientes que tienen un volumen circulatorio disminuido, se debe mantener una adecuada hidratación mediante la vía oral inicialmente, y conforme avance la enfermedad, utilizar la vía parenteral. Se deben hacer exámenes de sangre rutinariamente para detectar la presencia o no de insuficiencia renal y determinar su relación con el nivel de creatinina antes, durante y después del tratamiento con AINEs.

El seguimiento y control de los efectos adversos de los AINEs también necesita ser individualizado. Las funciones cognitivas deben de ser examinadas mediante cuestionarios de evaluación del estado mental. Si se presentan alteraciones, debe reconsiderarse el papel de los AINEs y en lo posible, reducir las dosis o suspender la medicación.

En todo caso la información clínica de que se dispone actualmente es bastante limitada y se requiere una mayor cantidad de estudios controlados, randomizados y doble ciego acerca de la seguridad y eficacia a largo tiempo del tratamiento adyuvante con AINEs en los pacientes con cáncer. Además, para asegurar que los beneficios no se hayan obtenido por acción de la terapia con opiáceos, estos se deben de clasificar en forma adecuada antes y durante del estudio en forma individualizada en cada paciente. Los objetivos de los estudios deben ser lograr un mejor nivel de analgesia o una reducción significativa de la dosis de opiáceos requerida, que a la larga origina la reducción de los efectos adversos. De estos, los que necesitan especial cuidado o seguimiento son la irritación gástrica y la disfunción renal, la sedación y la alteración de la motilidad intestinal así como las alteraciones cognitivas que ambos tipos de fármacos (AINEs y opiáceos) pueden originar.

Por último, otro aspecto que no se puede olvidar en este momento es la necesidad de disponer de más y mejores ensayos clínicos sobre la eficacia, control del dolor y presencia de efectos adversos con los agentes específicos de la COX-2.

#### EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON AINEs

Varios estudios han puesto de manifiesto la eficacia analgésica de los AINEs en el tratamiento del dolor pro-

ducido por el cáncer, bien sea en dosis única o a lo largo de varios días de tratamiento. Eisenger y cols. (15), en un metaanálisis que recoge 25 ensayos clínicos donde se compara la eficacia de los AINEs frente a placebo, incluyen trece estudios de dosis única, nueve de dosis múltiple y tres, tanto de dosis múltiple como de dosis única, estudiándose un total de 1545 pacientes. Del mismo se concluye que estos fármacos disminuyen en un 60% la intensidad del dolor, teniendo en cuenta que la mayoría refieren un dolor de intensidad moderada o severa. A su vez se compara su eficacia frente al placebo, obteniendo un poder analgésico de 1,5 a dos veces superior con AINEs. Esta diferencia se evidencia tanto clínica como estadísticamente. En este metanálisis también se observa cómo los pacientes que reciben medicación durante varios días padecen un mayor número de efectos adversos que los tratados con dosis única.

Los AINEs no muestran la misma actividad analgésica frente a los diferentes tipos de tumores. Debido a que suelen acumularse en los ambientes ácidos como sucede en el tejido inflamatorio, además de su capacidad antiinflamatoria tienden a ser más eficaces en el tratamiento del dolor con un componente inflamatorio. De todo ello se desprende que estos fármacos tendrán un efecto especial sobre el dolor óseo. Aunque inicialmente se sugirió que su eficacia se podría basar en la inhibición de las prostaglandinas que median la osteolisis, estudios posteriores no han demostrado este hecho (16,17).

Existe otro tipo de dolores que generalmente responden bien al uso de AINEs, como es el caso del dolor producido por la inflamación de las serosas (pleuritis o pericarditis) (18-20). Se presupone la eficacia de los AINEs en el alivio del dolor en estos mismos procesos inflamatorios que surgen como complicación de la enfermedad oncológica, pero no existen estudios realizados a tal efecto que lo evidencien.

Debido al efecto analgésico que los AINEs demuestran a nivel central inhibiendo el complejo receptor NMDA-canal iónico, se ha sugerido que también tengan un efecto importante sobre el dolor neuropático. En un estudio doble ciego y cruzado que compara naproxeno con morfina en 20 pacientes con dolor nervioso producido por un tumor maligno (21), se observa como los enfermos que recibieron naproxeno muestran una mejoría significativa del dolor respecto a la situación basal (32%,  $p < 0,05$ ), mientras los que recibieron morfina no alcanzan una mejoría significativa (21%,  $p = 0,14$ ). Aunque los autores del estudio concluyen que el naproxeno es más efectivo que la morfina en el tratamiento del dolor neuropático, la dosis administrada de morfina habitualmente en este tipo de pacientes es mayor, lo que pondría en duda la aplicación práctica en clínica de los resultados de este estudio.

#### ESTUDIOS SOBRE LA UTILIZACIÓN CONJUNTA DE AINEs Y OPIOIDES

El tratamiento con opioides es el segundo escalón en el control del dolor producido por un proceso oncológico. La terapia conjunta con AINEs tiene dos objetivos

principales, primero lograr que se controle de una forma más eficaz que únicamente con el empleo de fármacos opioides y en segundo término reducir significativamente la cantidad de opiáceo a administrar y por consiguiente mitigar los efectos adversos que podrían producir con dosis más elevadas. En la literatura existen múltiples estudios que ponen en evidencia la eficacia de la administración concomitante de ambos grupos farmacológicos.

En un estudio aleatorizado (22) en 28 pacientes tratados con metadona (2,5 ó 5 mg) más ibuprofeno (600 mg) o placebo se constató una disminución significativa del dolor medido mediante la escala VAS (escala visual análoga), en todos los pacientes que comenzaba 2 horas después de ser ingerido el fármaco y persistía durante 4 horas, aunque este descenso fue mayor en los pacientes que recibían el AINE y el fármaco opioide conjuntamente.

La mayoría de los tratamientos del dolor son crónicos y los pacientes deben recibir medicación analgésica durante periodos de tiempo prolongados. Por lo tanto los estudios de dosis única difícilmente pueden aportar datos acerca de los efectos adversos producidos por los AINEs como: irritación gástrica, úlcera gástrica y alteraciones renales que probablemente aparecerán tras una administración prolongada. Por el contrario hay que tener en cuenta que los efectos adversos debidos a la administración crónica de opiáceos tales como sedación y náuseas tienden a disminuir con el tiempo. Habrá que valorar la posible aparición de efectos adversos por el uso continuado y si es conveniente añadirlos al tratamiento con opiáceos. En este sentido un estudio (23) en 36 pacientes con dolor severo, que al inicio del mismo se hallaban bajo tratamiento con opiáceos y a su vez el 75% recibían AINEs a altas dosis, se les añadió ketocorolaco en infusión continua subcutánea. En 29 pacientes se consiguió el control del dolor tras 48 horas de haber iniciado la infusión. En 22 enfermos de los que respondieron se redujo la dosis de opioides. Los 29 estuvieron una media de 21 días con ketocorolaco en infusión, 21 pacientes continuaron con infusión continua hasta que fallecieron, dos pasaron a tomarlo vía oral, cuatro sustituyeron ketocorolaco por otro AINE y dos tuvieron que suspender ketocorolaco por los efectos adversos. Entre los que respondieron cuatro presentaron efectos adversos gastrointestinales y uno de ellos fue diagnosticado de perforación intestinal aunque en este caso la enfermedad de base pudo ser la causante.

En mujeres que padecían cáncer de mama con metástasis óseas en un ensayo (24) con flurbiprofeno controlado con placebo, se observó que las pacientes tratadas con el AINE referían una mejoría del dolor pero no se pudo constatar estadísticamente. Del mismo modo un grupo de ellas que tomaban medicación entre la que se encontraba codeína redujeron el consumo de este derivado opiáceo.

En un estudio (25) en 55 pacientes con cáncer severo que eran tratados con metadona se añadió diclofenaco, la intensidad del dolor se midió mediante la escala VAS. Los pacientes fueron divididos en varios grupos: el grupo A lo formaban aquellos en los que el dolor se

controlaba con metadona, el B lo componían los que después de tres días con metadona se les añadía diclofenaco intramuscular y por último el C que tras tres días de tratamiento combinado controlaban el dolor. Se observó que entre B y C se producía una disminución significativa del consumo de metadona de  $11,7 \pm 3,4$  mg a  $8,6 \pm 3,4$  mg/día ( $p < 0,01$ ), a su vez el dolor también disminuía en de 3 a 2 puntos en la escala VAS (consta de 5 puntos). Los efectos adversos por la toma de metadona como somnolencia, náuseas y confusión descendían significativamente ( $p < 0,05$ ). El descenso del consumo de metadona, así como la disminución de los efectos adversos se constató entre los grupos A y B.

Se realizó un estudio (26) doble ciego, randomizado y cruzado en 16 pacientes afectos de cáncer, que controlaban el dolor mediante una bomba de infusión a demanda de morfina, se les administró diclofenaco o placebo durante un periodo de dos días, con un día de lavado entre la administración de cada fármaco. En los 15 pacientes que finalizaron el estudio se pudo constatar como en el periodo que recibían diclofenaco se producía un descenso estadísticamente significativo en el consumo de morfina  $82,8 \pm 12,1$  mg frente a  $95 \pm 12,7$  mg

( $p=0,01$ ). También el dolor medido mediante la escala VAS fue de menor intensidad en los que recibieron diclofenaco, aunque no se pudo demostrar estadísticamente.

#### CONCLUSIONES

Existen numerosos datos experimentales que permiten apoyar el efecto de los AINEs sobre el dolor oncológico. Igualmente, el cúmulo de evidencias clínicas de que se dispone a este respecto es suficiente como para poder afirmar que su utilización clínica puede ser no sólo eficaz en el control de la analgesia, sino también para reducir las dosis o retrasar el comienzo de la indicación de opiáceos. Sin embargo, hay una carencia importante de suficientes ensayos clínicos, lo que no permite realizar una aproximación suficientemente precisa con el objetivo de sistematizar las indicaciones y posología de este tipo de fármacos en el tratamiento de pacientes oncológicos. Por ello en el momento actual solamente cabe reafirmar su utilidad y recomendar una individualización muy concreta para cada tipo de tumor y para cada paciente.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ripamonti C, Bruera E. CNS adverse effects of opioid in cancer patients. Guidelines for treatment. *CNS Drugs* 1997; 8:21-37
- Pacc V. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer. *Palliative Medicine* 1995; 9: 273-86
- Cashman JN. The mechanism of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52 (suppl 5): 13-23
- Jenkins CA, Bruera E. NSAIDs as adjuvant analgesic in cancer patients. *Palliative Medicine* 1999; 13: 183-96
- Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB: Mechanism of action of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Investigation* 1998; 16:509-27
- Honorato J, Martin S. Analgésicos no opiáceos. Revisión de cáncer 1991; 6: 216-20
- Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125-31
- Bruera E, Pereira J: Neuropsychiatric toxicity of opioids. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallen Z. Eds, *Proceedings of the eighth world congress on pain, progress in pain research and management, Vol 8*. Seattle, WA: IASP Press, 1997: 717-38
- Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39 Suppl. 103: 1-44
- Jordan CC. Anatomical and physiological aspects of pain perception. In: Kaufman L, editor. *Anaesthesia review 2*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 87-107
- Hoppman, RA, Peden JG, Obert SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Archives of Internal Medicine* 1991; 151: 1309-13
- Abdel-Halim MS, Sjoqvist B, Anggard E. Inhibition of prostaglandin synthesis in rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 43: 266-72
- Domer F. Characterization of the analgesic activity of ketorolac in mice. *Eur J Pharmacol* 1990; 177: 127-35
- Stambaugh JE, Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 665-69
- Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chambers TC. Efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-65
- Coombs RC, Munro-Neville A, Gazet J-C et al. Agents affecting osteolysis in patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 3: 41-44.
- Bennett A. The role of biochemical mediators in nociception and bone pain. *Cancer Surv* 1988; 7: 55-67.
- Patwarhan RV, Heilpern RJ, Brewster AC, Darrah JJ. Pleuropericarditis: an extraintestinal complication of inflammatory bowel disease. Report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1993; 143: 94-96.
- Morimoto S, Katch S, Inoue K, Terashima S, Tatsukawa H, Ida K. The efficacy of indomethacin in the treatment of uremic pericarditis. *Jap J Nephrol* 1995; 37: 140-44.
- Lorell BH. Pericardial diseases. In: Braunwald E ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1478-84.
- DelleMijn PL, Verviest HB, van Vliet JJ, Roos PJ, Vecht CJ. Medical therapy of malignant nerve pain. A randomized double-blind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. *Eur J Cancer* 1994; 30 A: 1244-50.
- Ferrer-Brechner, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med* 1984; suppl 78-83.
- Myers DG, Trotman IF. Use of ketorolac by continuous subcutaneous infusion for the control of cancer-related pain. *Postgrad Med J* 1994; 70: 359-62.
- Lomen PL, Samai BA, Lamborn KR, Sattler LP, Crampton SL. Flurbiprofen for the treatment of bone pain in patient with metastatic breast cancer. *Am J Med* 1986; 80 (suppl. 3A): 83-87.
- Mcraclant S, Sapio M, Caligara M, Scrcetta, Dardanoni G, Barresi I. Opioid-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 15-20.
- Bjorkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 1-5.

# Analgésicos opioides en el tratamiento del dolor asociado al cáncer

J. SANZ ORTIZ

*Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander*

## INTRODUCCIÓN

El dolor es una de las principales manifestaciones clínicas en el paciente oncológico, siendo el síntoma más importante en el 30-40% de enfermos en tratamiento activo, y el 70-90% de los que se encuentran en estadios avanzados y fases terminales. En EE.UU. un millón de americanos son diagnosticados de cáncer anualmente y alrededor de 500.000 desarrollan enfermedad avanzada y mueren de su enfermedad. El 75% tienen dolor a lo largo de la enfermedad. En términos generales se puede afirmar que el dolor es moderado-intenso en el 50% de los casos, y de grado muy intenso o intolerable en el 30% (1). Un 25% de ellos mueren con dolor no aliviado.

Es el síntoma más común y temido del cáncer. El enfermo lo experimenta como un avance y progresión de la enfermedad, lo que genera ansiedad y depresión, como consecuencia el umbral del dolor desciende y el grado de percepción aumenta. Según datos de la OMS, aproximadamente 5 millones de personas mueren anualmente de cáncer, y entre 4 y 9 millones padecen dolor en algún momento de su evolución. Estas cifras dan idea del importante problema médico y social que constituye el dolor en los pacientes oncológicos: una buena analgesia es útil tanto desde el punto de vista clínico como psicosocial, ya que permite al paciente mantener una buena calidad de vida, así como las relaciones interpersonales con la familia y el entorno. Con los medios actualmente disponibles, conociendo el tipo, características del dolor y con tratamiento con pauta regular y por vía oral, es posible el alivio del dolor en más del 85% de pacientes con cáncer. Los procedimientos invasivos y las Unidades del Dolor consiguen rescatar un 10% de los restantes, por lo que menos del 5% son un problema de difícil solución. La terapia analgésica debe ser: eficaz, fácil de administrar, adecuada para

cada paciente y con mínimos efectos secundarios. El objetivo principal de la terapia farmacológica es aminorar la intensidad del dolor y hacer que sea "tolerable" (2). Hay tener en cuenta que el umbral del dolor es distinto en cada paciente, y que para lo que unos es soportable, para otros no lo es.

## DEFINICIÓN

Algunos autores creen que el dolor no se puede definir. El dolor y el placer son ideas indefinibles. El dolor es un estado emocional comparable al miedo o a la ira. Todo el mundo está de acuerdo en que el dolor es una sensación y experiencia emocional no placenteras asociadas o no a daño tisular. Hay situaciones en que se experimenta dolor y no hay daño tisular. Por ejemplo el dolor de las pérdidas de personas, cosas o propiedades que se poseen y aprecian, un ejemplo es el duelo; el dolor de la culpa y de la mala conciencia; la somatización y el dolor psicológico. Es necesario subrayar que en todos los casos siempre existe dolor. La característica fundamental del dolor es que es "subjetivo" y está modulado por el carácter, la cultura, las creencias y la personalidad. El dolor es la percepción e interpretación humana del impulso nociceptivo en los niveles más elevados del cerebro. El sufrimiento es la respuesta afectiva al dolor, es su componente emocional. El dolor canceroso es el resultado individual y específico de la interrelación de los siguientes factores: a) sensación física transmitida por el sistema nervioso nociceptivo; b) estado psicoemocional del paciente (conocimiento de la verdad, miedos, ansiedad, depresión, creencias y significado del dolor, fantasías, ira, etc.); c) factores sociofamiliares como rol familiar, estado laboral, problemas económicos, asistencia deficitaria, abandono, soledad, ausencia de médico de referencia. Es una experiencia somatopsíquica en la que el componente propia-

mente físico desempeña un papel equivalente al 33% y a veces menos.

#### TIPOS DE DOLOR

1. Constante: permanece las 24 horas del día. Proveer de analgésicos con horario fijo de reloj.

2. Intermitente: Va y viene. Medicación puede ser a demanda.

3. Irruptivo: Exacerbación episódica del dolor de elevada intensidad. No previsible. Necesita dosis de rescate.

4. Incidental: dolor episódico asociado al movimiento o la tos, en cierta manera previsible. Necesita dosis de rescate preventiva antes de realizar la maniobra que lo desencadena.

5. In crescendo: exacerbación mantenida por progresión tumoral, somatización, delirio o hiperalgesia por opioides.

#### EVALUACIÓN Y MEDIDA DEL DOLOR

Un tratamiento adecuado y apropiado para cada paciente pasa por:

—Historia y examen físico detallados.

—Evaluación psicosocial

—Diagnóstico por laboratorio y estudios de imagen.

—Medida intensidad del dolor. Escala Visual Analógica (EVA) durante las 24 horas.

