

Manual de **DOLOR ONCOLÓGICO DE DIFÍCIL MANEJO**

Autoras

CIMERMAN, Jacqueline

PEIRANO, Gabriela

REY, Victoria

TEDESCHI, Valeria

BERTOLINO, Mariela



MANUAL DE DOLOR ONCOLÓGICO DE DIFÍCIL MANEJO

Índice	2
Prólogo	4
Introducción	5

PARTE I

Autoras: CIMERMAN, Jacqueline | PEIRANO, Gabriela | REY, Victoria | TEDESCHI, Valeria.

Conceptos generales del dolor por cáncer de difícil manejo	6
Dolor neuropático por cáncer	21
Dolor irruptivo por cáncer	34
Dolor óseo por cáncer	45
Dolor visceral por cáncer	74

PARTE II

Autoras: BERTOLINO, Mariela | CIMERMAN, Jacqueline | PEIRANO, Gabriela | REY, Victoria | TEDESCHI, Valeria.

Optimización del uso de opioides en pacientes oncológicos	83
Conclusión	130
Anexo 1	132
Anexo 2	134
Sobre las autoras	138
Sobre la Asociación Argentina de Medicina y Cuidados Paliativos	140

PARTE I

Conceptos generales del dolor
por cáncer de difícil manejo.

Dolor neuropático por cáncer.

Dolor irruptivo por cáncer.

Dolor óseo por cáncer.

Dolor visceral por cáncer.

Autoras

CIMERMAN, Jacqueline

PEIRANO, Gabriela

REY, Victoria

TEDESCHI, Valeria

PRÓLOGO

La vida humana

Ramón Campoamor

Velas de amor en golfos de ternura
vuela mi pobre corazón al viento
y encuentra, en lo que alcanza, su tormento,
y espera, en lo que no halla, su ventura,

viviendo en esta humana sepultura
engañar el pesar es mi contento,
y este cilicio atroz del pensamiento
no haya un linde entre el genio y la locura.

¡Ay! en la vida ruin que al loco embarga,
y que al cuerdo infeliz de horror consterna,
dulce en el nombre, en realidad amarga,

sólo el dolor con el dolor alterna,
y si al contarla a días es muy larga,
midiéndola por horas es eterna.

Como relata Ramón Campoamor la experiencia del dolor, hace ruin la vida, consterna de horror, hace largos los días y eternas las horas. Aliviar el dolor, aun los difíciles o complejos, no solo es necesario, también es posible. Es un derecho humano y, por ende, un deber profesional.

En esta obra encontrará el lector una excelente herramienta de consulta producto de una impecable actualización con sólida validez científica y revisión crítica, incluyendo casos clínicos ejemplificadores. Esto se ve claramente conjugado con una fácil lectura, que deja traslucir la vasta experiencia de cada una de sus autoras, tanto en lo asistencial, como la docencia y hasta la investigación.

Desde la Asociación Argentina de Medicina y Cuidados Paliativos felicitamos a nuestras queridas Mariela, Victoria, Jacqueline, Gabriela y Valeria, estamos orgullosos de trabajo y agradecemos la confianza al permitirnos acompañar su publicación..

*Dra. Liliana Rodríguez
Presidenta de la Asociación Argentina de Medicina y Cuidados Paliativos
Comisión Directiva 2020-2022*



INTRODUCCIÓN

Hay situaciones en las que es necesario un aumento rápido de la dosis del opioide, como son la progresión de la enfermedad, el desarrollo de tolerancia y de efectos adversos, el mecanismo y patrón temporal del dolor, la presencia de metabolitos activos o tóxicos, la farmacocinética y farmacodinamia, factores genéticos y el distrés psicosocial..

Además, el estadio avanzado de la enfermedad y la falla multiorgánica asociada, pueden hacer que la presentación clínica sea más compleja. Datos de varios estudios que evalúan factores pronósticos negativos para la respuesta al dolor, indican que pacientes más jóvenes, el mecanismo de dolor neuropático, el dolor irruptivo, el dolor asociado a los movimientos debido a metástasis óseas, el distrés psicológico y el dolor basal de intensidad severa, pueden estar asociados con mayor dificultad para controlar el dolor. Otras variables incluyen el sueño, la dosis de opioides y el antecedente de uso de sustancias de abuso o compensadores químicos.

En estas situaciones, el adecuado control, requerirá de una intervención terapéutica personalizada, integral, diversa, multimodal, tanto desde el punto de vista farmacológico como instrumental y/o psicológico-social-espiritual y funcional.

El propósito de la primera parte de este manual es realizar una revisión del abordaje general del dolor de difícil manejo, neuropático, irruptivo óseo y visceral en pacientes con cáncer. Cada uno de estos apartados puede ser leído de manera independiente de los otros, de acuerdo a la necesidad del lector. Además, para quienes necesiten profundizar la utilización adecuada de opioides en el manejo del dolor por cáncer, el manual consta de una segunda parte en donde se abordará esta temática.

Capítulo 1

Conceptos generales del dolor por cáncer de difícil manejo

CONCEPTOS GENERALES DEL DOLOR POR CÁNCER DE DIFÍCIL MANEJO

El dolor es una experiencia compleja que atraviesa a quien lo padece, de tal manera que impacta negativamente no solo en la funcionalidad de aspectos puramente físicos, sino que también contribuye directamente en el estrés psicológico, las dificultades relacionales con el entorno social y laboral, hasta la percepción de extenuación condicionando todo ello un deterioro severo de la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) revisó en 2020 la definición de Dolor¹.

“El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con un daño tisular real o potencial”

- Es siempre una experiencia personal influenciada por factores biológicos, psicológicos y sociales.
- El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. El dolor no puede inferirse únicamente por la actividad de neuronas sensoriales.
- El concepto de dolor es aprendido a través de las experiencias de vida de las personas.
- Afecta la funcionalidad y el bienestar psicológico y social.
- La descripción verbal es solo una de las varias conductas para expresar dolor. La incapacidad para comunicarse no niega la posibilidad de experimentar dolor.

Esta definición aborda la complejidad y la multidimensionalidad que subyace a la expresión dolorosa por lo que no podemos minimizar su evaluación y abordaje a aspectos puramente nociceptivos o físicos sin tener en cuenta que aspectos emocionales, culturales, históricos, sociales y espirituales van a modular esta experiencia sensorial personalísima e individual.

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes y que produce mayor sufrimiento en los pacientes con cáncer. Según una revisión sistemática reciente sobre prevalencia del dolor en pacientes con cáncer evidenció que un 50-53% de los pacientes lo padecerán en algún momento de su enfermedad, el 55-59% de los pacientes en tratamiento oncológico activo, el 64-66% de los pacientes con enfermedad avanzada y del 34% de los sobrevivientes luego del tratamiento curativo²⁻³.

El 80 al 90% del dolor en este grupo de pacientes podrá ser aliviado siguiendo los lineamientos simples y sistematizados propuestos por la OMS (Organización Mundial de la Salud)⁴. Los opioides son uno de los tratamientos farmacológicos principales en este contexto. La mayoría de los pacientes logran analgesia adecuada con bajas dosis por periodos prolongados.

Las directivas propuestas en la Escalera Analgésica de la OMS nunca deben utilizarse de forma aislada de otros enfoques no farmacológicos, el abordaje integral multidimensional del dolor cobra especial relevancia en el 10 al 20% de los pacientes en los cuales esas estrategias serán insuficientes y por ello requerirán un abordaje más complejo⁵⁻⁶⁻⁷. En este grupo de pacientes los tratamientos analgésicos pueden perder eficacia debido a que, a pesar de aumentar la dosis del opioide, no se consigue una respuesta analgésica favorable y la ventana terapéutica se restringe por la aparición de efectos adversos limitantes⁷.

Definición

Si bien no hay una definición establecida un dolor difícil de controlar ha sido descrito como persistente, difícil, intratable, refractario o poco/no respondedor a opioides⁸.

Es aquel que requiere esquemas terapéuticos más complejos, más tiempo en lograr dolor estable o controlado, la utilización de varios adyuvantes y dosis más altas de opioides⁶⁻¹⁰.

Dolor refractario es aquel que ha persistido en el tiempo a pesar de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos adecuados incluyendo el reconocimiento y abordaje del sufrimiento¹¹.

Dolor poco/no respondedor a opioides es aquel caracterizado por una analgesia insuficiente sumado a efectos adversos que no pueden ser adecuadamente tratados (limitantes) por lo que no es posible continuar titulando la medicación¹².

Entonces podemos inferir esta condición cuando el balance analgesia / toxicidad se aleja de la analgesia¹³.

La **respuesta al opioide** se define como el grado de analgesia que se logra obtener luego de aumentar la dosis de un opioide hasta lograr un adecuado control del dolor o hasta que aparezca un efecto adverso limitante¹².