—Único o múltiple. Crisis de dolor agudo (irruptivo o incidental)

—Tipos patogénicos: nociceptivo (somático y visceral) y no nociceptivo (neuropático y psicógeno).

#### FACTORES DE MAL PRONÓSTICO Y DIFÍCIL CONTROL

1. Dolor neuropático

2. Dolor incidental

3. Trastorno cognitivo

4. Conflictos psicosociales no resueltos.

5. Estrategias maladaptativas a la enfermedad (abuso de alcohol o drogas).

#### ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Una estimación adecuada y fiable del dolor en el paciente con cáncer es importante en el diagnóstico de la enfermedad primaria y de las metástasis, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios (3,4). Es fundamental actuar sobre las causas y hacer una terapia integral del dolor oncológico que incluye los siguientes apartados:

1. *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 que 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.

2. *Interrupción de la vía nociceptiva:*

—Fármacos analgésicos (Aines, opioides y adyuvantes).

—Técnicas invasivas (bloqueos, cirugía, bombas implantables LCR).

3. *Modificación en la percepción del dolor*. Teniendo en cuenta todos los componentes de la percepción individual multidimensional que es el dolor. Las técnicas psicológicas, el no abandono y el apoyo incondicional resultan de gran ayuda.

#### OPIÁCEOS Y OPIOIDES

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 aísla 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 surge la legislación internacional que restringe el consumo y tenencia de morfina. Desde entonces dificultades burocráticas para la prescripción y utilización como analgésico de la 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, 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, 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.

En las Tablillas Uruk (3.000 a. C) aparece la adormidera (*Papaver somniferum*) con signos de júbilo y gozo. Mesopotamia 2.300 a. C. las plantaciones de adormidera,

opio, cáñamo, cerveza y vino como medicinas. El papiro de Ebers se usaba como neuroléptico. Opio significa jugo de adormidera (sujeta nervios). La triaca romana: pimienta, espinacardo, opio y miel; César la consumía diariamente. Nerón consumía 1 litro diario y Tito murió de sobredosis. Marco Aurelio tomaba opio todas las mañanas. En el año 312 en Europa hay 793 tiendas de venta de opio con un volumen de negocio del 15%. En el mundo musulmán la opiofagia es un modo de defender el equilibrio psíquico y de preservar la salud. Tomás Sydenham recetó 8.000 litros de láudano y él tomaba diariamente 20 g de: Vino de Málaga + 2 onzas de opio + una onza de azafrán + 1 dracma de polvo de canela y clavo. Siglo XVII cafés de Londres, París, Roma, Viena y Madrid venden agua heroica: Infusión de café + 5% de opio líquido. En 1840 China importa 40.000 chets (cajas de 68 kg de opio cada una). 1878 la totalidad del pueblo chino consumía opio (oral) de forma cotidiana. Consumían láudano: Goya, Byron, Keats, Walter Scott, Coleridge, De Quincey hasta 800 gotas diarias. 1804 se aísla la morfina del opio en Alemania y en 1818 ingresa en la materia médica. En 1885 el opio y la morfina ocupan el cuarto lugar entre los fármacos más recetados. Los tres primeros son: hierro (anemia), quinina (malaria) y éter (anestesia). En 1910 se mantiene el consumo igual. Las legislaciones restrictivas de opio y morfina comienzan en 1914-1925 en EE.UU. Esta circunstancia ha sido la promotora de las dificultades burocráticas para la prescripción médica de opioides (5). Es paradójico que en la sociedad del año 2.000 el analgésico más antiguo y eficaz en la historia de la humanidad sea el menos utilizado.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS OPIOIDES

Es un hecho de experiencia evidente, que todos los hombres han tendido siempre, consciente o inconscientemente, acertada o erróneamente, hacia el placer y evitar el dolor. El ser humano dispone de dos sistemas propios que transmiten y modulan los impulsos dolorosos. Uno centrípeto o nociceptivo (pro-dolor) y otro centrífugo o antinociceptivo endorfinérgico (antidolor). Ambos actúan sobre estructuras y centros del sistema nervioso tanto central como periférico. La felicidad y el grado de bienestar de la persona está subordinado al equilibrio u homeostasis entre ambos sistemas. Los mediadores del bienestar son los opiodes y todas aquellas circunstancias que aumentan su niveles en sistema nervioso (risa, ejercicio físico, emociones positivas, etc.) conducen a no sentir dolor.

Los fármacos opioides poseen afinidad selectiva por los receptores opioides del sistema nervioso y causan analgesia de elevada intensidad. Actúan uniéndose de forma específica a sus receptores, que son áreas especializadas de la membrana celular, altamente específicas para ciertas moléculas, y de los que se conocen tres tipos (Mu, Kappa y Delta). Los receptores opioides se encuentran en: 1. sistema nervioso central: a) asta posterior lámina I, V, llegadas de fibras C y A delta; b) diencefalo y tronco cerebral (Tabla I); 2. sistema nervioso periférico, y 3. sistema nervioso entérico.

TABLA I  
SISTEMA ENDORFINÉRGICO

Córtex, hipotálamo
Diencefalo
Sustancia gris periacueductal (SGP)
Formación Reticular
Mesencefalo
SGP
Núcleo Dorsal Rafe
Formación reticular
Protuberancia
Nucleus Coeruleus
Bulbo
Núcleo Rafe Magnum (NRM)
Destino (asta posterior)
Médula espinal
Mediadores: NE y 5- HT

La farmacodinámica de la morfina o lo que hace el organismo con ella es la siguiente. Tras su administración oral, se absorbe en el duodeno y primera porción del yeyuno, sufriendo "fenómeno de primer paso hepático", metabolizándose a sus derivados 3- y 6- glucurónido. También se metaboliza a nivel extrahepático en la mucosa del intestino delgado o en el tubo distal proximal. La biodisponibilidad oscila entre un 15-65%. La morfina-3-glucurónido, que es el principal metabolito es inactivo y la morfina-6-glucurónido se une a los receptores Mu con una potencia de 4 a 45 veces mayor que la de la morfina. Pasa bien la barrera hematoencefálica y sus niveles en LCR aumentan proporcionalmente a los séricos. Aunque se metaboliza fundamentalmente en hígado, ante una insuficiencia hepática no hay que modificar dosis, ya que tiene una extensa metabolización extrahepática (únicamente si se asocia a encefalopatía, hay que tener cuidado para no exacerbar la sintomatología neurológica central con el uso del opioide).

Si existe insuficiencia renal, el metabolito activo (M-6-G) y el inactivo (M-3-G) sufren un retraso en la eliminación, por lo que hay que ajustar dosis. Si la función renal es normal, la vida media de eliminación es de 2 a 3 horas. A veces la morfina puede exacerbar el dolor, esto se ha observado cuando se administra a altas dosis, tanto por vía e. v. como intratecal, lo que podría estar relacionado con un metabolito anómalo de la morfina (una alta cantidad de M-3-G pero no de M-6-G). No existe correlación entre los niveles en plasma y LCR y el grado de analgesia. ¿Por qué hay que individualizar las dosis de opioides? Hay tres razones: a) biodisponibilidad variable; b) tolerancia diferente para cada persona, y c) percepción distinta e individual del dolor. En las tablas II, III y IV se describen las propiedades farmacodinámicas, metabolitos y la farmacodinamia o lo que hace la morfina en el organismo.

—Mu: analgesia, depresión respiratoria, miosis, euforia, retraso del peristaltismo.

—Kappa: analgesia, disforia, efectos psicomiméticos, miosis, depresión respiratoria.

—Delta: Analgesia.

TABLA II  
MORFINA-6 GLUCURÓNIDO

- 
- Morfina vía oral produce M-6-G es más abundante.
  - M-6-G es activo y 45 veces más potente que morfina en animales
  - Dosis repetidas orales son las que elevan su nivel en LCR
  - Vida media M-6-G 3 horas.
  - Morfina oral dosis múltiples es más potente que por vía parenteral en dosis única.
  - Insuficiencia hepática conserva la capacidad de conjugación de morfina por lo que no cambia su farmacocinética.
- 

TABLA III  
MORFINA-3 GLUCURÓNIDO

- 
- Es un metabolito inactivo
  - Es capaz de reducir la actividad analgésica de la morfina
  - Antagonista morfina y M-6-G
  - Contribuye algunos efectos de intolerancia a la misma.
  - La insuficiencia renal favorece su acumulación pero no la de la morfina
  - Niveles altos en LCR producen dolor (vía intrarraquídea)
  - Fallo conversión M-3-G a M-6-G
  - Puede ser el causante del dolor paradójico producido por morfina intratecal
- 

TABLA IV  
MECANISMOS ACCIÓN MORFINA

- 
- Nivel médula.* Antinociceptivo directo.  
Bloquea sistema aferente espinal y espinalámico.
  - Nivel límbico, cortical*  
Sube umbral  
Atenua percepción  
Sensación bienestar
  - Nivel SNC.* Antinociceptivo indirecto  
Estimula sistema eferente.  
Mesencéfalo: SGP  
Bulbo: NRM  
Asta posterior: láminas I y V
  - SNP (nociceptores)*  
Nervio periférico reduce inflamación
- 

De acuerdo con sus efectos, estos fármacos se pueden dividir en varios grupos:

—Agonistas puros: Se fijan específicamente a los receptores Mu, lo que implica mayor respuesta farmacológica. Presentan afinidad por el receptor y actividad intrínseca. Son la codeína, morfina, meperidina, metadona y fentanilo.

—Agonistas parciales: Presentan actividad intrínseca

por el receptor Mu, pero hasta el 50% (por lo que tienen techo terapéutico). Buprenorfina.

—Mixtos o agonistas-antagonistas: Agonista kappa y antagonistas Mu. Si se administran a paciente que está con morfina, producen dolor. Pentazocina.

—Antagonistas: Presentan fijación por el receptor Mu, desplazando al opioide, y revirtiendo su efecto.

Los analgésicos centrales son los que se unen al receptor opioide central y bloquean la liberación de transmisores, tales como la sustancia P, impidiendo la transmisión del impulso doloroso. No mezclar agonistas puros con antagonistas o agonistas parciales. La asociación sulfato de morfina oral soluble en pacientes con reservorio cutáneo de fentanilo como dosis de rescate es de utilidad y juntos potencian su acción sobre receptor Mu (ambos son agonistas puros).

No existe en la farmacopea española disponibilidad de prescribir opioides en comprimidos por vía oral (con excepción de la solución de clorhidrato de morfina de liberación inmediata que preparan los Servicios de Farmacia de los hospitales) hasta 1988 que aparece el primer preparado de sulfato de morfina de liberación retardada. Posteriormente se suman los comprimidos de sulfato de morfina de liberación inmediata. En 1995 en el BOE se modifican las normas para la prescripción de opioides. Son suavizadas pero todavía la burocracia necesita rellenar tres impresos por cada prescripción.

#### MORFINA

Es el principal alcaloide natural del opio. Su indicación fundamental es el control del dolor, pero también tiene otras como disnea, la tos persistente, y la diarrea. Antes de nada es fundamental saber que existen dolores resistentes a morfina (Tabla VIII), para evitar descalificar como analgésico a la morfina si la empleamos en determinadas ocasiones. No tiene techo terapéutico. Sólo los efectos secundarios establecen un límite de dosis. Las vías de administración son las siguientes:

1. *Oral:* la vida media de la morfina 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 que se administran cada 4 horas, sulfato de morfina de liberación retardada cuya ventaja es la administración cada 12 horas (curva de niveles séricos más suave, con un pico menor y más tardío) y la nueva morfina con microgánulos de liberación sostenida que se puede dar una sola vez al día. Algunos pacientes necesitan la administración de la morfina retardada cada 8 horas. Si queremos efectuar un cambio de la vía de administración, la dosis oral equivale a la mitad o a la tercera parte de la dosis administrada endovenosa o subcutánea.

2. *Subcutánea:* el pico se alcanza a los 30-60 minutos y es de gran utilidad para aquellos pacientes con náuseas,

vómitos, los que no pueden tragar y los que están sedados, semiconscientes.

3. *Endovenosa*: pico sérico en 10-15 minutos y duración más breve.

4. *Intramuscular*: farmacocinéticamente es similar a la subcutánea, no ofrece ninguna ventaja y sí el inconveniente del dolor, por lo que no se suele usar.

5. *Rectal*: la biodisponibilidad 30% puede alterarse ya que el primer paso hepático puede obviarse parcialmente (dependiendo si se absorbe en canal anal o en el recto, ya que drena al sistema porta o la vena cava inferior respectivamente). La solución de clorhidrato se puede administrar bien por esta vía con buena adsorción (6).

6. *Epidural e intratecal*: vías invasivas o espinales analgesia duradera a dosis menores que las sistémicas. Son descritas en detalle en otro capítulo de esta monografía.

Los efectos secundarios de la morfina varían en su cualidad y cantidad según la vía de administración. Por ejemplo por vía intraespinal es más frecuente la retención urinaria, el prurito orofacial y la depresión respiratoria. Estos efectos son inusuales por la vía oral. Los más conocidos son:

1. *Estreñimiento*: es el efecto adverso más frecuente. Actúa a múltiples niveles del tracto digestivo y de la médula espinal y reduce las secreciones digestivas y el tránsito. Hay que anticiparse a que se instaure y pautar laxantes desde el principio. Nunca aparece tolerancia a este efecto secundario.

2. *Náuseas y vómitos*: generalmente fáciles de controlar, ocurren en dos de cada tres pacientes. El mecanismo fundamental es la estimulación del área gatillo quimiorreceptora, aunque también contribuye el aumento de la sensibilidad vestibular, el estreñimiento y el vaciado gástrico retrasado. Pronto se establece tolerancia.

3. *Somnolencia*: es frecuente al iniciar el tratamiento y cede a los 3-7 días.

4. *Depresión respiratoria*: no suele constituir un problema en el paciente oncológico. La morfina puede deprimir el centro respiratorio del tronco cerebral y producir hipercapnia progresiva. Esta reaviva la frecuencia respiratoria a través de los quimiorreceptores centrales, por lo que la morfina es un fármaco seguro en el tratamiento del dolor crónico. Únicamente da problemas si los pacientes reciben morfina por primera vez y existe insuficiencia respiratoria previa, asma o hipertensión endocraneal.

5. *Retención urinaria*: ya que aumenta el tono del músculo liso vesical con hipertonía del esfínter.

6. *Boca seca*: llega a ser muy incómodo para el enfermo porque no le permite comunicarse ni tragar.

7. *Neurotoxicidad*: alteraciones cognitivas, síndromes confusionales y mioclonias multifocales, por acumulación de M-3-G.

8. Prurito por liberación de histamina.

9. Ortostatismo por efecto vagal

10. Vértigos por estimulación vestibular.

Dependencia

1. *Psíquica*: se caracteriza por un ansia por la droga que produce un comportamiento compulsivo por la búsqueda de ésta. Rara vez se produce.

2. *Física*: cuando el tratamiento con morfina lleva instaurado 3-4 semanas y se efectúa retirada brusca o se administra un antagonista se produce a las 6-12 horas ansiedad, escalofríos diaforesis y estornudos. A las 24-72 horas náuseas, vómitos, retortijones abdominales e insomnio. Para evitarlo dar 1/4 de la dosis por dos días, luego reducción a la mitad cada dos días hasta llegar a 10 mg. Y posterior suspensión.

3. *Tolerancia*: se produce cuando es necesario subir la dosis para mantener el efecto original.

#### FENTANILO TRANSDÉRMICO

En la mayoría de los pacientes oncológicos con dolor, los opioides orales pueden proporcionar una analgesia efectiva, siendo ésta de hecho la vía de elección a emplear (8,9). Sin embargo, a menudo hacen falta vías alternativas de administración de fármacos, principalmente al progresar la enfermedad, o presentar problemas como incapacidad para tragar medicación oral (Tabla V), o cumplir los esquemas de dosificación establecidos. Por otro lado, y respecto a la administración oral, hay que tener en cuenta que la morfina y la mayoría de opioides sufren un importante primer paso de metabolismo hepático, lo cual conlleva una pérdida de potencia cuando se compara con las dosis requeridas para producir el mismo grado de analgesia con otras vías de tratamiento (10). En un estudio reciente se ha demostrado que aproximada-

TABLA V

VÍAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRACIÓN OPIOIDES	
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	COMENTARIO
Vía subcutánea	De elección en las administraciones parenterales prolongadas.
Vía endovenosa	Útil para conseguir rápidamente niveles activos en dolor severo.
Vía espinal epidural e intratecal	Requiere cirugía para implantar la bomba de infusión. Puede evitar ciertos efectos adversos de la administración sistémica de opioides.
Vía intraventricular	Requiere igualmente cirugía para la implantación del catéter y reservorio. No suele evitar los efectos secundarios de los opioides vía sistémica.
Vía sublingual	Evita el tracto gastrointestinal. Usada para la buprenorfina.
Vía intranasal	En estudio. Vía no invasiva. Potencial vía de administración con rápida acción.
Vía bucal	En desarrollo. Semejante a las vías sublingual y transmucosa.
Vía transmucosa	En desarrollo con el fentanilo. Rápida acción analgésica. Muy útil en niños y posiblemente como suplemento de la transdérmica.
Vía transdérmica	En uso con el fentanilo. Método usado en administraciones parenterales a largo plazo.

mente el 50% de pacientes en tratamiento con opioides requieren más de una vía de administración concomitantes durante el último mes de vida (10). Es por ello que están en estudio nuevas vías de tratamiento, las cuales quedan reflejadas en la tabla V.

El sistema de fentanilo transdérmico (Sistema Terapéutico Transdérmico, TTS) disponible comercialmente en España (Durogesic) consta de 4 partes: un film protector de políster impermeable que impide el contacto del fármaco con el exterior; un reservorio que contiene las moléculas activas de fentanilo en fase de gel; una membrana microporosa que permite el paso del fármaco a una velocidad constante y por último una capa adhesiva por la que tiene que pasar el fármaco. Las categorías de clasificación quedan recogidas en la tabla VI. Si se deteriora o destruye la membrana microporosa la velocidad de adsorción sería mucho mayor pudiendo alcanzar niveles tóxicos. La permeabilidad de este sistema varía ampliamente ya que se ve afectado por varios factores. La localización que ocupa en la superficie del cuerpo (no es lo mismo la piel del estrato córneo del muslo que la piel del tórax), la temperatura de la piel, el flujo sanguíneo regional (ejercicio físico), escoriaciones de la piel, funcionamiento glándulas sebáceas y sudoríparas, y otros factores del huésped.

TABLA VI

EQUIVALENCIAS SUPERFICIE PARCHES Y DOSIS LIBERADA DE FENTANILO

Dosis $\mu\text{g}/\text{hora}$	Tamaño parche $\text{cm}^2$	Contenido fentanilo $\mu\text{g}$
25	10	2,5
50	20	5
75*	30	7,5
100	40	10

\*no disponible España

Cada 10  $\text{cm}^2$  de Durogesic TTS contienen 2,5  $\mu\text{g}$  fentanilo y liberan 25  $\mu\text{g}/\text{hora}$ .

El dispositivo funciona como un "reservorio cutáneo de fentanilo" (RCF) denominación que se ajusta más a la realidad. La denominación de parche no hace justicia a las propiedades benéficas del preparado. Tras la aplicación de una primera dosis, la concentración plasmática de fentanilo aumenta progresivamente hasta un máximo que permanece estable entre la 12 y las 24 horas, para decaer lentamente a lo largo de las 48 horas siguientes. Si a los tres días se sustituye por otro se obtiene un equilibrio estacionario. Una vez alcanzada la concentración estable la administración transdérmica resulta homologable a la infusión intravenosa. Una vez retirado el RCF la concentración desciende un 50% a las 17 horas, dado que sigue siendo absorbido por la piel (grasa celular subcutánea) donde se ha formado un verdadero "reservorio". Semidiva entre las 14 y 25 horas (media 17 horas).

TABLA VII

EFECTOS SECUNDARIOS DE FENTANILO Y MORFINA

Efecto secundario	Morfina oral	Fentanilo transcutáneo
Estreñimiento	43%	14%
Náuseas	33%	9%
Vómitos	16%	6%
Mareos	16%	6%
Somnolencia	20%	10%

Las principales ventajas de esta vía son:

1. 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.

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

3. Los niveles obtenidos por este sistema son similares a los conseguidos por infusión endovenosa, aunque se alcanzan más lentamente que por esta última vía.

4. Dado que se trata de un sistema fácil y cómodo de usar, puede ser una vía útil en los pacientes que requieren regímenes con opioides durante periodos prolongados de tiempo, siempre y cuando se trate de pacientes que precisen dosis estable y conocida. No indicado en dolor agudo.

Mediante esta vía, se liberan 25  $\text{mg}/\text{hora}/10 \text{ cm}^2$  de fentanilo por medio del RCF. De esta forma, se puede modificar la dosis de fármaco cambiando la superficie del mismo.

## FARMACOQUINÉTICA

Cada RCF libera fentanilo en un porcentaje de 25  $\text{mg}/\text{hora}/\text{cm}^2$ . La biodisponibilidad es del 92%, sin que exista transformación metabólica apreciable a nivel de la superficie cutánea. El cambio de temperatura corporal en 3º incrementa la concentración máxima un 25% (18). La cantidad de fármaco liberada es directamente proporcional al tamaño del parche: 10  $\text{cm}^2$  25  $\mu\text{g}/\text{hora}$ ; 20  $\text{cm}^2$  50  $\mu\text{g}/\text{hora}$ ; 40  $\text{cm}^2$  100  $\mu\text{g}/\text{hora}$ . Las presentaciones son de cuatro dosificaciones 25, 50, 75 y 100 microgramos por hora y las concentraciones finales de fentanilo logradas son respectivamente 0,5, 1, 1,5, y 2  $\text{ng}/\text{ml}$ . La concentración mínima analgésica es de 1  $\text{ng}/\text{ml}$  Tras la aplicación 24 horas la cantidad media de fármaco liberado de un reservorio de 100  $\text{mg}$  es de 3,4  $\text{mg}$  de la cantidad original total (10  $\text{mg}$ ), de la que a su vez se absorben 2,98  $\text{mg}$  que corresponde a una biodisponibilidad del 92% (19).

Se pueden combinar entre ellas para lograr la combinación deseada. Tras la aplicación del RCF, las concentraciones séricas del fármaco aumentan gradualmente en un periodo de 12 a 18 horas, alcanzando entonces su máximo nivel analgésico (12 a 18 para *steady state*). Su contenido se libera de manera continua a través de la

piel, durante un periodo de tres días. Al retirarse los parches definitivamente las concentraciones disminuyen a la mitad en aproximadamente 17 horas, que es lo que se considera como vida media del medicamento. 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%.

La dosis debe ser ajustada individualmente, según previa titulación con morfina de liberación inmediata. Administrar siempre las dosis de rescate necesarias con opioides orales de liberación inmediata en los episodios de dolor agudo o incidental. Las equivalencias plasmáticas, según fabricante, entre morfina intramuscular, oral y fentanilo transdérmico quedan reflejadas en la tabla IX. En la tabla X se recogen las equivalencias en dosis de opioides por vía oral y parenteral.

#### APLICACIÓN CLÍNICA

Aunque el fentanilo es de acción rápida su uso transdérmico hace que la grasa subcutánea funcione como un reservorio de liberación retardada. Teniendo en cuenta que siempre hay que disponer de morfina oral de liberación inmediata para las crisis de dolor agudo o incidental, a nuestro juicio las indicaciones son las siguientes:

1. Aquellos enfermos con dolor crónico tratados con opioides por vía oral que tienen una dosis regular eficaz estable.

2. Pacientes con alteraciones funcionales de la deglución y del aparato digestivo.

3. Enfermos que presentan efectos secundarios intensos con opioides orales (neurotoxicidad, estreñimiento). El paso a RCF (rotación opioides) con dosis equivalentes permite continuar con un tratamiento analgésico eficaz.

4. Permite rescatar pacientes que no tienen una respuesta analgésica adecuada con morfina (rotación opioides).

5. Intolerancia a la morfina.

Pautas para el la utilización del RCF:

a) El primer paso es seleccionar bien el paciente. Debe responder al tratamiento con opioides y tener una dosis estable de los mismos, con pocos episodios de dolor agudo o incidental.

b) Convertir la dosis de morfina oral en 24 horas en el equivalente de RCF.

c) Suspender la morfina de liberación retardada y colocar el RCF. Desde ese momento hasta las 12 ó 24 horas tomar morfina de liberación inmediata cada 4 horas.

d) A las 24 horas sólo tomar dosis de rescate si se necesitan.

e) A las 48 ó 72 horas (dependiendo del enfermo) sustituir el RCF. Si las dosis de rescate son superiores a 3 ó 4, incrementar la dosis del RCF en 25 µg/h. Así sucesivamente hasta alcanzar la dosis eficaz.

f) Rotar zonas cutáneas de aplicación

g) No exponer al sol la zona del reservorio ya que el

aumento de la temperatura de la piel incrementa la velocidad de adsorción del fentanilo.

¿Cómo se hace el cambio en un paciente con cáncer de 150 mg de morfina oral de liberación retardada cada 12 horas al RCF. La dosis total de morfina oral es de 300 mg en 24 horas, se multiplica por 1/2 y se obtienen los µg/hora de fentanilo:

$300 \text{ mg} \times 1/2 = 150 \text{ µg/hora}$ . Ello equivale a dos parches uno de 100 y otro de 50 µg. Los rescates se calculan dividiendo la dosis total de morfina en 24 horas entre 6, o multiplicando por 1/6, en este caso si precisa rescates deben de ser de 50 mg de morfina de liberación inmediata (20). Otros autores indican que 50 µg/hora fentanilo equivalen a 60 mg morfina oral en 24 horas (20). La experiencia en nuestro servicio en pacientes con dolor oncológico intenso es que la dosis de 25 µg/hora equivale a 50-60 mg de morfina oral en 24 horas. Por lo tanto para convertir mg de morfina oral a parche de fentanilo se multiplica por 0,5 o se divide por 2 añadiendo un poco más según los casos. La dosis equianalgésica de 50 mg de morfina oral retardada corresponde a una dosis un poco superior a un parche de 25 µg. Los ensayos clínicos realizados demuestran la equivalencia del parche con la morfina en cuanto al control del dolor. Un parche de 100 µg de fentanilo transdérmico equivalen a 2-3 mg morfina/hora (21). Donner y cols coinciden afirmar que cada 60 mg de morfina oral equivalen aproximadamente a un parche de 25 µg/hora de Fentanilo transcutáneo (22). 300 mg de morfina oral en 24 horas equivalen a  $300/60 = 5$  reservorios de 25 µg/hora = 125 µg/hora = uno de 100 y otro de 25. En algunos enfermos este cálculo puede quedar corto, siendo necesario aplicar reservorio de 50 por cada 60 mg de morfina oral.

Es necesario tener en cuenta algunas observaciones con el uso del RCF. En primer lugar la piel elegida no debe ser pilosa ni tener escoriaciones. El dispositivo debe quedar adecuadamente pegado a la piel. No manipular el parche (cortar) y desecharlo si está deteriorado en alguna de sus superficies. Una vez utilizado un dispositivo de 25 µg/hora todavía contiene del 28 al 50% del fármaco (0,7 a 1,2 mg de fentanilo) y en uno de 100 µg/hora del 44 al 84% (4,4 a 8,4 mg). Los dispositivos utilizados serán retirados, doblados por la mitad coincidiendo los bordes adhesivos introducidos en la bolsa original y luego desechados (23).

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios parecen ser similares al resto de opioides, aunque parecen existir algunas ventajas que se reflejan en la tabla VII. El RCF es bien tolerado por enfermos que reciben opioides de forma crónica. Cabe destacar la baja (2%) incidencia de hipoventilación respiratoria. Las náuseas son frecuentes (23%) de forma inicial. Boca seca, astenia, sudoración y somnolencia en el 10% de casos. Un 4% de enfermos presentan reacciones tóxicas cutáneas. La menor incidencia de estreñimiento es una gran ventaja para los pacientes. Se estima en 35% de los casos incluso sin el uso de laxan-

TABLA VIII

## DOLORES RESISTENTES A OPIOIDES

Desaferenciación	Problema psicosocial
Neuralgia herpes	Cefalea de tensión
Dolor simpático	Distensión gástrica
Miembro fantasma	Artritis
Isquemia periférica	Decúbitos
Neuropatía diabética	Espasmos musculares

tes como profilaxis. De hecho es una de las indicaciones para hacer el paso (rotación) de opioides orales a RCF. La sedación inicial es transitoria y a largo plazo se comprueba disminución de la somnolencia con respecto a morfina oral. En la tabla VII se comparan los efectos secundarios del RCF y morfina oral.

La depresión respiratoria está claramente asociada a la presencia de concentraciones elevadas de fentanilo, sobre todo si no hay dolor o este ha sido controlado y los niveles persisten. Existe una relación positiva entre los niveles en plasma y la hipoventilación: entre 1,25 y 1,75 ng/ml sólo el 4% de los enfermos tuvieron hipoventilación, y la presentó el 15% niveles por encima de 1,75 ng/ml (22).

TABLA IX

## EQUIVALENCIAS PARCHE FENTANILO Y MORFINA ORAL

Morfina IM 24 horas (mg/día)	Morfina oral 24 horas (mg/día)	Dosis de fentanilo µg/hora
<23	<135	25
23-37	135-224	50
38-52	225-314	75
53-67	315-404	100
68-82	405-494	125
83-97	495-584	150
98-112	585-674	175
113-127	675-764	200
128-142	765-854	225
143-157	855-944	250
158-172	945-1034	275
173-187	1035-1124	300

TABLA X

## DOSIS EQUIANALGÉSICAS DE OPIOIDES

Opioide	Parenteral	Oral
Morfina	10 mg	30 mg
Codeína		240 mg
Buprenorfina	0,3 mg	0,4 mg
Hidromorfona	1,5 mg	7,5 mg
Metadona	10 mg	20 mg
Pentazocina	60 mg	180 mg
Petidina	75 mg	300 mg
Tramadol	80 mg	120 mg

*Palliative Medicine Symptomatic and Supportive care for patient with Advance Cancer and AIDS.* Roger Woodruff (ed). Oxford University Press 1999; 75.

## CONCLUSIONES

Las posibles desventajas de esta vía son:

1. La relativa larga vida media del fentanilo (17 horas) cuando se administra por esta vía dificulta la titulación inicial del enfermo. Es siempre necesario la administración de morfina oral de liberación inmediata para tener cubiertas las crisis de dolor agudas o el dolor incidental.

2. Por otra parte plantea una dificultad potencial para revertir la toxicidad si ésta se produce.

3. Equilibrar adecuadamente el coste con los beneficios a obtener.

A modo de resumen se puede decir que las indicaciones del RCF son:

1. Pacientes que precisan tratamiento con opioides por largo tiempo, en los que ya están determinada la dosis estable individual de morfina (titulación).

2. La evolución de la enfermedad y del alivio del dolor debe estar estabilizado, lo que quiere decir que en las fases iniciales y terminales de la enfermedad (período de agonía), donde existen altibajos en la intensidad del dolor, es de más difícil manejo.

3. En dolor crónico no oncológico de larga duración a dosis de 25 µg es de utilidad en un grupo de enfermos que queda todavía por determinar con mayor exactitud.

A destacar:

—Comodidad de administración tanto en el hospital como en domicilio, y sobretodo en medio rural.

—Menor número de recetas precisas para su prescripción.

—Menor somnolencia y estreñimiento.

—Mantenimiento estable del nivel de dosis alcanzado. No picos de sobredosificación.

—Menor incidencia de ortostatismo hipotensión y mareos.

—Recientemente la administración ha dado el punto negro a esta presentación

A tener en cuenta:

—Tener disponible morfina de liberación inmediata oral para las crisis de dolor agudo.

—No indicado en dolor agudo.

—A pesar de los estudios llevados a cabo, todavía son precisas continuas investigaciones para definir el papel del fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor del paciente oncológico, comparando con las técnicas consideradas hasta ahora como estándar. La práctica diaria nos indica que en un 5 a 10% de casos es necesario cambiar el parche cada 48 horas en lugar de las 72 horas programadas. Desconocemos las causas de esta circunstancia ¿absorción más rápida por temperatura de la piel?, ¿exposición al sol?, ¿ejercicio físico?, ¿piel con escoriaciones?, ¿propiedades idiosincrásicas del individuo? Esta circunstancia también ha sido recogida por otros autores.

El RCF es un método innovador, adecuado, seguro y cómodo que permite conseguir más enfermos con dolor aliviado y mejorar la calidad de vida de los que ya lo tienen.

## METADONA

La metadona es un opioide sintético con actividad agonista altamente eficaz. Antagoniza receptores NMDA. Tiene más potencia y es más barato que la morfina. 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. Biodisponibilidad oral del 80%. Vida media farmacocinética de 48 a 72 horas. Vida media analgésica 8 horas. Por vía oral es considerada como un analgésico opioide alternativo a la morfina e hidromorfona en el tratamiento del dolor oncológico. Pero como es mencionado arriba, el uso de este fármaco puede ser complicado por el limitado conocimiento de la dosis equianalgésica con los otros analgésicos opioides cuando se cambia en pacientes tolerantes. Cuando la morfina no proporciona alivio, otros opioides potentes del receptor Mu, tales como hidromorfona y metadona podrían ser efectivos. 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. Es posible que en el dolor neuropático la metadona tenga una indicación inmediata desde el primer momento cuando se conozca mejor su manejo.

La metadona es un opioide potente situándose por detrás de la buprenorfina y por delante de la morfina. Estudios de analgésicos a dosis única, en pacientes no acostumbrados a opioides, demuestran que la hidromorfona es aproximadamente siete veces más potente que la morfina, y la metadona es aproximadamente equipotente a la hidromorfona. Oral o endovenosa, 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. Esta declinación biexponencial puede justificar la acción relativamente corta de dosis única, y la tendencia para la acumulación de fármaco con dosis repetidas. Una disminución de la dosis y un incremento en el intervalo entre dosis puede necesitarse durante los primeros días de tratamiento con metadona oral, para prevenir efectos colaterales por acumulación. La eficacia de dosis bajas orales y rectales de metadona en el alivio del dolor de cáncer refractario a altas dosis de morfina e hidromorfona está bien documentada (20-22).

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 (20). Los mecanismos de dicho efecto incluyen la variabilidad en los receptores opioides determinada genéticamente, diferencias interindividuales en las farmacocinéticas y diferencias en los mecanismos del dolor.

En conclusión, e independientemente de los mecanismos subyacentes, el dolor no aliviado por morfina o hidromorfona endovenosas, tituladas hasta dosis que limitan los efectos colaterales, pueden responder dramáticamente a la metadona endovenosa. Los estudios realizados sugieren que cuando se convierten infusiones continuas, la metadona es al menos cinco veces más

potente que la hidromorfona; por tanto, las tablas de conversión de opioides actuales, basadas en estudios de dosis única, en pacientes no acostumbrados a opioides, son inadecuadas para proporcionar dosis de comienzo seguras de infusiones de metadona parenteral para los pacientes tolerantes a opioides.

Las indicaciones de la metadona son:

- Alergia a la morfina
- Rotación de opioides en caso de efectos secundarios (estreñimiento y neurotoxicidad) importantes.
- Dolor neuropático

Si pudiéramos manejarla con la misma facilidad que la morfina, desplazaría totalmente a ésta en el tratamiento del dolor crónico oncológico. 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. La mayoría de los enfermos se adaptan bien dividiendo por 5 la dosis total de morfina oral y administrando la dosis correspondiente de metadona cada 8 ó 12 horas (24).