Un dato relevante es que no podemos considerar como definitiva la falta de respuesta a un opioide si solo se ha utilizado un opioide fuerte y /o no se ha cambiado la vía de administración⁷.

Factores que influyen en la respuesta a opioides: escalada de dosis

Existe una gran variabilidad en la capacidad de respuesta entre pacientes e individualmente durante el transcurso de la enfermedad.

Los factores que están implicados en la variabilidad de respuesta analgésica intra e interindividual son¹²⁻¹⁴.

- Tipos de dolor (neuropático).
- Patrón temporal del dolor (dolor irruptivo -metástasis óseas-).
- Tolerancia - Progresión de la enfermedad - Escalada de dosis.
- Factores individuales (la sensibilidad a los efectos adversos relacionados con la edad, insuficiencias orgánicas, interacciones medicamentosas, deterioro cognitivo, procesos psicológicos primarios, historia de abuso de sustancias o alcohol).
- Relacionados con el opioide (metabolitos y vía de administración).

La variabilidad en la respuesta a lo largo de la enfermedad dependerá de:

- Progresión de la enfermedad.
- Intercurrencias clínicas (infección, fracturas).
- Efectos adversos limitantes de los opioides / coexistencia de otros síntomas distintos del dolor.
- Tolerancia.
- Hiperalgia inducida por opioides (HIO)

- Alta carga afectiva - sufrimiento emocional/ existencial.
- Somatización.

Cuando la respuesta al tratamiento opioide es insuficiente, una de las estrategias es continuar titulando el opioide. Dicho aumento puede incurrir en una **escalada de dosis**⁶, cuando debemos incrementar rápida o aceleradamente un opioide por dolor no controlado y en ausencia de efectos adversos limitantes. Puede clínicamente predecir, en un corto tiempo, la aparición de toxicidad severa (si bien no hay consenso en que magnitud de aumento o qué ritmo para definirla).

Cuando el aumento del dolor es secundario a la progresión de la enfermedad o complicaciones clínicas entonces no sería tolerancia farmacológica la que condiciona la disminución de la respuesta analgésica.

Pero si nos encontramos frente a una escalada de dosis sin otra causa aparente entonces se podría explicar por el fenómeno de **tolerancia**.

Tolerancia⁹⁻¹⁴

Es un concepto farmacológico o un estado de adaptación por el cual disminuyen progresivamente los efectos de una droga como resultado de la exposición repetida a la misma (por disminución del número de receptores o down regulation o el desacople de las proteínas del receptor). Con los opioides, la tolerancia a los efectos adversos y a la analgesia se desarrolla en tiempos diferentes, esto nos permite aumentar la dosis del opioide para sostener el efecto analgésico.

El desarrollo de la tolerancia inclinará paulatinamente la balanza en detrimento de la analgesia y a favor de los efectos adversos.

Una estrategia para abordarla podría ser:

- El aumento del opioide mientras no aparezcan efectos adversos limitantes
- La rotación de opioides.
- El uso de adyuvantes para aumentar la analgesia y limitar los efectos adversos.

Hiperalgia Inducida por opioides (HIO)⁶⁻¹²⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

Es un estado de sensibilización nociceptiva paradójicamente producido por los opioides. Definida como el aumento de la expresión del dolor o de la sensibilidad al dolor en pacientes en tratamiento con opioides, sin evidencia de nuevas causas que lo justifiquen.

Se caracteriza por el aumento de la expresión del dolor previo o de uno nuevo al aumentar sostenidamente la dosis del opioide (escalada de dosis). Es difuso, generalizado, mal localizado, de características distintas al previo tanto en intensidad como en localización.

Se sospecha en ausencia de progresión de enfermedad, no debe haber evidencia clínica o farmacológica de abstinencia (por la suspensión del opioide), se debe descartar la tolerancia al opioide pudiendo para ello objetivar la disminución del síntoma con la administración de una dosis adecuada de rescate, habiendo descartado otras causas tanto nociceptivas como no-nociceptivas y al disminuir la intensidad del dolor en respuesta a la reducción gradual del opioide.

Se postula que el mecanismo de acción estaría relacionado con cambios neuroplásticos que determinan una mayor sensibilización de las vías nociceptivas y específicamente del sistema glutaminérgico central, desinhibición central, predisposición genética y la facilitación de vías descendentes a través del aumento del PRGC (péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P). Todo ello conduciría a un estado pronociceptivo.

Si bien no hay datos acerca de la incidencia de este fenómeno en este grupo de pacientes, no es frecuente. Ante la sospecha diagnóstica la estrategia propuesta es:

- Rotación de opioides.
- Preferencia Metadona (inhibición del receptor NMDA).
- Uso de adyuvantes.

El aumento del dolor se puede deber a un aumento en el componente nociceptivo del dolor o a un aumento de la queja sintomática por factores psicosociales y conductas mal adaptativas.

Factores que pueden aumentar la intensidad del dolor (nocicepción):

- Progresión de la enfermedad.
- Complicaciones clínicas (fracturas, infecciones, otras).
- Tolerancia.
- Hiperalgnesia inducida por opioides.

Factores que aumentan la expresión del dolor (queja sintomática):⁶

- Somatización: condición de stress psicológico donde se objetiva la expresión orgánica de síntomas psíquicos. Su diagnóstico debe establecerse luego de repetidas observaciones. Favorece la sobreexpresión de múltiples síntomas.
- Falla cognitiva / Delirium: si no se lo detecta a tiempo conduce a la escalada de dosis con mayor riesgo de toxicidad.
- Historia de abuso de sustancias – alcohol: refleja estrategias mal adaptativas de afrontamiento ante situaciones estresantes o de alto sufrimiento.

Un riesgo importante asociado al abuso a sustancias (drogas o alcohol) es la compensación química (el paciente cambia drogas o alcohol por opioides en una búsqueda de aliviar un malestar emocional). Refleja estrategias de afrontamiento mal adaptativas que pueden conducir a un uso indebido del opioide. Por ello estos pacientes requieren una supervisión más cercana.

Se recomiendan algunas estrategias de cuidado como ser:

- Dejar constancia en la historia clínica de las dosis indicadas,
- Tener un solo referente médico a cargo,
- Sostener comunicación activa con el equipo, la farmacia de referencia y el equipo de guardia externa o servicio de emergencias.
- Proveer de una cantidad estipulada de medicación hasta el próximo control.
- Establecer controles más frecuentes.

- Evitar connotaciones negativas o juicios de valor.
- Identificar un referente responsable en la familia.
- Dejar por escrito un acuerdo entre el familiar responsable, el paciente y el médico donde se acuerdan las pautas de seguimiento y la continuidad del tratamiento opioide.

Las estrategias mal adaptativas secundarias al uso inapropiado del opioide pueden además tener como consecuencia una expresión excesiva de la sintomatología mal interpretándose como nocicepción, provocando una escalada de dosis y consecuente riesgo de toxicidad.

- **Distrés psicológico:** estado de sufrimiento que resulta de antecedentes psíquicos personales, vivencias de alto impacto actuales o pasadas con o sin relación con la enfermedad. Compromete la capacidad de afrontamiento del paciente ante una situación adversa.
- **Sufrimiento:** percepción de ausencia de recursos para enfrentar lo que se percibe como una amenaza a la propia integridad.
- **Rasgos de personalidad.**



Estos factores condicionan la sobreexpresión del dolor y otros síntomas con el consecuente aumento progresivo de las dosis de opioides, aumentando el riesgo de toxicidad y efectos adversos que a su vez intensifican la queja dolorosa.

Es por ello que debemos adquirir herramientas y entrenamiento para reconocer estos aspectos.

Factores predictores de dolor de difícil manejo

Existen herramientas validadas en pacientes con cáncer que nos ayudan a identificar predictores de síndromes dolorosos difíciles de controlar. Utilizarlas de manera sistemática nos permiten orientar la evaluación y planificar una estrategia de abordaje más asertiva e individualizada.

La primera herramienta fue *Edmonton Staging System (ESS)*¹⁹. Es sensible para identificar pacientes que lograran un buen control del dolor, pero presentaba alta tasa de falsos positivos para dolores de difícil control. Posteriormente fue revisada y se ajustaron las definiciones en la *ESS revisada (r-ESS)*²⁰. Faisinger agrega a los factores iniciales la edad y la intensidad inicial del dolor²¹.

- Mecanismo: neuropático.
- Característica: incidental.
- Problemas psicológicos / somatización.
- Adicciones - CAGE +.
- Escalada de dosis - Tolerancia a opioides.
- Edad: paciente joven (menor 60 años).
- Intensidad inicial del dolor (EVA > a 7/10).

Posteriormente se renombra como Sistema de Clasificación: Sistema de Clasificación del Dolor por Cáncer de Edmonton (ECS-CP)²¹.^{Anexo1}

La presencia de uno de estos factores predice la complejidad del abordaje del dolor.

- Dolor neuropático
- Dolor incidental.
- Conductas de compensación (adicción).
- Deterioro cognitivo.*
- Distrés psicológico.**

* *Función cognitiva: se debe evaluar la habilidad del paciente para proveer su historia de dolor.*

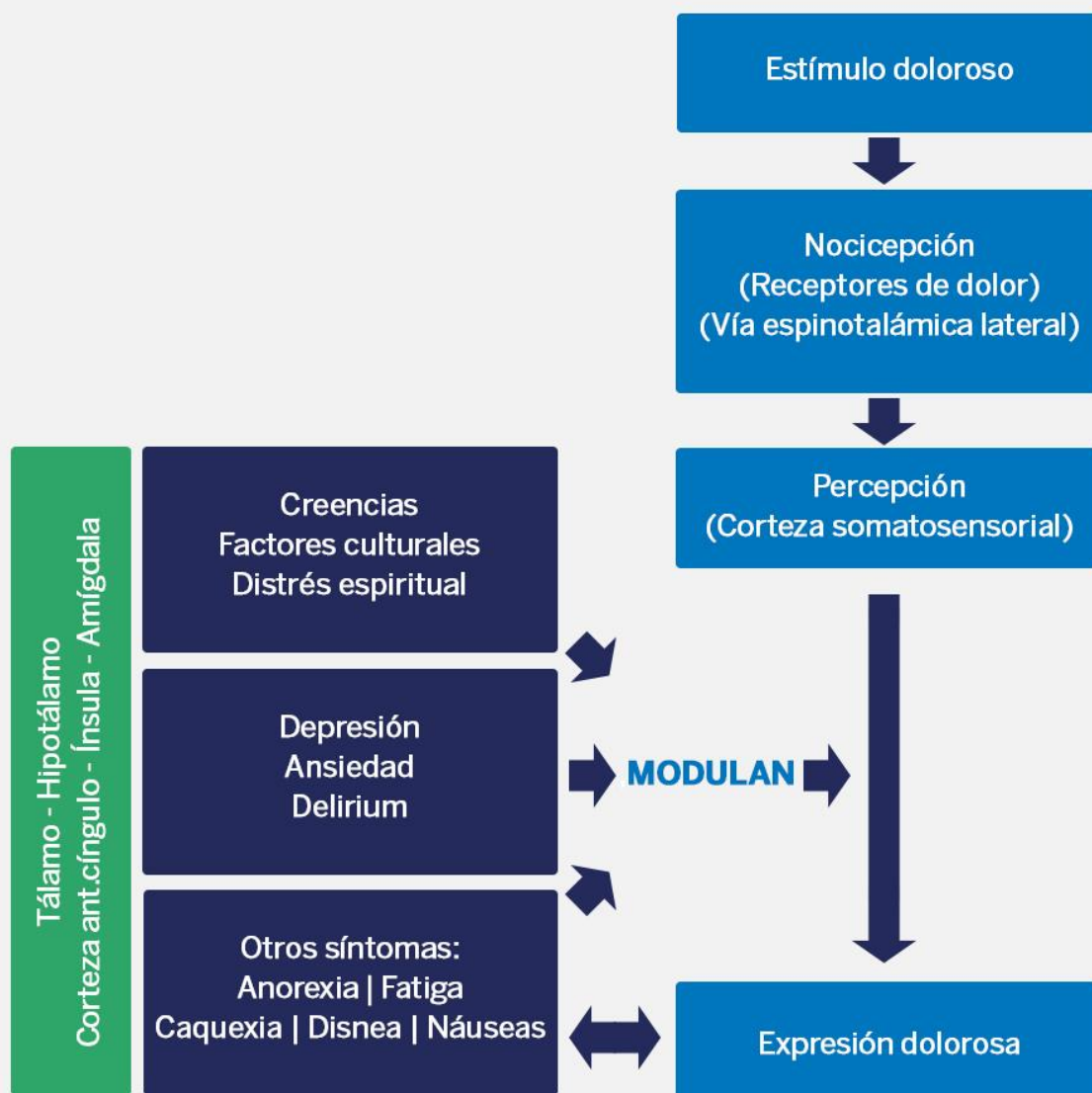
** *Distrés psicológico: expresión del sufrimiento a través de síntomas físicos, multidimensional, connotando el concepto de "dolor total" y puede ser conceptualizada como una forma de somatización.*

Evaluación Multidimensional²² - Enfoque bio-psico-social-espiritual

La expresión de un síntoma no es representación directa del mecanismo fisiopatológico que lo originó. La intensidad expresada es el resultado de la interacción de varios factores.

El dolor es mucho más que un síntoma físico, afecta todas las dimensiones de la persona. Suele asociarse a una carga emocional concreta, a recuerdos almacenados en la memoria y confronta muchas veces con la gravedad de la enfermedad, el impacto por la fragilidad y la finitud de la vida.

La neuroanatomía nos permite apoyarnos en la evidencia científica para comprender la complejidad que subyace a la "expresión del dolor"²³⁻²⁴.



El dolor como estímulo es captado por receptores que lo transforman en información nociceptiva (**nocicepción**). Esta es transmitida por vías aferentes (**transmisión**) y llega a estructuras del SNC que intervienen en el proceso cognitivo (**percepción**).

Pero la **expresión dolorosa** (la única instancia medible de esta vía) es modulada por distintos factores luego de la instancia cognitiva de la percepción.

Estos **moduladores** de la expresión del dolor son: el distrés emocional (trastornos afectivos y del ánimo), distrés espiritual y social, la alteración cognitiva, la capacidad de afrontamiento (adicciones) y aspectos culturales e históricos individuales. Se suman a ellos los miedos, las preocupaciones, los temores, las alteraciones en la auto imagen, las preocupaciones por la pérdida de la autonomía, la percepción de "carga" para cuidadores y familiares y las preocupaciones por el futuro de sus seres queridos.

Los síntomas asociados pueden amplificar la intensidad del dolor y el dolor puede a su vez agravar estos otros síntomas.

Reconocer el impacto del dolor en la capacidad funcional y su interferencia en las actividades de la vida diaria tiene dos objetivos claros:

- Pacientes que expresan igual intensidad del dolor y al indagar acerca del impacto en las actividades se objetiven mejoras. Esto nos hace pensar en la incidencia de aspectos no físicos del dolor.
- Por otro lado, cuando la nocicepción está presente en las actividades podemos anticipar la crisis con rescates previos al desencadenante o dar pautas de una movilización cuidadosa.

La queja dolorosa que el paciente manifiesta debe ser entendida siempre como un constructo complejo y multidimensional y no como una representación directa o cartesiana del estímulo en la corteza somatosensorial.

Macknik y Martínez-Conde²⁶ explican la experiencia del dolor como una emoción socialmente compartida, enseñada y aprendida. Esta experiencia como cualquier emoción está complejamente intrincada con las representaciones sociales y la interiorización de estas representaciones que cada sujeto aprende y adopta con respecto al daño físico real o potencial.

De allí la gran diversidad y variabilidad que existe en la forma en que las personas perciben y afrontan el dolor y la importancia de adquirir herramientas para reconocer los moduladores de la expresión del dolor para personalizar el tratamiento.

Solo una adecuada evaluación del dolor bajo un enfoque bio-psico-socio-espiritual y un abordaje integral, nos permitirá ayudar a nuestros pacientes a lograr un adecuado alivio del dolor.

Concepto de “dolor total”²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷

Dame Cicely Saunders acuñó el concepto de **dolor total** para describir el complejo interjuego entre el sufrimiento físico, emocional, social y existencial / espiritual. Propone con este término poner en el centro de la atención a la persona y no al padecimiento, centrarse en la subjetividad y en la particularidad del paciente que padece el dolor.

Ella noto que la ansiedad, la depresión, el miedo, las preocupaciones y los aspectos relacionados con la trascendencia influían y modulaban la expresión de la queja dolorosa. Saunders resaltó las limitaciones del uso apropiado de los opioides y el importante papel que adquieren lo que el paciente cuenta en su experiencia total del dolor.

El dolor crea sufrimiento. La incertidumbre, los sentimientos como el miedo, la tristeza o la ansiedad, la sensación de pérdida de control, la amenaza a la autoestima y la pérdida de autonomía aumentan el riesgo de sufrimiento del paciente.

Significado del sufrimiento²⁸⁻³¹

Cassell define el sufrimiento como “un estado de malestar generado por la amenaza inminente a la integridad o a la continuidad existencial de la persona.”

Chapman y Gavrin amplían esta definición considerando al sufrimiento “un estado afectivo, cognitivo y negativo, que se acompaña de una sensación de amenaza a la integridad, de un sentimiento de impotencia y del agotamiento de recursos personales para afrontar dicha amenaza.

Entonces el sufrimiento aparece ante aquello que es percibido como una amenaza (el dolor) y será la valoración cognitiva y emocional que haga de dicha amenaza, en conjunto con la ausencia percibida de recursos para afrontarla, lo que indique el grado de sufrimiento.