## FUTURO

Dos fármacos de utilidad están próximos de estar disponibles: la hidromorfona y el fentanilo de absorción transmucosa oral.

## FENTANILO VÍA TRANSMUCOSA

La prevalencia de crisis dolor agudo o incidental en el enfermo con cáncer alcanza el 64% (24). El conseguir que el enfermo que tiene dolor duerma bien y no tenga dolor en reposo es factible en la mayoría de las ocasiones. Las crisis de dolor agudas (*breakthrough*) son dolores transitorios de intensidad alta, que se producen en los enfermos tratados con dolor crónico oncológico con opioides en pauta regular y crónica. Estos episodios agudos deben controlarse con otro opioide de acción inmediata sin modificar la pauta regular diaria opioides de liberación retardada (oral o transdérmica); de rápido comienzo, acción inmediata y duración corta; por vía no invasiva y de fácil administración. El dolor agudo provocado por el movimiento y otras maniobras plantea serias dificultades y no siempre es posible aliviarlo o prevenirlo. La posibilidad de administrar fentanilo por vía de la mucosa oral abre una posibilidad real de alcanzar el objetivo.

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 ó a través de la mucosa oral. Las nuevas técnicas vía transmucosa desarrolladas desde 1989 combinan algunas de las ventajas de la administración oral y parenteral, a la vez que eliminan algunas de sus desventajas.

La forma galénica de citrato de fentanilo transmucoso oral (CFTO) 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 color blanco 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 de fentanilo. Reúne las características siguientes: comienzo rápido (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 en los pacientes oncológicos que presentan dolor crónico. El dolor episódico agudo comprende el dolor incidental y las crisis de dolor agudo imprevisibles o dolor irruptivo. El CFTO está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de dolor (dolor irruptivo) y ha sido aprobado por la FDA en noviembre de 1998 para el tratamiento de pacientes oncológicos. El fentanilo se absorbe a través de la mucosa oral y del tracto gastrointestinal. La absorción a través de la mucosa oral es similar a la de la nitroglicerina, se caracteriza por una primera fase de absorción rápida directa a través de la mucosa (25%) que consigue un rápido pico sanguíneo. Es conveniente mantener el preparado en contacto con la mucosa o debajo de la lengua, y es importante la existencia de saliva abundante. El resto es deglutido y sigue un primer paso de metabolización hepática. Nunca masticar el preparado por que 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%). Biodisponibilidad total es del 50%. Sin embargo, existen importantes variaciones interindividuales, en parte como consecuencia de la distinta secreción de saliva por los distintos pacientes, también con esta forma galénica es necesaria la titulación individual de dosis al inicio del tratamiento. La titulación se 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 (23). La cantidad de fármaco que se absorbe directamente por la mucosa pasa directamente a la circulación sistémica, evitando el paso hepático y consiguiendo por tanto una mayor biodisponibilidad. Por otro lado, aquella que se absorbe en el tracto digestivo sufre éste primer paso metabólico hepático, consiguiéndose al final por ambas vías una biodisponibilidad del 50%. Asimismo, 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.

El fentanilo se metaboliza a nivel hepático en un 90% por el citocromo P450 en forma del nor-fentanilo (derivado inactivo). 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. Es altamente lipofílico, unión a proteínas 80-85%. La fracción libre aumenta con la acidosis. Vida media es de 7 horas. Los efectos secundarios son los clásicos de los opioides. Deben tomarse precauciones en ancianos y enfermos con insuficiencia renal. Hay que destacar el estreñimiento (6-8%), sensaciones vertiginosas y mareos (17%), náuseas (23%), vómitos (12%), boca seca (4%), somnolencia (17%), *rash* y prurito facial (4%), ortostatismo, bradicardia, diaforesis, confusión. La mezcla con alcohol tiene efectos depresores aditivos (hipotensión, hipoventilación y sedación) (22). No administrar en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO. La depresión respiratoria merece especial atención. 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. No debe utilizarse en pacientes que no estén tomando opioides de forma regular. 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.

En cuanto a la farmacocinética, comentar que tanto la nariz 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 (18), 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.

Recientemente ciertos autores han comparado la absorción sublingual de varios analgésicos opioides: los que son más liposolubles (buprenorfina, fentanilo y metadona), son absorbidos en mayor grado que la morfina.

La administración nasal de sufentanilo ha sido recientemente investigada como fármaco para sedación preoperatoria en niños y adultos, demostrando su utilidad. Sin embargo, es necesaria una mayor experiencia clínica y análisis farmacocinéticos para establecer la dosis óptima para los regímenes de Sufentanilo vía nasal.

La administración por medio de la mucosa oral de citrato de fentanilo es una nueva vía para el uso de fentanilo a través de mucosas. Consiste en un caramelo impregnado de fentanilo, con forma alargado, a veces llamado "chupa-chups". La absorción por la mucosa oral es rápida, comenzando el efecto analgésico a los 15 minutos de iniciar el tratamiento (19), siendo el pacien-

te capaz de regular la dosis cuando los efectos deseados se han conseguido. La dosis máxima en la circulación sistémica es 12,5 microgramos, llegándose a tales niveles a los 17 minutos del inicio. Esto crea un pico en la concentración plasmática a los 25 minutos de la administración. La vida media es de 7 horas, pudiendo detectarse en plasma durante 24 horas. La biodisponibilidad de esta vía, aproximadamente 50%, es similar a la de buprenorfina sublingual, y mayor que la de morfina sublingual. Las dosis recomendadas para la administración transmucosa es de 5 microgramos/ Kg en adultos (2,5 a 5 microgramos en pacientes ancianos), y 5-15 mg/Kg en niños. Una vez el efecto deseado es conseguido, debe suspenderse la administración del fármaco.

Los analgésicos opioides están comenzando a usarse vía transmucosa para diferentes aplicaciones clínicas, como son la sedación y la analgesia. La fisiología y farmacocinética de esta vía permiten una absorción y acción del fármaco sólo comparable con la administración parenteral. Esta nueva técnica viene a engrosar los métodos ya disponibles para el control del dolor en el paciente oncológico. Si se dispone de ello, es el método más eficaz, rápido y cómodo para las dosis de rescate y para prevención del dolor incidental (por ejemplo al enfermo en la cama para la higiene personal).

Los pacientes elegibles para recibir CFTO son aquellos que están recibiendo opioides de forma regular por lo menos 60 mg al día por vía oral o parche de fentanilo de 50 µg/hora. 80% de los pacientes tiene mejoría a los 10

minutos (23,24). La potencia relativa de la morfina intravenosa y CFTO es de 10:1 (límites 8-14:1); así 2 mg i.v. de morfina = 0,2 mg de fentanilo = 200 µg CFTO (25).

#### CONCLUSIÓN

Decía Villaespesa: “¡El mayor dolor del mundo / no es el que mata de un golpe,/ sino aquel que, gota a gota, / horada el alma y la rompe!”. El dolor proporciona una oportunidad para el heroísmo que es aprovechada con asombrosa frecuencia. Algunas víctimas del dolor crónico degeneran. Se vuelven quejumbrosos, y utilizan su privilegiada posición de enfermos para ejercer la tiranía doméstica. Mas el prodigio es que sean tan pocos los fracasados y tantos los héroes. El dolor físico representa un desafío que la mayoría es capaz de reconocer y afrontar. El médico, como espectador comprometido con el problema del enfermo, debe hacer lo posible para que la persona con dolor no tenga ni que ser un héroe ni fracasar ante tal desafío. Simplemente tiene que conseguir evitar el dolor. Este objetivo es alcanzable en un alto porcentaje de enfermos (90%) utilizando adecuada y racionalmente los recursos que siempre ha dado la naturaleza (sauce = aspirina, jugo de adormidera = opio). El hombre no está hecho para sufrir, sino que su destino verdadero y último es felicidad y amor. Hagamos felices a nuestros pacientes y apliquemos el dicho: “Para el dolor oncológico: por favor, ¡morfina, como es lógico!”.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. Fields HL, Dubner R, Cervero F, eds. *Advances in pain research and therapy*, Vol 9. New York: Raven Press, 1985; 589-616.
- Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* 1995; 22 (13); 67-72.
- Foley KM. The treatment of cancer pain. *N.Engl.J. Med* 1985; 313:84-95.
- Payne R, Foley KM. Advances in the management of cancer pain. *Cancer Treat. Rep* 1984; 68:173-183.
- Antonio Escotado: El opio en Oriente y Occidente. En: *Historia de las drogas II*. Antonio Escotado (ed). Alianza Editorial S.A. Madrid 1998; 146-173.
- Sanz Ortiz J: Analgesia con morfina rectal en pacientes oncológicos. *Neoplasia* 1987; 4: 212 - 214.
- Twycross RG. Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine? *Pain* 1977; 3:93-104.
- Walsh D. Oral morphine in chronic cancer pain. *Pain* 1984; 18:1-11.
- Jaffee JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonist. In: Gillman AG, Goodman LS, Rall TW, et al., eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. New York: Mac-Millan, 1985; 491-531.
- Coley N, Adelhardt J, Foley KM, et al. Characteristics of terminal illness in advanced cancer patients: pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J Pain Sympt Man* 1990; (in press).
- Gunther RT. *The Greek herbal of Dioscorides*. Oxford University Press, 1934; 458.
- Michales AS, Chandrasekaran SK, Shaw JE. Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *Am Inst Chem Eng J* 1975; 21: 985-996.
- Lehmann KA, Zech D. Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7 (3): 508-516.
- Simmonds MA, Richenbacher. J Transdermal fentanyl: longterm analgesic studies. *J. Pain Symptom Manage* 1992; 7 (3): 36-39.
- Miser AW, Narang PK, Dothage JA, Young HC, Sindelar W, Miser Js. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989; 37: 15-21.
- Southam M. Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy. *Anti Cancer Drugs* 1995; 6 (3): 29-34.
- Kanner R. Analgésicos opioides. En: *Secretos del tratamiento del dolor*. Ronald Kanner (Ed). Mc Graw Gill Interamericana México. 1998; 219-223.
- Gupta SK, Shouthman M, Gale R, Hwang SS. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. *J Pain Symptom Manag* 1992; 7: S17-28.
- Portenoy PK, Shouman MA, Gupta SK et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993; 78: 36-43.
- Suresh K. Joishy. Day to day use of morphine. In: *Palliative Medicine Secrets*. Suresh K. Joishy (ed). Hanley & Belfus Inc Philadelphia 1999; 103.
- Kanner R. Analgésicos opioides. En: *Secretos del tratamiento del dolor*. Ronald Kanner (Ed). Mc Graw Gill Interamericana México. 1998; 219-223.
- Wright C, Haster JS, Southam M. Post-hoc pharmacodynamic analysis by blood level stratification. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 133.
- Rizo Valero A. Fentanilo en el tratamiento de primera línea del dolor oncológico. *Revisiones en Cáncer* 1999; 13, 3 (suppl): 42-57.
- Wright C, Haster JS, Southam M. Post-hoc pharmacodynamic analysis by blood level stratification. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 133.
- IDonnerB, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996; 64: 527-534.

# Radioterapia en el tratamiento del dolor

E. VERGER, M. MOLLÀ, I. HENRÍQUEZ, A. BIETE

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona. Barcelona

## INTRODUCCIÓN GENERAL

El tratamiento del dolor relacionado con el cáncer incorpora el manejo de la enfermedad de base, con la combinación de analgésicos, radioterapia, técnicas anestésicas, rehabilitación y soporte psicológico. El dolor por cáncer es tratado con efectividad entre el 85 y 95% de los casos con métodos integrados en sistemas de tratamientos farmacológicos y antitumorales.

La definición de la causa, tipo, distribución del dolor, los factores que lo exacerban o alivian, su asociación con otros signos y síntomas así como su interferencia en las actividades cotidianas del paciente y en el estado psicológico del paciente nos permitirán individualizar el tratamiento. Por otra parte el desarrollo de herramientas validadas de valoración, como las escalas analógicas visuales (EVA) han proporcionado posibilidades de evaluar y comparar los resultados.

El tratamiento farmacológico del dolor se aborda en otro capítulo. Nosotros nos dirigiremos a valorar el papel de la irradiación en el dolor relacionado con el cáncer, diferenciando tres apartados: el dolor vinculado con las metástasis óseas, el dolor radicular por invasión o compresión de estructuras nerviosas y el dolor local ocasionado por la presencia de masas tumorales.

El dolor de origen neoplásico puede deberse a dos fenómenos: la *compresión* de estructuras tisulares y nerviosas y la *infiltración* de las mismas. Ambos fenómenos coexisten o predominan uno respecto al otro en los diferentes tipos de neoplasias. En general, los tumores que macroscópicamente aparecen con morfología nodular y/o pseudoencapsulados suelen provocar dolor por compresión. Los tumores mal delimitados acostumbran a provocarlos por infiltración, en especial si adoptan patrones perineurales. En general, el *volumen tumoral* también tiene relación con la aparición de síntomas dolorosos, muy especialmente en espacios cerrados no

distendibles como la bóveda craneana. La aparición subsiguiente de hipertensión endocraneal también incrementa la cefalea.

El efecto antiinflamatorio-analgésico de las radiaciones ionizantes, bien conocido desde hace ya más de ochenta años, no tiene unos mecanismos fisiopatológicos bien establecidos. Las respuestas observadas son en ocasiones muy precoces, con dosis bajas que no consiguen un efecto apreciable en la disminución del volumen tumoral. No se halla tampoco una correlación apreciable con la radiosensibilidad del tumor ni con la remisión volumétrica. Debido a ello se cree que el papel de la radioterapia puede deberse, además de la acción antitumoral específica, a la inhibición de los mediadores del dolor como los péptidos neurogénicos o las prostaglandinas (1).

Las diversas modalidades de radioterapia que se emplean con finalidad antiálgica se describen en la tabla I.

TABLA I

RDT

a. Externa	campos limitados hemicorporal	supradiafragmática infradiafragmática central
b. Metabólica	Estroncio 89 Samario 145	
c. Braquiterapia	No utilizada	

Dada la situación clínica del enfermo y su pronóstico, en general se procura que los esquemas de radioterapia paliativa sean cortos, de una a dos semanas, con dosis bajas o moderadas y técnicas sencillas.

## METÁSTASIS ÓSEAS

La afectación ósea es muy frecuente en los pacientes con cáncer. La mayoría de los tumores diseminan a nivel óseo, pero existen neoplasias con mayor osteofilia como los carcinomas de mama, próstata y pulmón, cuya prevalencia de metástasis óseas se sitúa en un 80% (2).

Actualmente se está replanteando el manejo de estos pacientes por diversas razones: en primer lugar se ha evidenciado un incremento en la incidencia de metástasis óseas gracias a la existencia de largos supervivientes como resultado de una mayor eficacia de los tratamientos oncológicos tanto en tumores primitivos como en situaciones metastásicas. Asimismo, el dolor provocado por las metástasis óseas constituye el síntoma que con más frecuencia requiere tratamiento en los pacientes con cáncer metastásico, por otra parte las complicaciones de los pacientes con metástasis óseas son frecuentes y ocasionan una elevada morbilidad. Finalmente, los pacientes con metástasis óseas tienen una supervivencia mayor que los pacientes con otras localizaciones metastásicas.

El objetivo principal de la irradiación de las metástasis óseas consiste en conseguir una paliación de los síntomas e intentar el control local a largo plazo, en especial en metástasis óseas por cáncer de mama o próstata donde se observan supervivencias medias prolongadas de 20-24 meses (2).

## METÁSTASIS ÓSEAS SINTOMÁTICAS

El objetivo principal es el control del dolor. El dolor es el síntoma principal de las metástasis óseas (65-75%). La invasión ósea por células tumorales produce cambios morfológicos derivados de la destrucción y nueva formación ósea, estimulación de sustancias nociceptivas como las prostaglandinas (PGE1, PGE2), citoquinas, factores de activación de osteoclastos y factores de crecimiento tumoral. La radioterapia ha demostrado ser muy eficaz para paliar el dolor por metástasis óseas, aunque los mecanismos de acción son poco claros. Se produce una disminución de la masa tumoral que puede asociarse a una disminución de la compresión del periostio y de las raíces nerviosas, pero no explica el alivio del dolor experimentado a las 24 horas después de una irradiación hemicorporal, probablemente producido por la liberación de mediadores químicos.

La tasa de respuestas es del 80-90%, manteniéndose la respuesta durante el tiempo de supervivencia en el 65-75%, en los largos supervivientes la duración de la respuesta es de 1 año, el alivio del dolor se presenta normalmente a los 3-10 días después del tratamiento con radioterapia (5).

*Consideraciones técnicas.* La radioterapia paliativa raramente requiere planteamientos complejos, los esquemas deben ser fácilmente aplicables y reproducibles, el confort del paciente es esencial. Los tratamientos tienen que estar bien documentados, ya que se pueden requerir nuevos tratamientos en áreas próximas. El campo de irradiación debe de ser amplio.

En el caso de metástasis vertebrales se incluirán uno o dos cuerpos por encima y por debajo de la vértebra afecta, y en las metástasis en huesos largos el margen será de unos 5 cm.

*Esquemas de tratamiento.* Un amplio rango de dosis única y dosis fraccionadas han sido aplicadas en el tratamiento de las metástasis óseas sintomáticas, numerosos estudios aleatorizados prospectivos y estudios retrospectivos muestran que el tratamiento paliativo con dosis única es igual de efectivo que los regímenes multifraccionados (Tabla II). La dosis única óptima para el alivio de dolor es probablemente de 8 Gy, aunque pueden aplicarse 4 Gy con buenos resultados en casos de mala tolerancia, y se requieren más estudios aleatorizados que confirmen la tendencia de que 6 Gy no produce resultados inferiores a 8 Gy (6).

TABLA II  
ENSAYOS ALEATORIZADOS SOBRE RT PALIATIVA EN METÁSTASIS ÓSEAS

Ensayo	Dosis Gy	n.º fx	n.º pts	%Resp	%RC	Duración respuesta
Tong (1982) <sup>5</sup>	20 <sup>a</sup>	5	266 <sup>a</sup>	90	53	26 semanas
	40,5 <sup>a</sup>	15		92	61	29
	15 <sup>a</sup>	5		89	49	20
	20 <sup>b</sup>	5	750	89	56	17
	25 <sup>b</sup>	5		87	49	15
	30	10		92	57	23
Madsen (1983) <sup>10</sup>	20	2		48	NS	NS
	24	6		47	NS	NS
Price (1986) <sup>11</sup>	8	1	140	82	35	57
	30	10	148	71	27	59
Cole (1989) <sup>12</sup>	8	1	16	88	NS	NS
	24	6	13	85	NS	NS
Hoskin (1992) <sup>13</sup>	4	1	134	44	36	70% 12 sem
	8	1	138	69	39	60% 12 sem
Rasmunsson (1995) <sup>14</sup>	30	10	100	66	NS	65% 12 meses
	15	3	100	69		90% 12 meses
Gaze (1997) <sup>15</sup>	10	1	134	84	39	11,5 sem
	22,5	5	131	89	42	11,0 sem
Nielsen (1998) <sup>16</sup>	20	4	119	71	15	62% 6 meses
	8	1	122	62	15	62% 6 meses
Jeremic (1998) <sup>6</sup>	4	1	109	59	21	42 sem
	6	1	108	73	27	50 sem
	8	1	110	78	32	47 sem
Steenland (1999) <sup>17</sup>	24	6	586	69	33	20 sem
	8	1	585	72	37	24 sem

<sup>a</sup> - Metástasis solitarias

<sup>b</sup> - Metástasis múltiples

En general, en la práctica clínica se aplicarán esquemas fraccionados (30 Gy/10 fr o 20 Gy/5 fr), en metástasis óseas como única manifestación metastásica y una esperanza de vida superior a 1 año o bien en la irradiación de grandes volúmenes anatómicos y en cambio en las otras situaciones se prefieren dosis únicas.

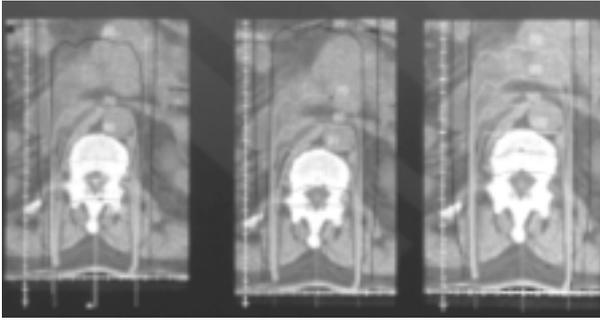


Fig. 1. Cortes de TAC vertebral con superposición de la dosimetría obtenida con un haz de radiación posterior. La utilización de fotones de 6 MV de acelerador lineal es claramente más favorable que la de Cobalto-60, menos penetrante, en especial cuando la lesión se halla en la mitad anterior del cuerpo vertebral.

#### METÁSTASIS ÓSEAS ASINTOMÁTICAS

En las 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, sobretodo por lesiones metastásicas líticas y en huesos que soportan carga. Es importante anticiparse a la fractura ya que éstas 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 (7). Después de la estabilización quirúrgica, la mayoría de autores recomiendan la irradiación para tratar la enfermedad microscópica y para estabilizar el hueso.

Cuando no pueda realizarse tratamiento quirúrgico, está indicada la radioterapia con el objetivo de recalificar el hueso. Las dosis a administrar no están bien determinadas aunque se desaconsejan dosis únicas y se recomiendan esquemas con fraccionamiento estándar.

#### IRRADIACIÓN HEMICORPORAL

Indicada esencialmente en el dolor por múltiples metástasis óseas. El índice de respuestas es del 50-100% (8). La respuesta al tratamiento se observa durante las primeras 72 horas en el 60-80%.

Las dosis más eficaces y seguras son: 6 Gy para hemicuerpo superior y 8 Gy para hemicuerpo inferior y medio. Dosis superiores no mejoran los resultados y aumentan la toxicidad (9), que es fundamentalmente hematológica y gastrointestinal.

El campo de tratamiento incluirá: campo superior desde 3 cm por encima del límite de la cabeza hasta L4-5. Campo medio desde el techo del diafragma en espiración hasta agujeros obturadores. Campo inferior desde L4-5 hasta 4-5 cm por debajo de las rótulas o hasta donde haya enfermedad conocida.

#### DOLOR RADICULAR

##### Generalidades

El tratamiento con irradiación constituye un tratamiento de demostrada eficacia en la paliación del dolor por metástasis óseas, tal como ha sido demostrado en numerosos estudios aleatorizados obteniéndose tasas de respuesta entre el 70-80% independientemente del esquema terapéutico utilizado, con poca evidencia de que dosis superiores a 8 Gy en fracción única ofrezcan mejores resultados (5,18), a pesar de que el debate sobre cuales son los esquemas más óptimos permanece abierto (10,19).

Otra situación es valorar el papel de la irradiación en el dolor neuropático ocasionado por la infiltración o compresión de estructuras nerviosas vecinas. El término neuropático se refiere al dolor o disestesias con un componente de irradiación cutánea ocasionado por la invasión o irritación de trayectos nerviosos asociado o no a alteración de la sensibilidad en forma de hipoestesias o hiperestesia en el territorio afectado. Habitualmente presenta una distribución metamérica, como por ejemplo el dolor en pared torácica por infiltración de las raíces o nervios intercostales, o el dolor en extremidad superior por invasión de plexo braquial o en miembros inferiores por afectación de raíces lumbosacras. En la mayoría de estudios aleatorizados dirigidos a evaluar el valor de la irradiación, el dolor neuropático ha constituido un criterio de exclusión, por ello es difícil establecer cuál es el esquema terapéutico más adecuado.

El dolor neuropático es con frecuencia infradetectado, los síntomas son complejos y difíciles de detallar por parte del paciente, por otra parte la descripción clínica precisa tiempo para definir la distribución metamérica y los cambios sensoriales (hipo-hiperestesia). Además, se puede confundir con el dolor articular referido o puede haber en el mismo territorio metástasis óseas con una distribución similar del dolor que dificulten el focalizar la atención hacia el dolor neuropático.

Los síndromes más reconocidos son el dolor por invasión de plexos lumbosacros, el dolor por invasión de plexo braquial y la compresión medular.

#### DOLOR POR INVASIÓN DE LOS PLEXOS LUMBOSACROS

Para plantearse tratamiento con irradiación es fundamental definir la presencia de masa mediante pruebas de imagen, con frecuencia TAC o RMN. La afectación de los nervios periféricos también puede ser por una infiltración dural difusa que no nos permita visualizarla con imágenes, y en infrecuentes casos el dolor pélvico puede ser ocasionado por una meningitis carcinomatosa espinal, especialmente en el cáncer de próstata y en el cáncer de mama. En pacientes con cáncer de recto la recidiva local presacro constituye una causa frecuente de dolor neurítico y la exploración física (tacto vaginal) o TAC puede objetivar la presencia de una masa a nivel presacro. En neoplasias de recto, ginecológicas o urológicas localmente avanzadas o en enfermedad recurrente

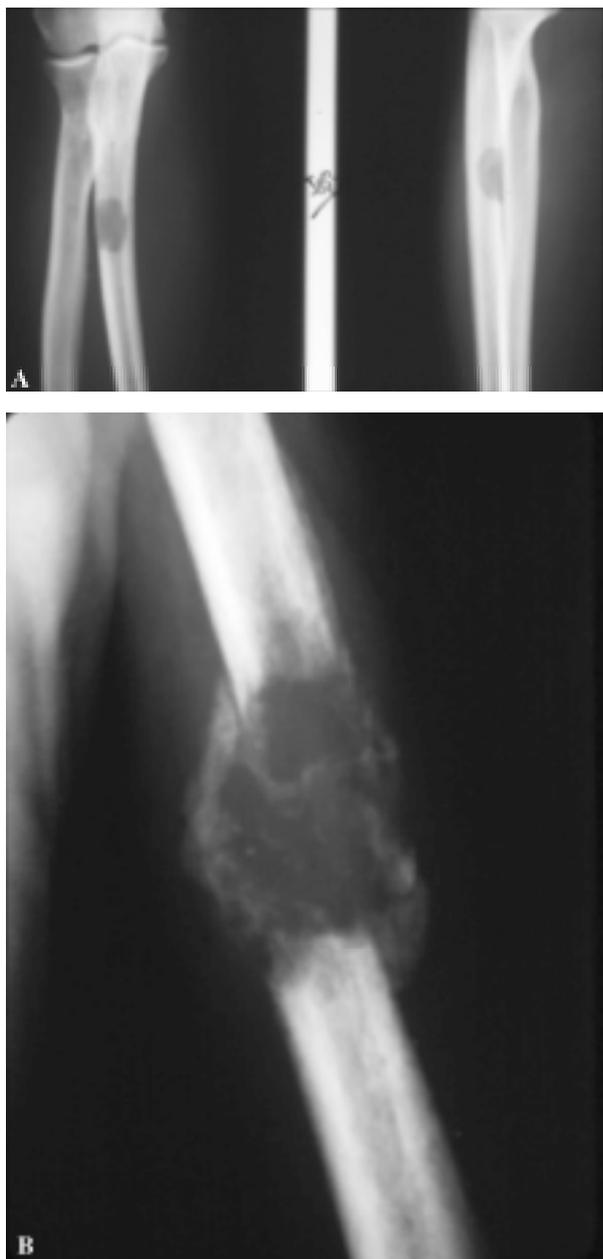


Fig. 2.

A. Lisis cubital metastásica. Las lesiones centrales que no afectan el periostio pueden ser silentes y diagnosticarse por fractura espontánea o con traumatismo mínimo.

B. Lisis tumoral que ha provocado la fractura. En estos casos el dolor metastásico se agrava con el provocado por la fractura e inestabilidad de los fragmentos, así como la impotencia funcional. Debe procederse a enclavamiento e irradiación posterior.

el dolor pélvico no es infrecuente. Es un dolor sordo y constante, en ocasiones terebrante, que aumenta al sentarse, así como con la micción o la defecación. Se suelen acompañar de hipoestesias o disestesias.

El éxito del tratamiento con irradiación depende de la correcta identificación de la causa del dolor. Los esquemas mas frecuentemente utilizados son de 20 Gy en 4 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones, si el volumen a

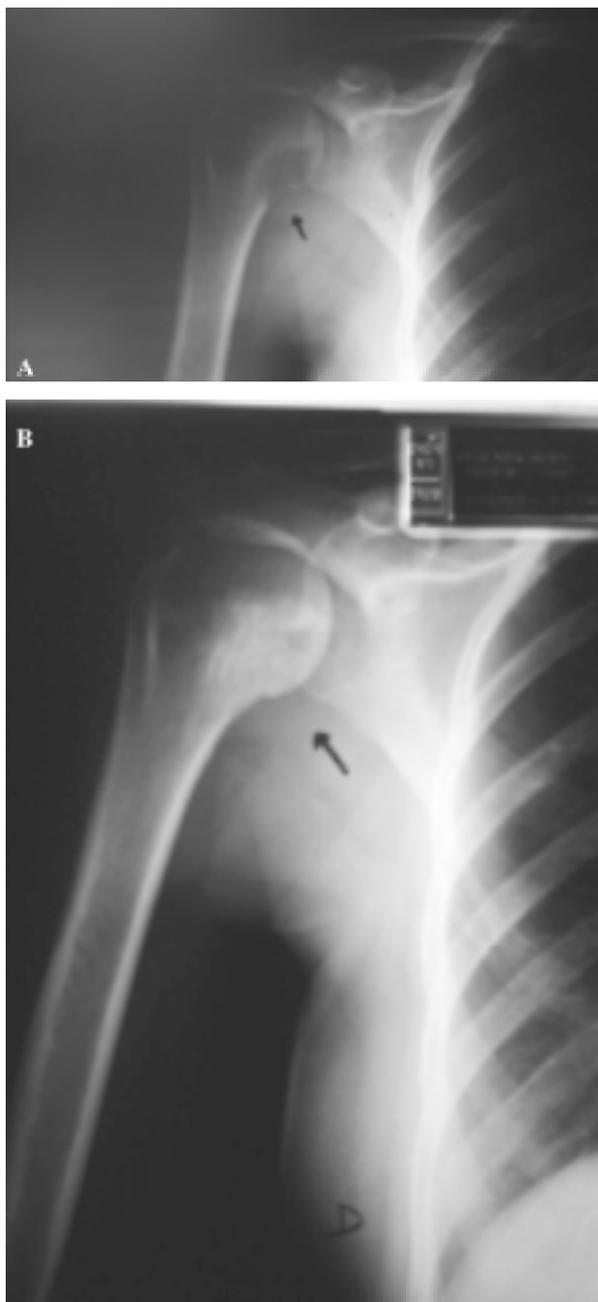


Fig. 3. Además de la desaparición de las algias, la radioterapia favorece en un 40-50% de los casos la recalcificación de las lesiones metastásicas líticas, con lo que se previene eficazmente una fractura ulterior.

A. Lisis en cabeza humeral

B. Recalcificación tres meses post-radioterapia (20 Gy x 5 fr)

irradiar es amplio se considera adecuado disminuir la dosis por fracción. Otro importante aspecto a considerar es que la gran mayoría de estos pacientes ya han recibido radioterapia para el tratamiento de la enfermedad de base en la zona afectada, en consecuencia, si se considera oportuna la re-irradiación, se tendrán que evaluar los posibles efectos secundarios y tóxicos y reducir la dosis por fracción y el volumen de tratamiento.

La dosis total y la dosis por fracción estará determinada por el volumen de intestino fijo presente en el campo de irradiación, así como por los antecedentes de enfermedades intestinales que disminuyen la tolerancia e incrementan la toxicidad de los tratamientos con irradiación.

#### DOLOR EN PLEXO BRAQUIAL

El dolor en plexo braquial se observa con más frecuencia en neoplasias de pulmón, mama y en linfomas y es debido a la invasión o compresión del plexo. El dolor de características neuropáticas es el síntoma inicial más frecuente, posteriormente se añaden signos y síntomas neurológicos. La RMN es la prueba de imagen de elección para el estudio de la plexopatía braquial. En pacientes no irradiados previamente el tratamiento con irradiación aporta resultados satisfactorios. El volumen de irradiación vendrá determinado por la demostración de masa por RMN que ocasiona invasión o compresión.

La individualización del tratamiento y la precisa definición de la causa del dolor, es fundamental para conseguir resultados óptimos. Las dosis y esquemas serán semejantes a las comentadas en el dolor por invasión a nivel de plexos lumbosacros.

#### COMPRESIÓN MEDULAR METASTÁSICA

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

Constituye una urgencia oncológica. Los factores pronósticos principales son: la deambulación en el momento del diagnóstico y el inicio de la radioterapia antes de las 36 horas del diagnóstico.

El dolor es el síntoma principal, 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 afectación neurológica es muy variable, pero una vez se han iniciado los síntomas neurológicos, éstos evolucionan muy rápidamente y sin tratamiento se produce una paraplejía o tetraplejía que una vez instaurada es irreversible. El colapso vertebral es altamente significativo de lesión epidural. La resonancia nuclear magnética (RMN) es el procedimiento de elección para evaluar la afectación del espacio epidural. En nuestra experiencia en un estudio prospectivo realizado en 28 pacientes con dolor vertebral por metástasis óseas, sin sintomatología neurológica, la práctica de RMN evidenció invasión del espacio epidural en 21 pacientes (75%) (20). Ante la sospecha de afectación metastásica vertebral es aconsejable la práctica de RMN para descartar invasión del espacio epidural.

Los tumores primarios que con más frecuencia pro-

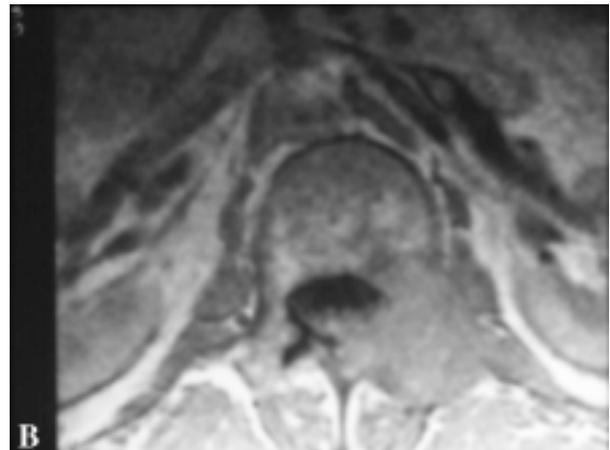


Fig. 4. Afectación metastásica ósea en columna vertebral dorsolumbar con diferentes niveles de intensidad. En dos niveles puede apreciarse con claridad la compresión del cordón medular. También puede observarse un colapso vertebral. B. La RMN permite en los cortes transversales estudiar con detalle la afectación vertebral ósea. En este caso se inicia en el pedículo, con aparición de masa en partes blandas e inicio de la ocupación del canal medular. La afectación raquídea previa y del agujero de conjunción explica la aparición de algias radicales previas al déficit neurológico.

vocan compresión medular metastásica son: pulmón, mama, próstata y mieloma.

La médula dorsal es la que se afecta con más frecuencia (70%), seguida de la lumbosacra (20%) y en menos casos (10%) la médula cervical. Si bien 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 irradiación la dosis y fraccionamiento óptimo no están bien establecidas, existen distintos esquemas de tratamiento: (30 Gy / 10 fr), (5 Gy x 3fr + 4 Gy x 3 fr), sin que existan diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento (1). La dexametasona ha demostrado un efecto clínico beneficioso dosis dependiente, en consecuencia se recomienda añadir tratamiento corticoideo a dosis altas para disminuir el edema (21,22).