Se caracteriza entonces por:

- Abarcar la totalidad de los aspectos que componen la existencia de una persona.
- Ser una experiencia eminentemente subjetiva que solo puede ser vivenciada por quien lo padece.
- Percepción de ausencia de recursos para enfrentar la amenaza y la sensación de pérdida de control o significado.



Así como la ausencia percibida de recursos pueden impactar negativamente en el sufrimiento también debemos evaluar aquellos factores positivos en las distintas dimensiones de la persona que puedan colaborar en disminuirlo.

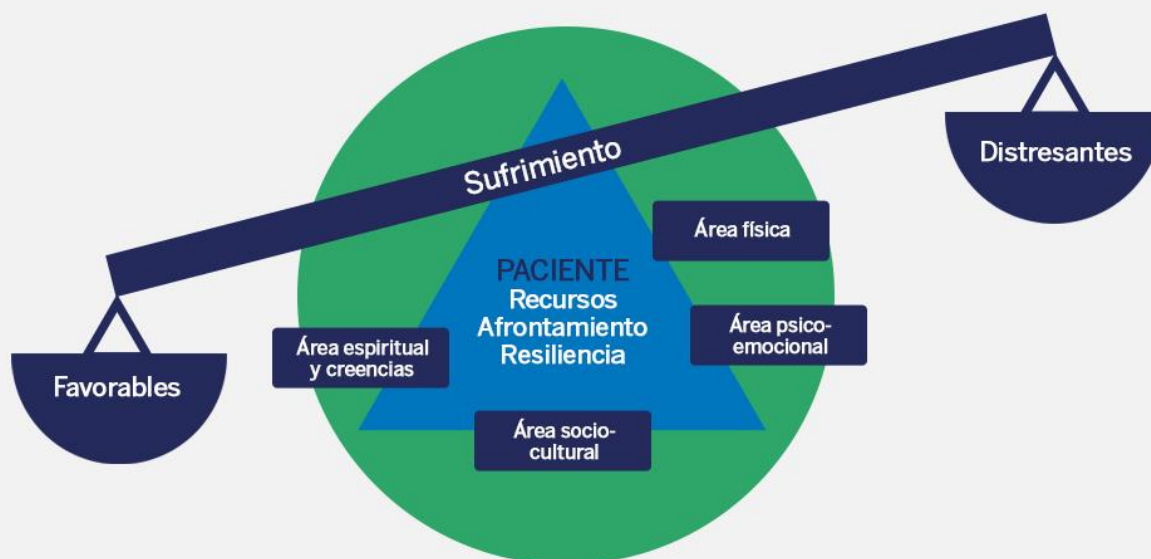
Victor Frankl estudió el sentido de la significación para poder superar el sufrimiento. Él describió tres tipos de sufrimiento: físico (dolor, enfermedades somáticas), psicológico (dificultades emocionales, trastornos psicológicos) y espiritual (falta de sentido de la propia vida, dilemas morales). Frankl observó que aquellos que durante su confinamiento en los campos de concentración pudieron darle un sentido a su vida en ese momento fueron capaces de mantener su resiliencia física y psicológica²⁹,

La **espiritualidad** puede definirse como el medio del que se vale el ser humano para buscar y expresar el significado y propósito de su vida. A través de la espiritualidad el individuo experimenta una conexión

con el momento que transcurre, consigo mismo, con los demás, con la naturaleza y con lo sagrado o lo significativo para sí³².

*"No es el significado general de la vida lo que más importa, sino el significado del individuo dado en un momento específico de su vida"*²⁹.

Preparar el espacio de la consulta y a nosotros mismos para sentarnos calmada y empáticamente a escuchar lo que el paciente nos "dice" cuando "dice que le duele". Indagar con respeto lo que para el paciente es significativo, aquello que lo conecta con su ser, sus creencias, legados, sus temores y preocupaciones, la desesperanza o extenuación nos permitirá detectar aspectos que nos orienten a elaborar un plan de abordaje adecuado a las necesidades individuales.



Analizando lo expuesto podemos interpretar que la intensidad del sufrimiento puede ser resultado del balance de recursos tanto internos como externos, favorables o distresantes que en su compleja interacción modulan la percepción del sufrimiento.

Personalizar la evaluación del dolor²⁴

En la era de la medicina personalizada, el manejo del dolor debe centrarse en las características y necesidades individuales.

La **evaluación personalizada** del dolor debe incluir:

- Detección rutinaria de la intensidad del dolor referida por el paciente.
- Indagar acerca de las características del dolor e identificar los posibles mecanismos involucrados.
- Búsqueda de **moduladores** de la expresión dolorosa.
- Documentar el "objetivo de dolor personalizado". Se le pregunta al paciente cuál sería la máxima intensidad de 0-10 de dolor que aun consideraría aceptable o confortable.
- Identificar los **factores predictores de DDM**.
- Formular un tratamiento individualizado multidimensional.

- Evaluaciones regulares / seguimiento / objetivos alcanzados / efectos adversos /adherencia a los tratamientos / conductas mal adaptativas / abordaje de los aspectos psico-socio-espirituales.

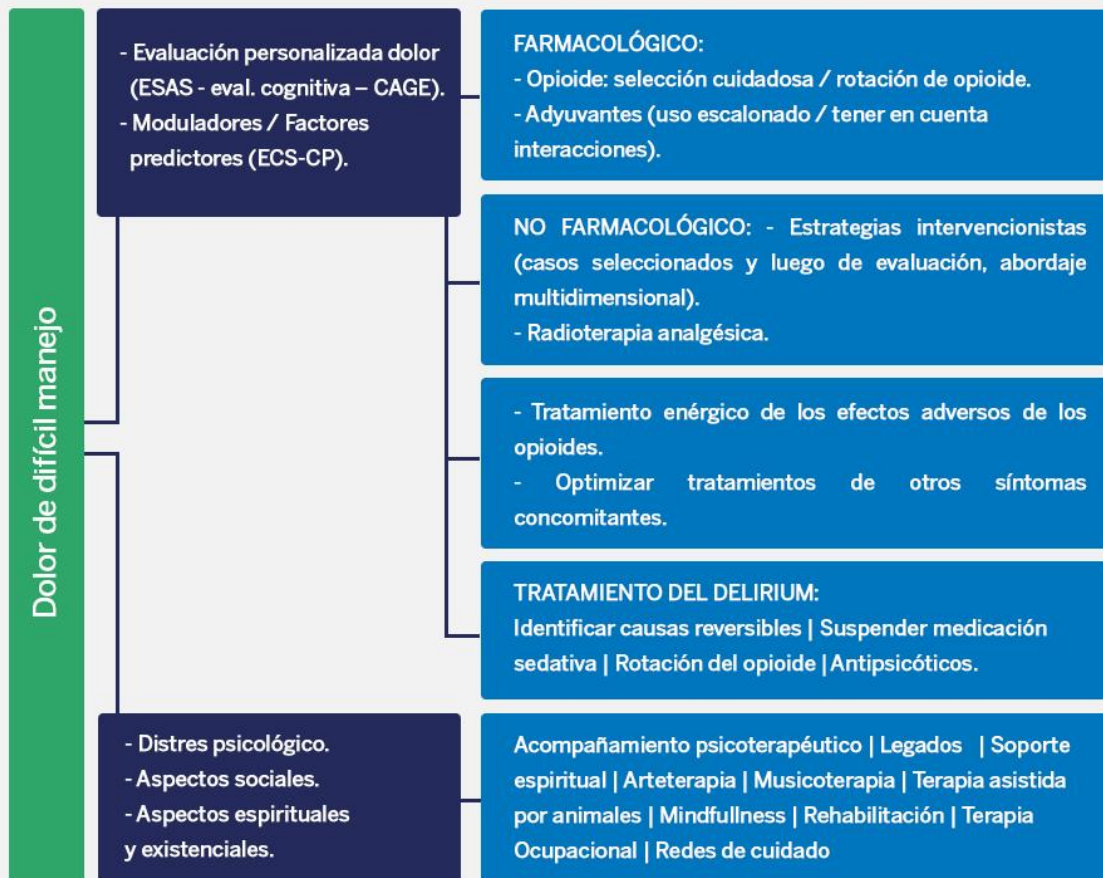
Reconocer el impacto del dolor en la capacidad funcional y su interferencia en las actividades de la vida diaria tiene dos objetivos claros:

- Pacientes que no expresan mejoría en la intensidad del dolor con el tratamiento, pero al indagar acerca del impacto en las actividades de la vida diaria se objetivan mejoras. Esto nos hace pensar en la incidencia de aspectos no físicos en la queja dolorosa.
- Cuando la nocicepción está presente en las actividades podemos anticipar la crisis con rescates previos al desencadenante o dar pautas para una movilización cuidadosa.