La cirugía constituirá el tratamiento de elección cuando no se conozca el tumor primario, porque en este caso tendrá valor diagnóstico y terapéutico, en las recidivas post-tratamiento con radioterapia, también hay que considerar el tratamiento quirúrgico cuando se produce progresión clínica progresión durante el tratamiento con radioterapia y cuando exista inestabilidad vertebral.

#### MASAS TUMORALES

El 30% de los pacientes con cáncer refieren dolor al diagnóstico y entre un 65-85% presentan dolor cuando la enfermedad tumoral está en situación avanzada.

El beneficio real de la radioterapia con intención paliativa ante la presencia de masas tumorales es conocido (23). Las dosis de radioterapia más utilizadas y efectivas en pacientes con enfermedad locorregional avanzada o recidivada, es 20 Gy a un fraccionamiento de 400 cGy/día, durante 5 días o 30 Gy en diez fracciones. En pacientes con una esperanza de vida más prolongada, se recomiendan dosis total de 40 ó 50 Gy con fraccionamiento de 200 cGy/d. La individualización del tratamiento es fundamental, ya que el objetivo es adecuarlo a las condiciones clínicas del paciente y no a estadios como se realiza para los tratamientos radicales (24).

La radioterapia está indicada en las situaciones siguientes:

—Tumor localmente avanzado inextirpable, de gran volumen, con tendencia al sangrado, o componente necrótico y acompañados de dolor por infiltración tumoral.

—Recidiva ganglionar (mazacote adenopático) a nivel axilar o supraclavicular u otra localización.

—Recidivas voluminosas, inextirpables post-mastectomía.

—Otras localizaciones, como por ejemplo, tórax, esófago, estómago, hígado, páncreas, donde el carácter infiltrativo de la misma, produzca dolor como síntoma

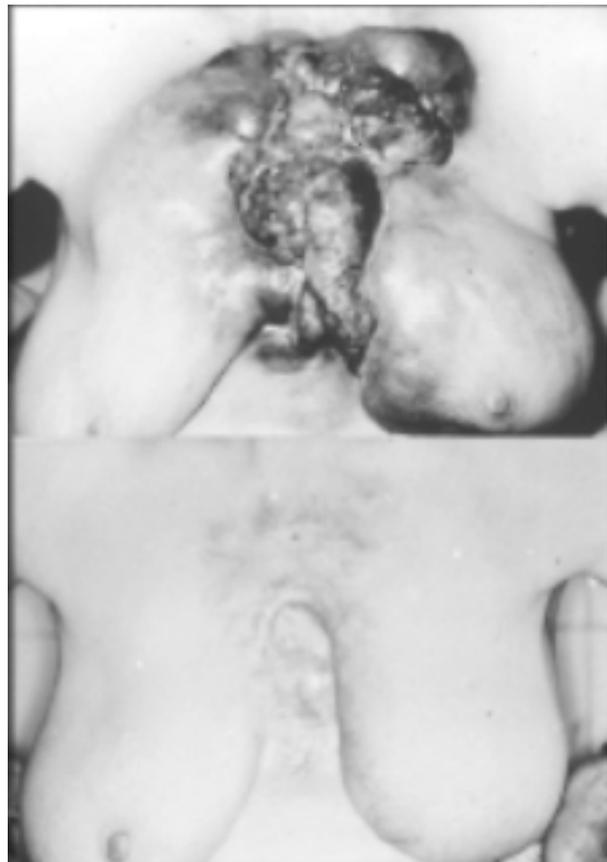


Fig. 5. Carcinoma de mama avanzado, de células en anillo de sello, irresecable y que provocaba intensas algias. Imágenes pre y 3 meses post-radioterapia paliativa-antiálgica.

predominante y que no se controle con otras maniobras.

En la infiltración por tumor avanzado del esófago, el dolor es epigástrico o retroesternal con irradiación a espalda, región interescapular, y acentuado con la deglución. La radioterapia controla el 80% de los síntomas de dolor y disfagia. La utilización de esquemas de radioterapia con dosis de 30 Gy/2 semanas o 50 Gy /5 semanas son recomendables. En la infiltración por tumor avanzado del páncreas, produce dolor en el 90% de los pacientes con afectación de la cabeza del páncreas y en el 90% con afectación de cuerpo y cola de páncreas.

En la recidiva tumoral postmastectomía, la irradiación externa (fotones y electrones) puede producir un control de síntomas en la mayoría de las pacientes, administrando dosis entre 50 y 60 Gy (25). En algunos pacientes con recidivas en pared torácica, la re-irradiación puede ser beneficiosa.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:217-21.
2. Rubens RD. Bone metastases, the clinical problem. *European Journal of Cancer*, 34; 2: 210-213, 1998.
3. Nielsen OS, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and

- management policy. *J Clin Oncol*, 1991; 9: 509-524
4. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone*, 1992; 13 (1): 57-62.
  5. Tong D, Gillick L, Hendrickson F. The palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1982; 50: 893-899.
  6. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, and col. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 42; 1: 161-167, 1998.
  7. Filder M. Prophylactic internal fixation of secondary neoplastic deposits in long bones. *Br Med J*, 1983; 1: 341-343.
  8. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clinical Oncology*, 1989; 1: 67-69.
  9. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C. Single-dose half body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer*, 1986; 58: 29-36.
  10. Madsen EL. Painful bone metastasis efficacy on radiotherapy assessed by the patients: a randomized trial comparing 4 Gy x 6 versus 10 Gy x 2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9 (12): 1775-1779.
  11. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother. Oncol*, 1986; 6: 247-255.
  12. Cole J. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol*, 1: 59-66, 1989.
  13. Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S, Yarnold JR. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother oncol*, 23: 74-78, 1992.
  14. Rasmussen B, Vejborg I, Jensen AB, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. *Radiother oncol*, 1995; 34: 179-184.
  15. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases. *Radiother Oncol*, 1997; 45: 109-116.
  16. 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: 233-240.
  17. Steenland E, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis study. *Radiother Oncol*, 1999; 53 (2); 101-109.
  18. Madsen EL. Painful bone metastasis: Efficacy of radiotherapy assessed by patients: A randomized trial comparing 4 Gy x 6 versus 10 Gy x 2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1775-9.
  19. Benzen SM, Hoskin PJ, Roos DE, et al: Fractionated radiotherapy for metastatic bone pain: Evidence-based medicine or...? letter to the editor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 681-2.
  20. Verger E, Conill C, Vila A et al. Contribución de la resonancia magnética en el diagnóstico temprano de las metastasis epidurales. *Med Cli (Barc)*, 1992; 8: 329-31.
  21. Sorensen PE, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *European J of Cancer*, 1994; 30 A (1): 22-27.
  22. Delattre J, Arbit E, Thalerr H, Rosenblum M, Posner J B. A dose-response study of dexamethasone in a model of spinal cord compression caused by epidural tumor. *J Neurosurg* 1989; 70: 920-5.
  23. Parker RG. Palliative use of ionizing radiations. *Acta Oncológica* 1996; 35; 981-987.
  24. Rusell NS, Bartelink H. Radiotherapy: the last 25 years. *Cancer treatment reviews* 1999; 25: 365-376.
  25. Ruiz V, Henríquez I, Reig A, Conill C, Verger E. Has radiation therapy any role in signet-ring cell breast adenocarcinoma? *EJC* 1997; 33: 977-978.

# Técnicas invasivas en el tratamiento del dolor neoplásico

L. VICENTE FATELA

*Unidad para el Estudio y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario 12 de Octubre. UCM. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

En este capítulo presentamos una revisión de las técnicas invasivas en el tratamiento del dolor neoplásico. Nuestro objetivo es describir aquellos procedimientos que utilizamos así como las drogas empleadas y los sistemas de liberación de algunos de los fármacos a nivel espinal.

Cuando hablamos de técnicas invasivas en el manejo del dolor de origen neoplásico seguimos unos objetivos marcados, pudiendo ser clasificadas: en primer lugar las que actúan sobre el sistema nervioso autónomo (SNA), en segundo lugar sobre el sistema nervioso periférico (SNP), y en tercer lugar sobre el neuroeje.

Con todo ello queremos ofrecer al lector la posibilidad de que interprete críticamente los métodos actuales invasivos del tratamiento del dolor de origen neoplásico.

## CONSIDERACIONES GENERALES

El tratamiento del dolor del cáncer, es uno de los temas prioritarios del programa global de la OMS (1982) (1), en materia de cáncer, los otros son la prevención primaria, la detección precoz y el tratamiento de los cánceres curables.

Entre un 70-90% del dolor producido por el cáncer, puede ser controlado con medicación oral, pero hay un 10-30% de los pacientes en los que no se puede controlar el dolor, y es entonces cuando los procedimientos invasivos juegan un papel importante.

¿Qué significa el dolor oncológico para los pacientes? Supone: en primer lugar, un mal pronóstico o muerte cercana; en segundo lugar, el dolor hace que disminuya su actividad, por otra parte, se altera la calidad de vida, por alteración de la capacidad física y mental, y además, supone un desafío a la dignidad del paciente.

Estadísticas recientes, ponen de manifiesto que el dolor del cáncer no siempre está bien diagnosticado ni tratado correctamente, por falta de formación médica, mitos de la morfina (2) y derivados, etc. Es importante resaltar que las técnicas regionales tales como los bloqueos nerviosos en el manejo del dolor producido por el proceso canceroso, se utilizan como coadyuvante analgésico y no como tratamiento definitivo.

Estos procedimientos, permiten a los pacientes disminuir las dosis de los fármacos y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios. Asimismo, es importante destacar que ni el médico general ni el especialista en dolor deben prometer alivio permanente a los pacientes, ya que la enfermedad puede progresar y crecer incluso a distancia.

Queremos hacer resaltar que actualmente ninguna disciplina médica, es capaz por sí sola de dar una respuesta al tratamiento del dolor crónico.

El manejo del dolor en estos pacientes (extensivo al dolor no neoplásico) requiere un abordaje multidisciplinar, interdisciplinar y multimodal combinando tratamiento paliativo quirúrgico (operaciones anatómicas, descompresión y estabilización espinal) así como (técnicas destructivas, rizotomía, mielotomía, cordotomía, tractotomía, etc.), técnicas de terapia ocupacional, medidas físico-ortopédicas, técnicas cognitivas-conductuales cuyos objetivos comunes son procurar una mayor calidad de vida al paciente.

Las técnicas invasivas para el alivio en el dolor del cáncer incluyen sustancias neurotóxicas, como el alcohol, fenol, cloroclesol, sulfato amónico, analgésicos opiáceos como cloruro mórfico, anestésicos locales (bupivacaína), agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina), etc., lo que requiere un conocimiento de la anatomía y de los mecanismos de acción por lo cual estos agentes destruyen el tejido nervioso en unos casos y en otros actúan sobre receptores específicos con el objetivo de minimizar las complicaciones.

REQUISITOS BÁSICOS PARA OBTENER ÓPTIMOS RESULTADOS CON LOS BLOQUEOS NERVIOSOS (TABLA I)

Hemos querido destacar una serie de conceptos reflejados en la tabla I, por lo que tiene de interés (a veces se pasan por alto) y sobre todo para las generaciones actuales que se están formando en el manejo del dolor crónico (3).

TABLA I

REQUISITOS PARA OBTENER ÓPTIMOS RESULTADOS CON LOS BLOQUEOS NERVIOSOS

- |      |  |
|------|--|
| I.   | Tener interés en los problemas dolorosos y un conocimiento completo de los síntomas y posibles mecanismos de producción  |
| II.  | Actuar como médico y no como técnico <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Realizar historia completa del paciente</li> <li>B. Confirmar o rechazar el diagnóstico</li> <li>C. Dedicar el tiempo y esfuerzo necesario</li> </ul>   |
| III. | Habilidad y maestría con las diferentes técnicas de bloqueos <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Conocimiento completo de anatomía</li> <li>B. Conocimiento completo de la farmacología</li> <li>C. Mantener la habilidad técnica con enfermos quirúrgicos</li> <li>D. Conocimiento completo de las complicaciones y su tratamiento</li> </ul> |
| IV.  | Sentir la indicación del bloqueo nervioso <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Como medio diagnóstico, pronóstico o terapéutico</li> <li>B. Evitar aplicaciones fortuitas o contraindicadas</li> </ul>  |

En otro orden de cosas hay además que tener en cuenta:

1. Solamente médicos con extensa experiencia y habilidad técnica, deben realizar estos bloqueos, deben considerarse como una parte del abordaje multimodal del dolor y no como una técnica curativa.

2. Los pacientes deben ser extensamente informados acerca de los posibles déficits sensoriales y de las complicaciones.

3. Antes de realizar un bloqueo neurolítico o un test diagnóstico con un opiáceo debe llevarse a cabo un bloqueo diagnóstico con un anestésico local y/o cloruro mórfico respectivamente para poder confirmar el previsible resultado del bloqueo.

4. Con objeto de conseguir un efecto duradero (con un neurolítico) la destrucción del estímulo a cualquier nivel debe ser pregangliónico, lo cual se puede conseguir inyectando el neurolítico por vía intratecal.

5. El fracaso para conseguir alivio del dolor, puede deberse a errores técnicos, distorsión o alteración anatómica como consecuencia de la invasión del tumor o por extensión del mismo a zonas y regiones distantes de los

dermatomas bloqueados. La reinyección de fenol (por ejemplo) no es tan eficaz como el tratamiento inicial, debido probablemente a que la raíz se encuentra infiltrada por el tumor o a la alteración de la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR).

El material necesario para realizar un bloqueo nervioso esta reflejado en la figura 1.

Por otra parte, no debemos dejarnos influir por el médico que nos pide que hagamos un bloqueo neurolítico si estamos convencidos de que no existe indicación para ello. El empleo indiscriminado de drogas neurolíticas por el solo hecho de hacer algo, sin una selección correcta y de una manera anárquica debe evitarse. Ya que entonces los resultados serán pobres y el método se desacreditará.

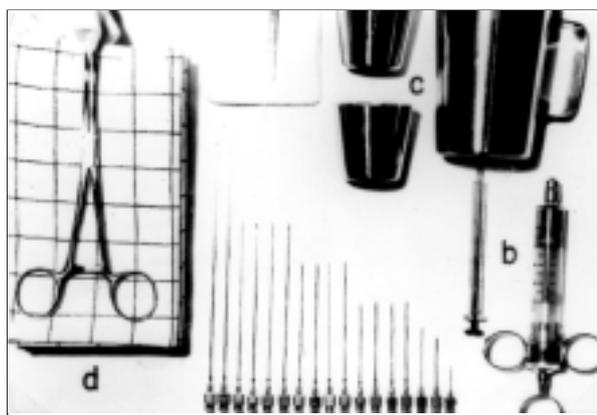


Fig. 1. Material necesario para realizar un bloqueo nervioso.

#### AGENTES NEUROLÍTICOS

La indicación de las sustancias neurolíticas esta limitada principalmente al dolor de origen neoplásico en la fase avanzada de la enfermedad y cuya eficacia es siempre temporal.

El neurolítico ideal capaz de producir un bloqueo permanente y prolongado, sin destrucción de las fibras nerviosas no existe y todos los neurolíticos actualmente en uso, presentan características individuales que limitan su empleo. Madrid Arias JL (4). El objeto de estas inyecciones es destruir la fibra nerviosa y producir así un bloqueo prolongado y a la vez permanente similar al que se produciría con una sección quirúrgica.

Alcohol, a pesar de sus inconvenientes, es el agente más eficaz, para conseguir un bloqueo sensorial prolongado. El mecanismo de acción del alcohol, se debe a la destrucción de fibras nerviosas, dando como resultado una degeneración walleriana. Su utilización más frecuente es en la neuralgia del trigémino (5) (Fig. 2), se utilizó así mismo este agente neurolítico por vía intradural en dolores neoplásicos (Fig. 3). Para minimizar sus complicaciones, no debe inyectarse más de 1 ml y muy lentamente 0,1 ml/min, y en un tiempo nunca inferior a dos minutos (7) observándose estrictamente los requisitos posturales (6) durante la inyección y la pri-



Fig. 2. Bloqueo ganglio de Gasser con alcohol.

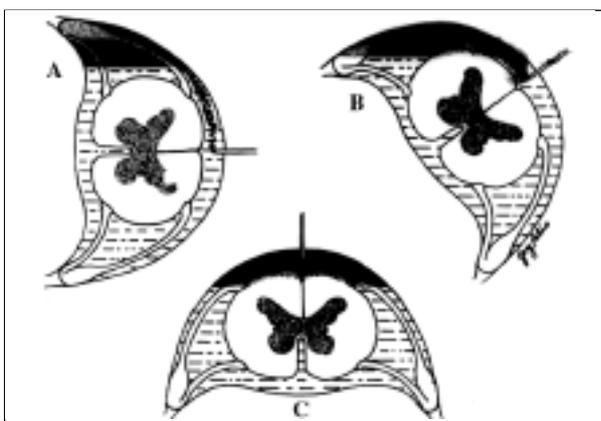


Fig. 3. Bloqueo neurolítico con alcohol.

mera hora después. El paciente debe colocarse en decúbito lateral oblicuo, con la zona dolorosa en la posición más elevada y con una inclinación aproximada de 45° en relación con la horizontal, posición que se consigue movilizandando la mesa del quirófano. La inyección de alcohol se hace donde los nervios salen del canal vertebral a través del agujero intervertebral.

Para limitar la difusión del alcohol en el espacio subaracnoideo a los segmentos afectados, debe inyectarse lentamente un volumen pequeño del neurolítico. Si el área del dolor es relativamente grande es preferible realizar múltiples inyecciones segmentarias.

El paciente puede experimentar sensaciones de dolor urente o parestesias desagradables durante los primeros segundos y luego aparece una analgesia completa. Se debe mantener al paciente en dicha posición 20 ó 30 minutos (7).

Actualmente en nuestra unidad el alcohol ha quedado exclusivamente como indicación en el dolor oncológico de origen intraabdominal pancreático y no pancreático.

Fenol o ácido carbólico, se utiliza en solución acuosa pero sobretodo se utiliza como vehículo la glicerina (8) a concentraciones del 5 al 10%, ya que la glicerina difunde más rápidamente el solvente y produce mayores concentraciones del agente neurolítico. A diferencia del alcohol, el bloqueo que produce es más selectivo y su

densidad es superior a la del LCR. Las soluciones lípidas de fenol disueltas en glicerina son menos cáusticas que las disoluciones acuosas. Una solución lípida de fenol al 5% sobre las fibras nerviosas es aproximadamente el mismo que si se emplea una disolución acuosa al 0,1%.

El fenol se ha empleado para el tratamiento de la espasticidad; la función de las fibras gamma que son las mediadoras de la espasticidad y de las fibras amielínicas C que son las conductoras del dolor, son dañadas con más intensidad y más permanentemente bajo el efecto del fenol a diferentes concentraciones que las fibras de mayor tamaño (fenol 10%).

El fenol en concentraciones adecuadas ejerce una acción similar a la de los anestésicos locales, bloqueando en primer lugar la fibra C y las fibras mielínicas A delta.

Las alteraciones que la inyección intradural del fenol ejerce sobre el líquido LCR son principalmente una intensa pleocitosis de corta duración y un aumento transitorio de las proteínas. Las alteraciones sensoriales producidas por el fenol intradural, no son muy constantes, la sensibilidad para el dolor y para el calor son las que se afectan más intensamente y en menor grado se afecta la sensación táctil. La sensación de cambios sensoriales depende de la dosis inyectada.

El efecto anestésico que se sigue inmediatamente después de una correcta inyección de fenol intradural aparece en todos los casos. Para realizar un bloqueo subaracnoideo segmentario con fenol es imprescindible que el paciente este colocado sobre el lado doloroso en decúbito supino semilateral, para que las raíces nerviosas laterales queden situadas en posición inferior. Es necesario realizar la inyección de fenol en el área medular que este implicada (Fig. 4).



Fig. 4. Bloqueo subdural con fenol.

Se utiliza una aguja espinal del número 20-22G que se inserta en el interespacio hasta que sale LCR. La punción lumbar no es difícil. Por encima de L2 hay que tener más cuidado para evitar la punción de la médula espinal (9).

Tras la punción de la duramadre el paciente se coloca para que su espalda tenga un ángulo de 45° con la superficie de la mesa, se vuelve a confirmar la salida de LCR y se inyecta el fenol. Se inyecta 0,2 ml y se pregunta al paciente sobre sus sensaciones. Produce hormigueo, calor y escozor o dolor en los dermatomas afectos, de tal forma que se monitoriza desde el punto de vista neurológico constantemente al paciente. La dosis máxima recomendada es de 0,5 ml en región lumbar, 1 ml en la región torácica y 0,6 ml en región cervical de fenol en glicerina al 5-7%.

Cuando la acción del fenol desaparece, el efecto analgésico persiste aunque en algunos casos el dolor primario vuelve con las mismas características que al principio en el término de unas horas o dos-tres días. Su eficacia máxima se observa en el dolor de origen neoplásico de abdomen bajo y pelvis. En la larga experiencia de nuestra unidad, hemos dejado de utilizarlo por ese alivio temporal, resultados poco satisfactorios, importantes efectos secundarios (trastornos de esfínteres, *mielitis* transversa) desde el advenimiento de nuevos fármacos, nuevas vías de administración de fármacos que minimizan estos efectos secundarios.

#### OTROS AGENTES NEUROLÍTICOS

*Nitrato de plata*: provoca una intensa reacción meníngea por vía intratecal que limita su uso al fracaso del fenol. Se prepara mezclándolo 0,6 mg de nitrato de plata con fenol en glicerina al 5%. La inyección debe hacerse a nivel lumbar ya que por encima de esta región es peligroso su empleo.

*Cloroclesol*: introducido por Maher en 1963 quien considera que tiene una acción selectiva sobre las fibras que conduce el dolor y más poder de penetración que el Fenol en el tejido inflamado o con crecimiento tumoral alrededor del nervio o raíz nerviosa (4,7).

*Sulfato amónico*: muy utilizado por Bonica J, en neuralgias intercostales según referencia de Madrid Arias JL.

*Éter intradural*: es muy efectivo, pero su hipobaricidad lo hace difícil de manejar.

*Soluciones salinas hiperosmolares*: Hitchcock en 1967 (4) publica que con la inyección intradural con suero salino fisiológico a la temperatura de 4° metódica que le denominaba "hipotermia salina". La principal ventaja de la técnica era la ausencia de alteraciones de los esfínteres y el efecto analgésico sería debido a la acción del frío sobre las fibras amielínicas. Más tarde el mismo autor comprobó que el efecto era debido a la hiperosmolaridad de la solución inyectada, más que a la hipotermia; asimismo, lo empleó en inyección en la cisterna magna con algunos pacientes que presentaban dolor facial debido a cánceres avanzados y en los que estaba contraindicada cualquier intervención quirúrgica.

*Agua destilada*: en 1959 Jaeger (4) publica sus resultados con el empleo de agua destilada hipertérmica inyectada en el ganglio de Gasser para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, obteniendo más del 90% de buenos resultados asimismo se ha empleado la inyec-

ción subaracnoidea con agua destilada en gatos. Los hallazgos anatomopatológicos consistían en una afección vacuolar de la sustancia blanca de la médula espinal en toda su profundidad y en menor extensión de la sustancia gris.

En 1981 Hakanson (4) introduce otra sustancia neurolítica en clínica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino: el glicerol.

Parece ser que su efecto osmótico da lugar a hinchazón y fragmentación de la mielina.

#### CONCLUSIONES

Los diversos agentes neurolíticos son neurotóxicos específicos para las proteínas y como tal pueden afectar a todos los tejidos y órganos con los que se ponen en contacto, ocasionando destrucción celular y fibrosis.

Las principales complicaciones de los agentes neurolíticos son: anestesia, hiperestesia y debilidad motora, incluso utilizadas por las mejores manos. La paresia y las alteraciones de esfínteres hay que tenerlos presentes cuando se utilizan estos agentes.

#### TÉCNICAS INVASIVAS

Las técnicas invasivas pueden ser clasificadas con arreglo a los objetivos que buscamos:

1. Actuar sobre el sistema nervioso autónomo (SNA).
2. Sobre el sistema nervioso periférico (SNP).
3. Sobre el neuroeje

#### BLOQUEO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo, es en gran parte responsable de la nocicepción visceral. Un bloqueo diagnóstico con un anestésico local (AL) sobre el sistema nervioso simpático o el plexo correspondiente establece la relativa contribución del dolor visceral y el sistema autonómico y nos sirve para reproducir el efecto que se conseguirá con un bloqueo neurolítico (Tabla II).

#### BLOQUEO DEL GANGLIO ESTRELLADO

El ganglio estrellado, es la fusión del ganglio cervical inferior y el primer ganglio torácico, de aquí también el nombre de ganglio cérvico torácico. El abordaje anterior de este ganglio se realiza a nivel del cuello a la altura de la sexta vértebra cervical (tubérculo de Chassaignac) a la altura del cartílago tiroideos (10,11). Como agente neurolítico, se utiliza fenol (3-6%), las complicaciones incluyen inyección intravascular, bloqueo nervioso recurrente laríngeo y frénico, perforación de la duramadre, punción pleural (pneumotórax), complicaciones que no deben ser temidas si se observan las condiciones estrictas en cuanto a la técnica.

TABLA II  
BLOQUEOS NERVIOSO AUTÓNOMICO

<i>Bloqueo neurolítico</i>	<i>Localización del dolor</i>
Ganglio estrellado	Dolor en cabeza y brazo
Ganglio de Gasser	Neuralgia del trigémino y dolor facial
Interpleural (torácico y cadena simpática)	Alto-cabeza y brazos medio-tórax, corazón y pulmón bajo-vejiga, órganos abdominales y útero
Plexo celíaco (nervios espláncnicos)	Pancreatitis, dolor abdominal, dolor visceral por cáncer
Simpático lumbar	Miembro fantasma doloroso
Plexo hipogástrico	Perineal, pélvico y miembro fantasma doloroso
Ganglio sacrocoxígeo (Impar, Walther)	Dolor rectal

#### BLOQUEO DEL PLEXO CELÍACO

El plexo celíaco también llamado plexo solar, ganglio celíaco y plexo espláncnico (10). Es el más largo de los tres grandes plexos del sistema nervioso simpático en el tórax y abdomen, el plexo cardíaco inerva las estructuras torácicas; el plexo celíaco inerva los órganos abdominales y el plexo hipogástrico inerva los órganos pelvianos. Estos tres plexos, contienen fibras viscerales eferentes y aferentes. Además contienen fibras parasimpáticas que pasan a través de estos ganglios tras su origen en las áreas craneal y sacra de sistema nervioso parasimpático.

El plexo celíaco, inerva la mayor parte de las vísceras abdominales incluyendo el estómago, el hígado, el tracto biliar, el páncreas, el bazo, los riñones, las suprarrenales, el epiplon, el intestino delgado y el intestino grueso hasta el ángulo esplécnico.

El plexo celíaco, está situado en la región antero lateral a la aorta a nivel de las vértebras T12-L2 (10,11). El bloqueo del plexo celíaco con alcohol, alivia el dolor con una eficacia superior al 80% en el dolor de origen visceral intraabdominal.

Las posibles complicaciones, incluyen hipotensión, inyección intratecal, epidural, intramuscular (psoas) inyección intravascular (aorta, cava) punción del riñón (descartar hematuria en el postoperatorio), intestino, síndrome arteria espinal anterior, paraplejía, etc., técnica y posición del paciente (Fig. 5).

#### BLOQUEO DEL PLEXO HIPOGÁSTRICO

El plexo hipogástrico consta de una serie de nervios en posición anterior a las vértebras lumbares inferiores,

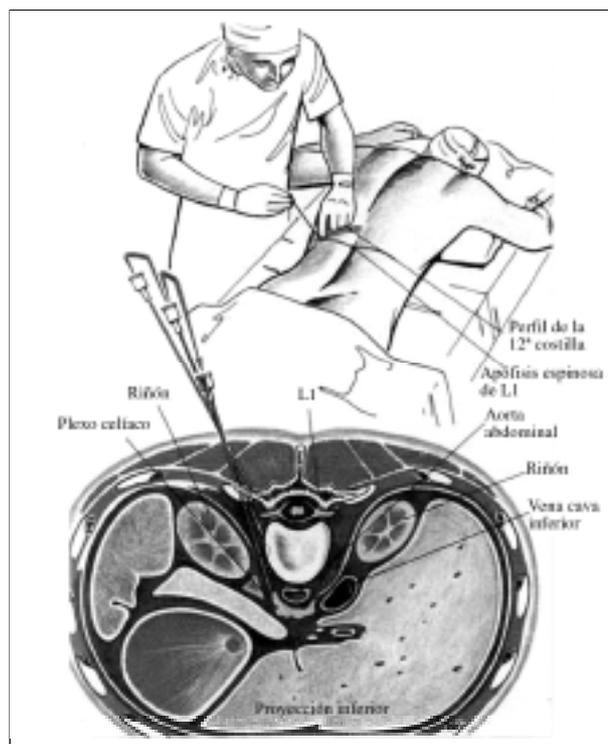


Fig. 5a.



Fig. 5b.

*Bloqueo plexo celíaco (técnica y posición).*

que después se ramifican a diversos plexos menores de la pelvis. Este sistema contiene nervios preganglionares simpáticos y fibras aferentes principalmente (10).

*Técnica:* Con el paciente en decúbito prono y con la ayuda fluoroscópica se efectúa en posición lateral a la vértebra L-5. La aguja se dirige hacia la región caudal y el objetivo es introducirla en posición anterior a la unión lumbosacra.

Las indicaciones son en dolor secundario a procesos neoplásicos pélvicos. Hay que tener en cuenta las posibles complicaciones como son lesión de nervios sacros, perforación de la vejiga, inyección intravascular y urinaria, incontinencia fecal, etc.

*BLOQUEO GANGLIO IMPAR O (GANGLIO DE WALTHER)  
GANGLIO SACRO-COXÍGEO*

El dolor intratable del periné presenta a veces problemas debido a que los nervios somáticos y visceral autonómico que controlan la función excretora y sexual convergen en la pelvis. El bloqueo del ganglio que es impar (conocido como ganglio de Walther), proporciona alivio del dolor con poca disfunción somato-visceral. El ganglio de Walther, se encuentra anterior a la unión sacro-coxígea y puede ser bloqueado con 5 ó 10 cc de solución a través de una aguja que perfora el ligamento ano-coxígeo o directamente del ligamento sacro-coxígeo.

*ANALGESIA INTERPLEURAL*

Consiste en la administración de un anestésico local y/o neurolítico entre la pleura parietal y pleura visceral. La analgesia interpleural, ha sido útil en caso de cirugía menor y en el manejo de ciertos cuadros de dolor crónico tales como dolor de origen pancreático, dolor posttoracotomía (dolor postoperatorio).

El mecanismo de acción de la analgesia interpleural (12b), parece ser debido a un bloqueo somático con que se ha sugerido también existe cierto bloqueo autonómico (por difusión de anestésico local y por difusión retrograda a través de la pleura parietal dando lugar a bloqueos de los ganglios simpáticos). El éxito de este bloqueo, depende de la correcta posición del paciente. Las complicaciones incluyen neumotórax a tensión, infección pleural y toxicidad sistémica, debida a la rápida absorción tisular del anestésico local.

Se ha utilizado fenol interpleural con éxito, en el manejo del dolor secundario a procesos neoplásicos (12).

Contraindicados en pacientes alérgicos a los anestésicos locales y en alteraciones del espacio pleural (fibrosis y derrame).

*NEUROADENOLISIS HIPOFISARIA*

Técnica indicada para el tratamiento del dolor óseo metastásico (extendido refractario) secundario, al cáncer de mama estrógeno positivo y al cáncer de próstata. Esta técnica fue utilizada por primera vez en el año 1963 por Moricca, también llamada "ablación hipofisaria o hipofisectomía química".

La técnica consiste en destruir el lóbulo anterior de la hipófisis, la vía de abordaje que utilizábamos es la vía transesfenoidal, produciendo una lesión en el hipotálamo y activando los sistemas analgésicos; la técnica (9,13) se hace con control fluoroscópico, hemos utilizado como agente neurolítico el alcohol absoluto (técnica en desuso).

Las complicaciones incluyen diabetes insípida, fístulas de LCR y lesiones de los nervios ópticos y óculo motor.

*BLOQUEO NERVIOSO PERIFÉRICO*

Consiste en la interrupción de la conducción nerviosa (reversible o irreversible). El bloqueo con agentes neurolíticos de los nervios periféricos puede ser eficaz como analgesia coadyuvante al tratamiento oral. Sin embargo los beneficios a largo plazo con este abordaje, son motivo de controversia.

Son técnicas cada vez más restringidas. Un motivo de preocupación de la neurolisis, es la posible "neuritis", que va a desembocar en el dolor por desafrentización que se presenta con estos bloqueos una vez que su efecto desaparece, complicación que puede ser más difícil de tratar que el dolor original. Estos problemas se evitan seleccionando muy bien a los pacientes.

Los bloqueos periféricos más comunes y los procesos dolorosos que se tratan están reflejados en la tabla III.

TABLA III  
BLOQUEOS NERVIOSOS PERIFÉRICOS

<i>Bloqueo neurolítico</i>	<i>Localización del dolor</i>
Oftálmico	Dolor ocular (glaucoma uveítis)
Maxilar, mandibular	Tic doloroso y dolor cáncer
Glossofaríngeo	Dolor a la deglución
Nervio frénico	Hipo, dolor diafragmático
Vago, traqueobronquial	Cáncer de tráquea
Intercostal	Cicatriz dolorosa postoracotomía, metástasis en costillas
Ílio inguinal-ilio hipogástrico	Dolor ingle
Nervios sacros	Pélvico, dolor rectal (alternativa a los bloqueos espinal, caudal o epidural)

*TÉCNICAS SOBRE EL NEUROEJE (Tratamiento intraespinal)*

A partir de los trabajos de Yaksh (14,15) y Wang (16) quien aplicó morfina por primera vez vía espinal en humanos, el empleo de opioides por vía espinal en el tratamiento del dolor crónico ha sido ampliamente documentada, Behar, Magora, Howard (17,18).

La administración intraespinal de opioides está indicada para tratar el dolor que no se controla con medicación oral por: primero mala respuesta a la morfina oral; segundo cuando se presentan efectos adversos, intolerancia y analgesia insuficiente.

Los opioides pueden ser administrados por la vía intradural o epidural para proporcionar analgesia generalmente a dosis menores (microdosis) de las que se uti-

lizan por vía oral y con la ventaja de no producir bloqueo motor, sensorial o simpático. El paciente debe responder al test previo con el opiáceo de forma positiva por encima de un 80% del VAS (Basal) Escala Visual Analógica (2 mg de cloruro mórfico a nivel lumbar epidural, 0,50 mg de cloruro mórfico a nivel intradural, 0,25 de cloruro mórfico a nivel cisternal), para el implante de un sistema de liberación de fármacos. Los opioides espinales se pueden administrar por medio de bolus intermitente o por infusión continua.

La morfina es el más común de los opioides utilizados "gold standard" (19) si bien se puede administrar el fentanil, subfentanil, hidromorfona (25), buprenorfina, petidina.