Estrategias propuestas para abordar DDM¹⁴⁻¹⁵⁻²⁴

Un manejo adecuado del dolor refractario o poco respondedor a opioides debería ser a través de un abordaje multidimensional centrado en las necesidades del paciente mediante un equipo multidisciplinario o interprofesional que planifique estrategias de cuidados teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, la trayectoria de la misma, el estado funcional y las expectativas del paciente.

Mori y Bruera proponen un algoritmo³³.



Intervenciones que nos ayudan en la práctica a comprender la influencia de las dimensiones no físicas y de los moduladores en la expresión del dolor

- Utilizando maniobras distractoras ante una crisis.
- Cuando no se correlaciona la intensidad del dolor expresada con la postura y/o facies.
- Cuando cede el dolor con la contención emocional y/o benzodicepinas.
- Cuando el descanso nocturno está conservado a pesar de referir dolor no controlado durante el resto del día o por el contrario la exacerbación del síntoma por temores nocturnos.
- Explorando si el dolor se desencadena ante situaciones de estrés o irritabilidad o que pueda ceder ante situaciones placenteras o tranquilizadoras (llamadas, visitas, contención, talleres recreativos)
- Evidenciando que el dolor no cede ante aumentos progresivos del opioide (habiendo descartado las causas de escalada de dosis previamente mencionadas).
- Explorando factores que aumentan o disminuyen la complejidad buscando tanto aspectos negativos como positivos intrínsecos de los pacientes que pueden ayudar a disminuir su sufrimiento.
- Utilizando herramientas de detección precoz del delirium ya que este último aumenta la expresión dolorosa. MDAS^{Anexo 2}

Bibliografía del capítulo

- 1- Raja et al. *The revised IASP definition of pain: concepts, challenges and compromise. PAIN* sept 2020 – 161 (9) 1976-1982.
- 2- Van den Beuken-van Everdingen, M.H.; Hochstenbach, L.M.; Joosten, E.A.; Tjan-Heijnen, V.C.; Janssen, D.J. *Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J. Pain Symptom Manag.* 2016, 51, 1070–1090.
- 3- Yennurajalingam et al. *JPSM* 2012 44(3) 340-350. Hui and Bruera 2014 *JCO* 32:1640-1646. Mercadante S. *Cancers* 2019, 11: 565.
- 4- Zech DF, et.al. *Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study.* 1995. 63(3): 65-76).
- 5- *When morphine does not work.* Fallon. *Support Care Cancer* (2008) 16:771-775
- 6- *Managing difficult pain conditions in cancer patients.* Mercadante S. *Curr.Pain Headache Rep* 2014 18:395.
- 7- *The Patient with Difficult Cancer Pain.* Mercadante S. *Cancers* 2019, 11: 565.
- 8- *Pharmacological options for the management of refractory cancer pain- what is the evidence?* Afsharimani B. et.al. *Supp.Care.Cancer* (2015) 23: 1473-1481.
- 9- Portenoy, R. K. (1994). *Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. Cancer Surveys*, 21, 49-65.
- 10- Fainsinger, R et al: *An international multicenter validation study of a pain classification system for cancer patients. Eur J Cancer* 2010 46:2896-2904.
- 11- *Defining Refractory Pain in Cancer for Clinicians and Researchers.* Currow. C. et al. *JPM* 2012 15 (1) 5.
- 12- *Opioid Poorly-Responsive Cancer Pain. Part 1: Clinical Considerations.* Mercadante S. et al. *JPSM* 2001 21 (2) 144-150.
- 13- *Opioid Poorly Reponsive Cancer Pain. Journal of Palliative Med.* 2013 (16) 6. *Fast Facts and Concepts* 215.
- 14- *Managing Cancer Pain Poorly Responsive to Systemic Opioid Therapy.* Portenoy Cancer Network, *Oncology* 1999 (13) 5.
- 15- *Factors involved in difficult-to-manage pain.* Twycross. *Indian J Palliative Care.* Dec2014 (10) 2: 67-78.
- 16- *Opioid Induced Hyperalgesia (OIH): a real clinical problema or justa n experimental problema.* Eisenberg et. Al. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49:632-636
- 17- *Opioid induced hiperalgesia: What to do when it occurs?* Schung. *Ann Palliat Med* 2012;(1): 6-7.

- 18- *The use of very low dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia.* Bruera et al. *JPM* (2013) 16; 6 (616-622).
- 19- *A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cáncer pain.* Bruera et.al. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:348-355.
- 20- *A multicenter study of the Revised Edmonton Staging System for classifying cáncer pain in advanced cáncer patients.* Fainsinger et. al. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:224-237.
- 21- *An international multicentre validation study of pain classification system for cáncer patients.* Fainsinger et. al. *Eur Jor Cancer* 2010 (46) 2896-2904.
- 22- *Pain services and palliative medicine-an integrated approach to pain management in cáncer patients.* O'Brien et. al. *British J Pain* 2014 8 (4) 163-171.
- 23- *Cancer Pain.* Bruera et.al. *JAMA* 2003;290(18):2476-2479.
- 24- *A personalized Approach to Assessing and Managing Pain in Patients with Cancer.* Hui and Bruera. *J Clin Oncol* 2014. 32: 1640-1646.
- 25- *Historia del concepto de Dolor Total y reflexiones sobre la humanización de la atención a pacientes terminales.* Lopez Sanchez et.al. *Rev.Cienc.Salud. Bogotá, Colombia.*2018 vol.16(2);340-356.
- 26- *'Total pain', disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, Clark D: 1958-1967.* *Soc Sci Med* 49:727-736, 1999.
- 27- *Living with Dying. The management of terminal disease, 1st edition.* Saunders and col. Oxford. Oxford University Press 1983;pp74.
- 28- *Aspectos neurobiológicos, psicológicos y sociales del sufrimiento.* Jairo et al. *Psicooncologia* vol 5, num 2-3, 2008, pp245-255.
- 29- *Man's Search for Meaning.* Beacon Press; Boston: 2006.
- 30- *Cochinov The landscape of distress in terminally ill.* *JPainSymptomManagement.* 2009; 38:641-649.HM, et al.
- 31- *A comprehensive Approach to the patient al End of Life: Assesment of multidimensional Suffering.* Wachholtz et.al. *South Med J* 2016 apr. 09 (4): 200-206.
- 32- *Unrelieved Pain nd Suffering in Patients with Advenced Cancer.* Mori et al. *Am J Hospice and Pall Med.* 2012; 29(3):236-240
- 33- *Suffering and distress at the end of life.* Krikorian et. al. *Psychooncology* 2012 Aug; 21 (8): 799-808.

Capítulo 2

Dolor neuropático por cáncer

DOLOR NEUROPÁTICO POR CÁNCER

Definición¹

“El dolor neuropático (DN) es el tipo de dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial”.

El término enfermedad reemplaza al antiguo de disfunción ya que este último es un término mal definido que puede incluir erróneamente la plasticidad normal del sistema nociceptivo.

La referencia al sistema somatosensorial es necesaria, ya que lesiones del sistema nervioso pueden también provocar otros tipos de dolor que no deben confundirse con DN, como los dolores asociados a espasticidad y rigidez, mediados por la activación de aferentes nociceptivos musculares.

Generalidades

Aproximadamente el 40% del dolor por cáncer presenta un componente neuropático, el cual puede ser secundario a la enfermedad de base o a los tratamientos oncológicos².

La coexistencia del dolor neuropático (DN) de causa oncológica con dolor nociceptivo, la heterogeneidad de la población y las múltiples causas que lo originan, justifican la dificultad para realización de ensayos clínicos con adecuada calidad metodológica que determinen la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas. Por lo expuesto, las guías siguen basándose en estudios de poblaciones con DN no oncológico, siendo aún un desafío la realización de Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) de buena calidad para determinar las mejores opciones terapéuticas en los pacientes con cáncer y DN.

Cuando un dolor es causado por infiltración tumoral provoca un mecanismo inflamatorio e inmunológico, afectando en su conjunto diferentes estructuras tales como músculo, hueso, piel, tejido celular subcutáneo y nervios. Esta afección da como resultado un dolor generalmente somático o mixto si compromete al sistema somatosensorial que lo diferencia marcadamente de un dolor neuropático puro como suele evidenciarse en dolor crónico no oncológico (por ejemplo, neuralgia del trigémino o postherpética).

Cuando existe dolor mixto secundario a un tumor, suele referirse como “dolor con componente neuropático”.

En pacientes con cáncer, un DN puro suele evidenciarse cuando es secundario a tratamiento radiante o quimioterapéutico (taxanos-platinos, etc.) o post tratamiento quirúrgicos (mastectomías, toracotomías etc.). Este tipo de dolor, merece una mención especial en su abordaje por su particularidad.

Teniendo en cuenta estas aseveraciones, la OMS recomienda la utilización de opioides como primera línea de tratamiento cuando el dolor es secundario a cáncer³⁻⁴.