Pero el tratamiento crónico con opiáceos espinales puede tener un límite a su uso a veces intolerables para los pacientes como son los efectos secundarios, unos son de aparición precoz tras la administración espinal como son (náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria) efectos secundarios a los que el paciente en general hace tolerancia rápidamente (20), y otros efectos secundarios más tardíos (21) como son (aumento de peso, alteraciones endocrinas, disminución de la testosterona, disminución LH, déficit hormonas del crecimiento, mioclonías, etc.). Pero sobre todo la morfina tiene un límite en el tratamiento del dolor neuropático, dolor que casi siempre acompaña al dolor nociceptivo como es el dolor del cáncer.

En la neurofisiología del dolor están implicados múltiples neurotransmisores (acetil-colina, gaba, alanina, glutamato, etc.).

Disponemos actualmente de una serie de fármacos como son los anestésicos locales, agonistas alfa2 adrenérgicos, otros fármacos en estudio (análogos de la somatostatina bloqueantes canales del calcio, etc.), cuyo mecanismo de acción no es opioide, en presencia de estos últimos disminuyen estos efectos secundarios (estreñimiento pertinaz, náuseas, etc.), la tolerancia, desarrollo de dependencia física y psíquica, pero sobre todo son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático además de potenciar la analgesia.

**Bupivacaína (AL):** parece existir cierto sinergismo analgésico entre la morfina y la bupivacaína, las vías del dolor serían interrumpidas en lugares diferentes: Axon nervioso y receptor opioide medular. Se ha demostrado que la adicción de bupivacaína por vía intratecal permite incrementar la analgesia producida por los opiáceos, Penning, Yassh 1992 (22), Krames E. 1993 (23). Parece que este efecto es especialmente significativo en el dolor neuropático. Se obtiene así un incremento del efecto analgésico con una disminución de la dosis de los opiáceos y los efectos secundarios. La dosis inicial recomendada para una administración intratecal de bupivacaína es de 3mg/día, dosis que se incrementa en un 20% por semana, con una perfusión de 25mg/día no aparece ningún efecto secundario neurológico, Van Dongen, Pain 1993.

**Clonidina:** fármaco de uso bien constatado tanto para el tratamiento del dolor crónico oncológico, donde permite la reducción de dosis, de efectos adversos y potenciación de los opiáceos, reduce las náuseas y se ha mos-

trado muy efectivo para el tratamiento del dolor neuropático y el mantenido por el sistema nerviosos simpático, como para diversos tipos de dolor neuropático, como el síndrome de dolor regional complejo, etc. Eisenach JC y cols. (24). Se ha aprobado en EE.UU. su uso por vía espinal para el tratamiento del dolor oncológico. Se ha usado por vía epidural desde el año 1984, (Tansen, Gorah) y por vía intratecal Coombs 1986 (25) y Hassenbusch (26).

La clonidina es a la vez un agonista alfa-1 y alfa-2 adrenérgico, que disminuye la reactividad de los vasos periféricos a sustancias vaso constrictoras, sustancias vaso dilatadoras y estimulaciones simpáticas.

Los receptores alfa-2 adrenérgicos están presentes en el asta dorsal de la médula (70% de receptores prosinápticos y 30% de receptores presinápticos) y en el sistema nervioso central (*Locus caeruleus*, lateral segmental área).

El efecto analgésico de la clonidina se explica fundamentalmente por su acción alfa-2 adrenérgica sobre los receptores del asta dorsal; actúa por una parte en los receptores prosinápticos causando una hiperpolarización de la membrana postsináptica y activando las vías descendentes inhibitorias adrenérgicas, y por otra en los receptores presinápticos modulando la liberación de neurotransmisores que participan en el dolor.

La analgesia producida por la clonidina es diferente a la que produce la morfina: es inhibida por las sustancias antagonistas alfa pero no por la naloxona. Por tanto la administración de clonidina permite limitar el riesgo de manifestaciones de intolerancia vinculado al tratamiento con opiáceos a través de una disminución de las dosis de éstos.

Sin embargo conviene advertir que la clonidina no está desprovista de efectos secundarios. De hecho, puede disminuir el retorno venoso y causar bradicardia y disminución del gasto cardiaco. Los efectos secundarios más frecuentes son por lo tanto: hipotensión, bradicardia, sedación, depresión de la respuesta al CO<sub>2</sub>, hiperglucemia, disminución del cortisol, sequedad de boca, vértigo, cefaleas, euforia, náuseas, estreñimiento, erupciones cutáneas e impotencia.

Se aconseja iniciar la infusión con clonidina de 30 a 40 mg/día. Su mejor efecto analgésico es a dosis bajas en combinación con anestésicos locales y opiáceos de los que disminuye los requerimientos y efectos adversos derivados del empleo crónico de la morfina.

Por otra parte, conviene recordar que la clonidina al igual que la morfina puede generar un fenómeno de taquifilaxia y también presentar tolerancia cruzada con otros opiáceos.

#### SISTEMAS ESPECIALES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Para la administración crónica de opioides y los fármacos descritos intraespinales se utilizan 4 sistemas que incluyen:

A. Catéter espinal o epidural tunelizado percutáneamente.

B. Catéter tunelizado y conectado a un reservorio.

C. Catéter tunelizado y conectado a un reservorio y bomba externa.

D. Reservorio intraventricular.

E. Bombas de infusión implantables.

Las bombas implantables son más fáciles de manejar que los catéteres espinales y producen menos riesgo de infección, por otra parte el coste eficacia es bajo cuando la supervivencia del paciente es de varios meses (valorados costes directos, costes indirectos y costes ocultos) (27).

Básicamente existen dos tipos de bombas implantables: Las de flujo fijo que funcionan con gas (Fig. 6) y las de flujo variable programables por telemetría con pila de litio (Fig. 7).

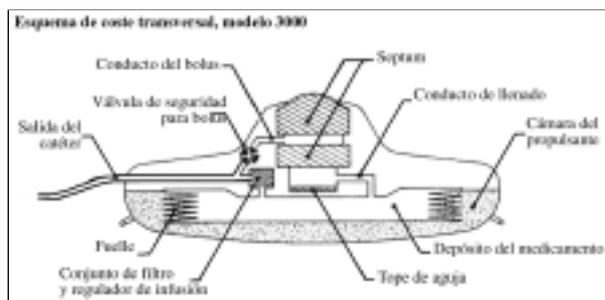


Fig. 6. Bomba de infusión continua de flujo fijo.



Fig. 7. Bomba de infusión continua de flujo variable y aparato de telemetría.

La primera bomba (BIC) que se implantó en España fue en nuestra unidad (Unidad para el Estudio y el Tratamiento del Dolor del Hospital Universitario 12 de Octubre) en el año 1982 modelo INFUSAID en colaboración con el profesor Onnofrío (28) Díez Lobato, Madrid Arias y LV Fatela, en una paciente que presentaba dolor crónico secundario a un osteosarcoma, la supervivencia de esta paciente fue de dos años.

La tolerancia a la administración crónica de opioides se maneja aumentando la dosis, cambiando a otro opioide o sustituyendo durante un corto periodo de tiempo

por un anestésico local o combinando (opioide más anestésico local más clonidina) según la secuencia descrita. Otros efectos secundarios de los opioides incluyen prurito, retención urinaria, somnolencia, mioclonías, infección del catéter y más raramente depresión respiratoria.

#### TÉCNICAS DE LOS IMPLANTES

La técnica de colocación de un catéter epidural o subaracnoideo, Coombs DW, Rizor RT (29) es la misma a excepción de que en el primer caso no hay salida de líquido LCR y en el segundo caso hay salida de este.

En cuanto a la técnica de implante de una bomba de infusión continua previo consentimiento informado y bajo anestesia general o regional y profilaxis antibiótica, se tuneliza el catéter subdural, punta del catéter dirección cefálica (Fig. 8) (algunos autores emplean fluoroscopia para asegurarse de la posición correcta del catéter), posteriormente se tuneliza el catéter desde la columna hasta el hipocondrio izquierdo donde hacemos una bolsa para el implante de la bomba.

En el caso de implantar un reservorio intraventricular Omayá mediante un trepano en el ventrículo lateral se inserta el reservorio con la punta del catéter dirigida hacia el agujero de Monro (30-32). Técnica que en nuestra unidad se realiza en colaboración con el servicio de neurocirugía. Sistema que nos proporciona un alivio excelente del dolor de localización supraespal.

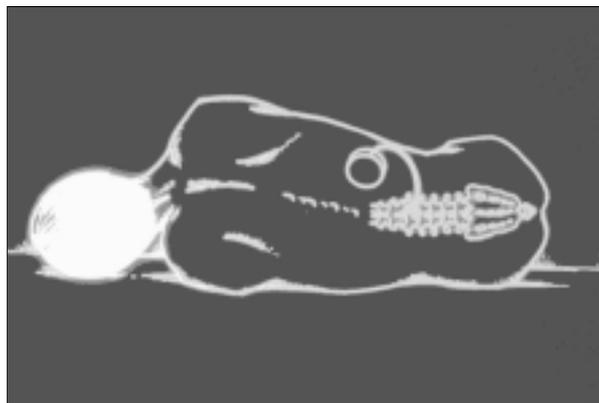


Fig. 8. Bomba de infusión continua y posición de catéter.

#### NUEVOS RETOS

Aunque la morfina es considerada como el estándar "gold standard" de la terapia intradural en el manejo del dolor, otros opioides como el fentanil, subfentanil, hidromorfona (25), etc., se utilizan aunque con menor frecuencia; la administración de opioides continua siendo un desafío en el tratamiento del dolor crónico esto se basa en la evidencia de que los opioides no son eficaces en todos los pacientes y que algunos de estos pacientes

no pueden tolerar los efectos secundarios a los mismos (náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria, somnolencia y depresión respiratoria, etc.).

Sabemos por la investigación clínica actual que en la neurofisiología del dolor existen múltiples neurotransmisores que intervienen en su modulación (la acetilcolina, la sustancia P, glutamato, etc.) que son agentes que actúan en sus receptores respectivos y que pueden tener un efecto antinociceptivo potente.

En este sentido se utilizan los agonistas alfa-2 adrenérgicos solos o en combinación con anestésicos locales. En fase de estudio se están utilizando los análogos de la somatostatina, los bloqueantes de los canales del calcio, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, los N metil D aspartato en la valoración de su eficacia para el tratamiento continuo y a largo plazo en el manejo del dolor intratable .

#### RESUMEN

1. Las técnicas regionales tales como los bloqueos nerviosos en el manejo del dolor secundario a procesos cancerosos se utilizan como coadyuvante analgésico y no como tratamiento definitivo.

2. La infusión de opioides espinales es una indicación excelente cuando la analgesia opioide oral ha dejado de ser eficaz y/o por efectos secundarios potentes.

3. El desarrollo de la analgesia espinal (intratecal) no opioide es actualmente el aspecto más importante de la investigación del dolor. Es un tema de gran importancia sobre todo para pacientes que no pueden tolerar los opioides espinales debidos a sus efectos secundarios o

para aquellos pacientes que no responden a los mismos. El empleo de los anestésicos locales (bupivacaína) así como de los agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina) por vía intratecal representa un avance importante para mejora del alivio del dolor de manera especial en pacientes con dolor neuropático.

Actualmente la clonidina (sin perservativo) ha sido aprobada en Estados Unidos para su empleo en administración epidural para el tratamiento a largo plazo del dolor del cáncer.

Investigaciones preliminares con otros agentes bien solos o en combinación con otros opioides parecen ser prometedores.

Queremos resaltar que la administración intratecal de cualquier fármaco es un tratamiento de último recurso y debe ser considerado solamente cuando tras tratamientos convencionales menos invasivos han fallado o son inapropiados.

Los estudios preclínicos de todos los agentes potenciales para su empleo intratecal deben ser realizados teniendo en cuenta una serie de precauciones:

1. La toxicidad espinal a corto o largo plazo de la administración intratecal.

2. La estabilidad química en el líquido LCR del fármaco por sí mismo o en combinación con otros.

3. La compatibilidad con los sistemas implantables de administración de fármacos.

Estos antecedentes de investigación así como el desarrollo y conocimiento de los diferentes compuestos, actualmente en estudio, para la analgesia intratecal proporcionarían en definitiva tanto a los clínicos como a los pacientes una eficaz opción para el tratamiento del dolor crónico.

#### BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization Cancer Pain Recife. Millán 1982 Genera 1986
- Zenz, M. and Willweber-Strunmpf, A., Opiopobia and cancer pain in Europe. *Lancet*, 341 (1993) 1075-6
- Bonica J.J. : Clinical applications of diagnostic and therapeutic nerve blocks, Springfield, Charles C. Thomas, 1959; 87-88.
- Madrid Arias J.L.: Evolución histórica de los agentes neurolíticos utilizados para tratamiento del dolor crónico. *Rev. Esp. Anest.- Ream* vol.31 1984 5: 197-204
- Hartel F. Huber die intracranielle injections behandlung der trigeminus neuralgie mit intrakraniellen alkoholeinspritzngen, *Dtsch Ztschr F Chir* 1914: 126-429.
- Ferrer-Brechner T. Anesthetic for the manegement of cancer pain. *Cancer* 1989; 63:2343-2347.
- Swerdlow M. Neurolytic blocks of the neuraxis Em: Patt RB. *Cancer pain*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 427-444.
- Myers RR y Katz J. Neuropatología de los agentes neurolíticos y semidestructivos. En . Cousins MJ, Bridembangh Pho. *Bloqueos Nerviosos*. Ediciones Doyma, Barcelona, 1991; 1053-1073.
- Bonica J.J., Buckley F.P., Moricca G. Y Murphy TM. Neurolytic blocade and hypophisectomy. En: Bonica J.J. the management of pain. Tomo II, LEA & Febiger, Philadelphia, 1990; 198-2039.
- Bonica J.J., etal *The Management of Pain Second Edition* . Lea & Febiger Philadelphia vol. II 1990.
- Atlas of Regional Anesthesia Brown D.L. 1992 W.B. Saunders Company Philadelphia, Pensilvania, EEUU.
- Lema MJ, Myers DP, De León-Casasola O, Penetrante R. Pleural phenol therapy for the treatment of chronic esophageal cancer pain. *Reg Anesthe* 1992;17: 166-170.
- Seltzer JL., Larifani Ge, Goldberg ME. et al. Intrapleural bupivacaina-a kinetic and dynamet evaluation. *Anesthesiology* 1987; 67: 798-800.
- Madrid Arias JL. Recent Advances in Nerve Blocks and Related Procedures. *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. VII edited by Benedetti et al. Raven Press. New York 1984.
- Yaksh TL. Y Rudy TA: Analgesia mediated by a direct action of narcotic. *Science* 1976; 192: 1357-1358.
- Yaksh TL. Spinal opiate analgesia: characteristics and principles of action. *Pain* 1981; 11: 293-346.
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecal applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
- Behar M, Magora F. Olshawang D, Davidson JT. Epidural morphine in the treatment of pain. *Lancet* 1979; 1 : 527-529.
- Howard RP, Milne LA, Williams NE. Epidural morphine in terminal care. *Anesthesia* 1981; 36: 51-53.
- Timothy Deer, MD. Wolfhard Winkermüller MD, Seder Erdine MD et al. *Intrathecal Therapy for Cancer and Nomalignat Pain: Patient selection and Patient Management*. *Neuromodulation* 1999; 2: 55-66.
- Claus Nauman MD, Sedar Erdine MD, et al. *Drug Adverse Events and System Complication of intrathecal Opioid Delivery*

- for pain: Origins, Detections, Manifestations, and Management. *Neuromodulation* 1999; 2 : 92-107.
21. R. Abs, Edegem Belgica. Efectos Adversos de la Administración Intraespinal de Opiáceos. Simposio Satélite del Segundo Congreso de la EFIC (European Federation of Iasp Chapters). 22-23 sep. 1997
  22. Kramer E, Buchser E, Hassenbusch SJ, Levi R. Future Trends in The Development of Local Drug delivery system: Intraespinal, intracerebral and intraparenchymal therapies. *Neuromodulation* 1999, 2: 133-148.
  23. Krames ES, Lanning RM, Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: Analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without Bupivacaine. *J.Pain Symptom Manage* 1993; 8: 539-548.
  24. Eisenach JC, Du Pen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. The Epidural Clonidine Study Group. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995; 61:391-399.
  25. Coombs DW, Saunders RC, Fratkin JD, Jensen LE, Murphy CA. Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain. *J. Neurosurg* 1986; 64: 890-894.
  26. HHassenbusch SJ, Kramer et al. Alternative Intrathecal agents for the Treatment of Pain. *Neuromodulation* 1999, 2: 85-91.
  27. Mueller-Seliwefe G, Hassenbusch SJ, Reig E. Cost Effectiveness of Intrathecal Therapy for pain. *Neuromodulation* 1999, 2:77-84.
  28. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous Low-dose Intrathecal Morphine Administration in the Treatment of Chronic Pain Malignant Origin. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 516-520.
  29. Coombs DW, Rizor R. Technique for Cronique Silastic Epidural Conduit Placement. *Regional Anesthesia* 1981; 6: 112-116.
  30. Madrid JL, Fatela LV, Lobato RD. et al, Intrathecal Therapy: Rationale Technique, clinical Results. *Acta Anesthesiol Scand* 1987 Suppl 85: 60-67.
  31. Lobato RD, Madrid JL, Fatela LV. et al Intraventricular Morphine for Control of Pain in Cancer Patients. *J. Neurosurg* 1983; 59: 627
  32. Madrid JL, Fatela LV, Alcorta J. et al Intermittent Intrathecal Morphine by Means of an Implantable Reservoir: Asurvey of 100 cases. *Journal of Pain and Symptom Manangement*. 1988; Vol III, 2.