Cuando existe componente neuropático se requiere un abordaje complejo. Es una de las características que predispone a un dolor de difícil manejo. Una mirada integral del paciente, contemplando sus

dimensiones psico-socio-espirituales además de la física, es indispensable para lograr un alivio adecuado del dolor y sufrimiento.

Rol de adyuvantes

Sugerencia fuerte: NO iniciar adyuvantes para DN (antidepresivos- antiepilépticos), al mismo tiempo que se inicia un opioide fuerte, con el fin de reducir la incidencia efectos adversos³⁻⁴.

Los **corticoides**, como excepción, pueden ser un adyuvante válido los primeros 3 a 5 días de inicio de un opioide, dando tiempo a que el mismo alcance dosis estable en plasma. Ciclos cortos de esteroides, pueden ser útiles a lo largo del abordaje de DN por cáncer.

Luego de la titulación de opioides, si la respuesta analgésica es inadecuada, a la luz de la evidencia actual, no hay certeza del grado de efectividad de la implementación de adyuvantes como antidepresivos y neurolépticos en DN de causa oncológica.

Advirtiendo la probable aparición de efectos adversos y teniendo en cuenta los limitados beneficios de los mismos en la población oncológica, es esencial realizar una selección cuidadosa de pacientes previo a su inicio. Si el criterio clínico así lo sugiere, se puede iniciar terapia adyuvante⁵⁻⁶.

Siempre se sugiere realizar una titulación cuidadosa y ajustar dosis de inicio de manera personalizada, teniendo en cuenta: edad, fragilidad, función renal- hepática, etc. Analizar si el paciente presenta ansiedad, depresión o insomnio será de utilidad para seleccionar el tipo de fármaco, aprovechando sus diferentes acciones como veremos más adelante⁶⁻⁷.

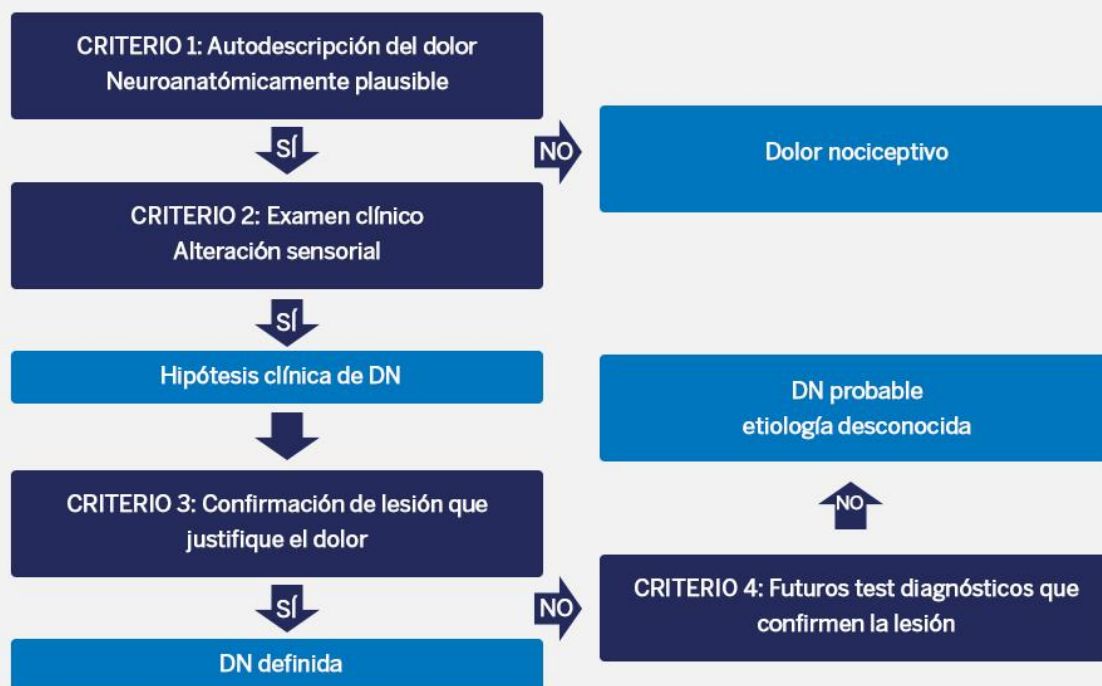
Evaluación clínica y algoritmos diagnósticos

Sospechamos dolor neuropático ante la presencia de:

- 1) Síntomas positivos:
 - Espontáneos: dolor quemante, urente, lancinante, punzante, disestesias (sensación desagradable, no siempre dolorosa), parestesias, pinchazos, hormigueos, sensación de electricidad o descarga eléctrica, prurito, entumecimiento, quemazón o sensación fría o caliente dolorosa.
 - Desencadenados por un estímulo: hiperalgesia, alodinia.
- 2) Síntomas negativos:
 - Hipoestesia.
 - Anestesia.

Confirmación de DN en Cáncer: Algoritmos diagnósticos EAPC (European Association for Palliative Care) | IASP (International Association for the Study of Pain)⁸

El grupo de trabajo da especial interés en DN de la IASP (NeuPSIG: Special interest group on NP) propone un algoritmo para ayudar a un correcto diagnóstico de DN, que fue adaptado posteriormente por el mismo grupo de trabajo conjuntamente con expertos de la EACP, para pacientes con DN oncológico por su diferente fisiopatología y particularidades como mencionamos previamente.



NeuPSIG Adap
Pain 2014;155:2707-2713

DN probable: criterios presentes 1,2 y 3 o 1,2 y 4.

DN definitivo: requiere la presencia de los 4 criterios.

Criterio 1: descripción del dolor libre por el paciente, requiere la presencia de alguno de los síntomas descritos previamente

Criterio 2: corroboración de alteración sensorial mediante un examen clínico neurológico incluye:

- Cepillo suave o algodón y pinche: sensibilidad superficial, alodinia, hiperalgesia.
- Test temperatura: sensibilidad al frío-calor. Alodinia al frío- calor.
- El uso de diapasón y digito-presión para examinar sensibilidad profunda no se consideró imprescindible en el algoritmo modificado, dada su inespecificidad y dificultad en reproducción en esta población particular.

Criterio 3: requiere la confirmación diagnóstica etiológica de lesión (imágenes, hallazgos de laboratorio, scans) que en la mayoría de los casos pueden justificar que el tumor o sus tratamientos son la causa del dolor descrito por el paciente.

Criterio 4: otros estudios diagnósticos que confirman la lesión (RMN de columna, electromiograma, biopsia nerviosa, ecc), solo se considera si el criterio 3 no explica el dolor y es justificado en un menor número de pacientes (siempre evaluando su real necesidad-carga-beneficio).

Fisiopatología del dolor neuropático y mecanismos de acción de fármacos adyuvantes⁹

Para poder comprender el mecanismo de acción de los adyuvantes, es importante conocer la fisiopatología básica del DN.

Existe evidencia de que luego de la injuria de un nervio, se genera una respuesta inmune periférica con liberación de histamina por mastocitos, activación de células inmunes periféricas y de mediadores pro-

inflamatorios lo cual produce una amplificación de estímulos en el área circundante con vasodilatación y edema conocido como **hiperalgesia primaria**.

Este mecanismo, es uno de los que justifica la acción de los **esteroides**.

Dicho proceso además promueve la inducción de:

1) La actividad axonal, con disminución del potencial de descarga y potenciación de las corrientes de sodio y calcio, aumento en número de sus canales y consecuentemente una mayor respuesta evocada a estímulos y generación de respuesta espontánea. La pérdida de canales de potasio como moduladores de descarga es también evidente. Este proceso da como resultado **descargas ectópicas de canales iónicos** que se traducen en exacerbación del dolor. Diferentes estabilizadores de membrana como lidocaína, carbamazepina y lamotrigina actúan inhibiendo los canales de sodio.

2) Transmisión del estímulo a médula y posteriormente sensibilización central (conocido como fenómeno de *wind up*), que podríamos explicar resumidamente como la activación repetida del receptor NMDA (N – Metil – D - Aspartato), que por diversos mecanismos provoca una creciente excitación de neuronas de la asta posterior de la raíz dorsal y por un mecanismo de retroalimentación positiva un aumento progresivo de liberación de glutamato (aminoácido excitatorio por excelencia).

Este fenómeno justifica la acción de diferentes fármacos como **gabapentin, pregabalina, ketamina y uno de los mecanismos de la amitriptilina**. La inhibición de los receptores NMDA es además uno de los mecanismos de acción de la metadona. Probablemente los antidepresivos tricíclicos también inhiban a este receptor.

Se sabe además que los pacientes con dolor neuropático y con depresión, presentan un mecanismo compartido, la desinhibición central. La reducción de neurotransmisores implicados en la modulación inhibitoria como el GABA (neurotransmisor inhibitor más abundantes del SNC), la noradrenalina, serotonina, dopamina, endorfinas endógenas etc., modificarían la capacidad individual de analgesia endógena. Este mecanismo, justifica la acción de diversos antidepresivos como: **tricíclicos, duloxetina y venlafaxina**.

3) Reorganización de las fibras AB: la propagación de terminales de fibras A- β (transmisoras de estímulos táctiles) de láminas III y IV de la asta de la raíz dorsal a la lámina II, receptora habitual de fibras C (transmisora de estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y químicos) provocan la alteración en la interpretación de estímulos activadores resultando en alodinia.

Prescripción de adyuvantes en dolor neuropático oncológico: Recomendaciones prácticas⁴⁻⁵⁻⁶⁻¹⁰

Siempre es la primera opción en dolor por cáncer titular y adecuar dosis de opioides mientras no haya signos de toxicidad limitante.

Algunos opioides son “potencialmente” más efectivos que otros por ciertas propiedades farmacológicas. La **metadona**: antagoniza al receptor NMDA (N – Metil – D - Aspartato). La **metadona y el tramadol**: inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina.

De todos modos, se considera que la **morfina** es el opioide de primera línea en todo tipo de dolor por cáncer. Esto se debe a su disponibilidad, experiencia con su uso, farmacocinética y farmacodinamia más predecible y conocida.

Cuando los opioides como monoterapia proveen alivio insuficiente del dolor neuropático por cáncer, es una opción iniciar terapias combinadas y dosificación cuidadosa de adyuvantes.

Gabapentin, pregabalina y antidepresivos tricíclicos son agentes de primera línea utilizados para DN oncológico. Siempre es recomendable iniciar con bajas dosis y de un adyuvante por vez, titular lentamente según tolerancia y monitorear efectos adversos.

Para optimizar la adherencia y evitar la discontinuidad del tratamiento es importante que el paciente y su familia comprendan que el efecto de los antidepresivos y anticomiciales no es inmediato, pudiendo tardar de 15 a 30 días su inicio de acción y que el proceso de titulación es lento.

Se debe prestar especial atención a las interacciones medicamentosas cuando se prescriben antidepresivos, por riesgo de síndrome serotoninérgico. Varios antidepresivos, además, afectan la actividad del citocromo p450 por inhibición enzimática, especialmente CYP2D6. Por ejemplo, el tamoxifeno es un bloqueador del receptor estrogénico, comúnmente utilizado en pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal positivo. Presenta un extenso metabolismo hepático y la inhibición del CYP2D6 por ciertos antidepresivos puede limitar la producción de sus metabolitos activos y por ende su eficacia.

Siempre evitar la polifarmacia, además de presentar un alto costo, conlleva a mayor probabilidad de efectos adversos e interacciones medicamentosas. Es una estrategia recomendable, seleccionar aquellos fármacos que por sus propiedades también pueden ser beneficiosos para controlar otros síntomas.

A modo de ejemplo podemos citar el uso de pregabalina en un paciente que presente DN y ansiedad, amitriptilina en aquellos con insomnio concurrente. Es importante en este punto aclarar, que las dosis antidepresivas de la amitriptilina son mayores cuando se usa en DN y depresión.

La **amitriptilina** presenta dosis terapéuticas distintas para sus diferentes acciones: analgesia, (25-75 mg por día) y antidepresiva (mayor a 100 mg por día). Esta última dosis por sus efectos adversos, no es generalmente tolerada por esta población (pocas veces toleran dosis mayores a 50 mg), por lo que no es un antidepresivo de elección en un alto porcentaje de pacientes oncológicos. Aunque los efectos más graves provocados por esta droga son los cardiovasculares, los más frecuentes evidenciados aun a muy bajas dosis en la práctica son: visión borrosa, boca seca, mareos y somnolencia.

Cabe destacar que los **IRS** (inhibidores de la recaptación de serotonina) a diferencia de los **IRSN** (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) no se utilizan como adyuvantes para el DN oncológico.

Las opciones de tratamiento para pacientes que presentan **DN y depresión** pueden ser:

1) un antidepresivo IRS + un adyuvante para DN (gabapentin, pregabalina, amitriptilina a bajas dosis, entre otros).

2) Un IRSN, duloxetina o venlafaxina, actualmente aceptados como adyuvante de primera línea en algunos casos de DN no oncológico y aunque aún no existe menos evidencia para su uso en pacientes con DN oncológico, es aceptable utilizarlos principalmente en pacientes con depresión.

La dosis antidepresiva y para tratamiento de DN de los IRSN son similares (Duloxetina: 30 a 60 mg - Venlafaxina: 37,5 mg a 150 mg, con una dosis máxima de 225 mg).

Los efectos adversos de las mismas (mayoritariamente gastrointestinales) son mejor tolerados que los de los antidepresivos tricíclicos. El tiempo de inicio de acción es de 3 a 4 semanas para su efecto antidepresivo y de aproximadamente 2 semanas para el analgésico.

Los costos son elevados, por lo que previo a su indicación, debe constatarse la posibilidad de adquirirlos y balancear costo/ racionalidad de la prescripción.

Modalidad práctica de indicación de antidepresivos para DN

Amitriptilina:

Mecanismo de acción: Inhibe la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina. Se postula además que modula al receptor NMDA.

Dosis de inicio: 10-12,5-25 mg/noche. Se administra solo una vez al día y es siempre recomendable por la noche. Si existiera insomnio asociado, en los primeros días se puede ver una mejoría del mismo. Se puede ascender dosis semanalmente si fuera necesario. Además de su presentación en comprimidos, se puede solicitar preparación magistral en solución al 5% (50 mg/ml).

Duloxetina:

Mecanismo de acción: Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Dosis de inicio 30 mg una vez al día, pudiendo duplicar dosis a la semana o dos semanas luego si es necesario. Si bien la dosis máxima es de 120 mg/día, ensayos clínicos sugieren que no supere los 60 mg por no evidenciarse un beneficio adicional con dosis mayores.

Venlafaxina:

Mecanismo de acción: Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. A dosis más altas la de dopamina.

Dosis de inicio: 25-37,5 mg, administrada una vez/día, pudiendo ascender una vez por semana hasta una dosis máxima de 225 mg/día según efecto y tolerancia. Un tiempo adecuado para determinar el efecto y realizar su titulación es de 4 a 6 semanas.

Se debe tener en cuenta la sugerencia de realizar un descenso gradual cuando decidimos suspender un antidepresivo.

La suspensión abrupta puede asociarse a lo que se denomina "síndrome de retirada de antidepresivos" que se caracteriza por la presencia de uno o más de los siguientes: ansiedad, somnolencia o insomnio, irritabilidad, cefaleas, náuseas, mioclonías o temblores, trastornos sensoriales y síndrome pseudogripal.

Modalidad práctica de indicación de anticomieles para DN

Gabapentín y pregabalina:

Ambos utilizados de primera línea adyuvante en DN por cáncer, aunque existe menor experiencia con pregabalina, comparten el mismo mecanismo de acción, inhiben la subunidad alfa del receptor NMDA. La pregabalina, presenta una farmacocinética más predecible que el gabapentín y tarda menos tiempo en lograr el efecto deseado. Puede además administrarse con un intervalo interdosis más prolongado (cada 12 horas), brindando mayor comodidad en su administración que el gabapentín. También se utiliza para trastorno de ansiedad generalizado.

La selección de la dosis de inicio y máxima, al igual que la velocidad de titulación, dependerá de la edad y fragilidad del paciente, la función renal y estado de hidratación. No tienen metabolismo hepático. Al presentar excreción renal, se requiere reducir la dosis en presencia de falla renal y en ancianos.

Para evitar la somnolencia inicial (a la cual se genera tolerancia en el transcurso de pocos días), se recomienda comenzar por la noche, de igual modo que la amitriptilina este efecto puede aprovecharse para pacientes con insomnio.

Además de somnolencia, otros efectos adversos que se presentan con bastante frecuencia son: mareos y edema de miembros inferiores.

Modo de administración:

Gabapentín: Dosis de inicio 100 a 300 mg. Titular cada 3 a 5 días según respuesta y tolerabilidad. Intervalo interdosis: 6-8 horas. Su inicio de acción es aproximadamente de 7 a 15 días de titulada la dosis. Dosis máximas de 3.600mg rara vez son toleradas por esta población de pacientes (dosis estándares en la práctica 1800 mg).

Pregabalina: Se puede comenzar con 25-50 o 75 mg/noche con ascenso gradual cada 2 a 3 días. Intervalo interdosis: 8-12 horas. Su inicio de acción es entre 5 y 10 días de titulada la dosis. Dosis máximas: 300 mg/día.

Carbamacepina:

Estabilizador neuronal de membranas. Inhibe canales de sodio.

Comenzar con 100-200 mg con aumento progresivo según efecto- tolerancia. Dosis máxima 1200 mg/día.

Si bien es de primera línea para la neuralgia del trigémino, actualmente no se suele utilizar para DN oncológico por sus efectos adversos severos (hemato y hepatotoxicidad) y la necesidad de controles de laboratorio frecuentes. Es de tercera línea para otros tipos de DN crónico no oncológico.

Lamotrigina:

Estabilizador de membranas neuronales. Inhibición pre-sináptica de liberación de Glutamato y Canales de Sodio. Dosis Terapéuticas: 25- 600mg/d, 2 veces al día.

Si bien es de primera línea para neuropatía por HIV, actualmente no se suele utilizar para DN oncológico. Es de tercera línea para otros tipos de DN crónico no oncológico.

Modalidad práctica de indicación de corticoides

Disminuyen el edema por lo que son de utilidad cuando existe componente inflamatorio asociado. Además, disminuyen la descarga del nervio lesionado por lo que son frecuentemente utilizados como adyuvantes para cualquier tipo de dolor neuropático, aunque ningún ensayo clínico de calidad ha sido realizado aún para justificar su acción.

Pueden ser además de utilidad al comenzar tratamiento con otros adyuvantes (los cuales presentan un inicio de efecto tardío) y mientras se titula un opioide (especialmente metadona por su lentitud en alcanzar niveles efectivos en plasma). Se sugiere realizar ciclos cortos (tres a cinco días). De preferencia **dexametasona**, dado que presenta un menor efecto mineralocorticoide. Ésta última, por su larga vida media se puede administrar una vez al día. Las dosis más utilizadas en la práctica varían entre 8 y 16 mg/día. Si se divide en dos tomas, se sugiere respetar el ritmo circadiano fisiológico (8 y 16 horas), para minimizar la posibilidad de insomnio.

Uso de cannabis en DN⁶⁻⁷

Los cannabinoides son aquellas sustancias químicas que independientemente de su origen o estructura se unen a receptores cannabinoides distribuidos en el sistema nervioso (SN) y otros órganos del ser humano y animales.

Los dos receptores cannabinoides principales son CB1 y CB2. El CB1 está principalmente ubicado en el SN central y es el responsable de los efectos mediados por procesos neuronales y psicoactivos. El CB2 está principalmente situado en el sistema inmunológico y sus principales efectos son inmunomoduladores.

Se trata de un amplio y diverso grupo de sustancias. Las más estudiadas son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Al THC se le atribuyen efectos psicoterapéuticos y propiedades psicoactivas. El CBD contrarresta este segundo efecto del THC.

Podemos clasificar los cannabinoides en:

Fitocannabinoides:

Presentes en la planta cannabis Sativa. Esta solo es capaz de sintetizar los fitocannabinoides directamente en sus formas ácidas no psicoactivas. Sin embargo, su forma química no es muy estable y se activan fácilmente ante la influencia de calor. El Δ 9-THC es el principal componente de la planta, responsable de los efectos psicoactivos provocados por el consumo de cannabis. Los productos a base de la planta, pueden presentarse en diversas formulaciones como aceites, parches, geles, tabletas, aerosoles.

En Argentina la Ley 27350 regula la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor, de la planta Cannabis y sus derivados. El día 11 de noviembre de 2020 se aprobó su reglamentación.

Al no estar regulada su producción para utilización en la práctica, no existe un adecuado control de calidad lo que no permite saber con certeza las concentraciones de sus principales componentes activos.

Endocannabinoides: son producidos por casi todos los organismos del reino animal. Los endocannabinoides y los receptores cannabinoides conforman el sistema endocannabinoide, implicado en una amplia variedad de procesos fisiológicos (como la modulación de liberación de neurotransmisores, la regulación de percepción del dolor, las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y hepáticas).

Cannabinoides sintéticos: El Dronabinol (Marinol) y la Nabilona (Cesamet) son formulaciones en cápsulas de Δ^9 -THC. Utilizados en EEUU, Reino Unido, Suiza y Canadá. Aprobados por la FDA para náuseas y vómitos post-quimioterapia y posteriormente también para el síndrome de caquexia anorexia secundaria a HIV- Sida.

El Nabixomols (Sativex - spray bucal) es un producto sintetizado con una relación THC/CBD 1:1. Aprobado en Canadá y España. Utilizado en algunos países para tratamiento sintomático de la espasticidad moderada secundaria a esclerosis múltiple.

Epidiolex (CBD en solución), fue aprobado más recientemente para el tratamiento de epilepsias refractarias en EEUU y Reino Unido.

Los ensayos clínicos realizados para la utilización de cannabis en DN por cáncer aún son escasos, con limitaciones metodológicas y resultados controvertidos.

El uso de cannabis en el DN crónico, se ha expuesto en varias revisiones sistemáticas y metaanálisis y la mayoría concluye que posee cierto efecto analgésico. Sin embargo, la magnitud de dicho efecto suele ser limitada y puede verse superada por el riesgo de efectos adversos.

Varios estudios preclínicos surgieron con el fin de demostrar la eficacia del sistema endocannabinoide. Sin embargo, existe una brecha entre los datos preclínicos y clínicos actuales sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor por cáncer. Aunque la eficacia clínica del cannabis en el DN por cáncer parece ser limitada y los datos de baja calidad hasta la fecha, ellos sugieren que podrían tener un rol como adyuvante, y ahorrador opioide. Se requieren más ensayos controlados, aleatorizados de alta calidad para evaluar adecuadamente la efectividad y seguridad.

Al momento de esta revisión la FDA no ha aprobado el cannabis para esta indicación.

Cabe destacar que, en el año 2018, expertos de la OMS recomendaron eliminar el cannabis de la lista IV, la categoría más estrictamente controlada de estupefacientes. En tal sentido señalaron que la lista IV está integrada particularmente por sustancias dañinas y con beneficios médicos limitados. Consideraron que mantener el cannabis en este nivel de control restringiría la investigación sobre posibles terapias derivadas de la planta.

Tratamientos tópicos

Los **parches de lidocaína al 5%** son de primera elección para DN crónico secundario a neuralgia postherpética pero no se comercializan aún en Argentina. Su utilización se realiza una vez al día, hasta 12 horas consecutivas, hasta 3 parches/ vez.

La **capsaicina crema 0,075-0,025%** es un ingrediente activo del Hot Red Chili Pepper, se puede utilizar en DN localizado (como neuralgia post herpética). Es poco tolerado por el intenso ardor que suele provocar minutos posteriores a su colocación, principalmente los primeros días de uso. Esto se debe a que su mecanismo de acción se basa en la depleción de sustancia P a las terminales nerviosas locales. Su presentación en parches al 8%, es mejor tolerada, pero no se comercializan en Argentina.

Gel de morfina al 1 % + Lidocaína 1%: su preparado magistral es de utilidad en úlceras crónicas y lesiones tumorales ulceradas.

Otros tratamientos posibles en DN oncológico

Siempre evaluar la posibilidad de realizar radioterapia paliativa para disminuir la carga del tumor que compromete estructura nerviosa.

Tratamientos intervencionistas

Analgesia intraespinal (epidural o intratecal): opioides en combinación con anestésicos locales o clonidina.

Su indicación clásica es un inadecuado alivio sintomático o efectos secundarios intolerables en pacientes con DN por cáncer que reciben opioides sistémicos (orales o parenterales). Los estudios realizados hasta la actualidad permiten una recomendación leve para este grupo de pacientes³.

Bloqueos anestésicos:

- Nervioso periférico.
- Radiculares: a nivel de salida de las raíces nerviosas en los forámenes radiculares.
- Plexos simpáticos.

Los bloqueos simpáticos pueden ser: del plexo celíaco (generalmente para cáncer de páncreas y otros tumores de hemiabdomen superior), del plexo hipogástrico (tumor con compromiso pelviano), del ganglio impar (para dolor de pelvis y periné) y del ganglio estrellado (para tumores de cabeza y cuello: uso poco frecuente).

Tratamientos complementarios: musicoterapia, terapia ocupacional, reiki, meditación, pueden ser de utilidad, según el perfil y las preferencias de cada paciente. Si bien la evidencia es escasa y de mala calidad, no presentan efectos colaterales y siempre pueden considerarse si provocan confort y mejoran la calidad de vida.

Acupuntura: existe escasa evidencia para el abordaje de DN por cáncer.

Abordaje psico-socio espiritual: si bien ya mencionamos su relevancia, cabe destacar una vez más la necesidad de abordaje integral en toda persona que padezca dolor por cáncer.

DN secundario a tratamientos oncológicos

No existen ECA que comparen diferentes adyuvantes para el tratamiento de DN post cirugía oncológica. Dos de ellos, concluyen que la Venlafaxina sería eficaz utilizada como adyuvante para DN post cirugía de cáncer de mama, pero comparada con placebo. El resto presenta una baja calidad metodológica. Ningún estudio controlado randomizado testea la intervención en neuropatía inducida por radioterapia.

Pocos RCT evalúan la efectividad de los tratamientos para neuropatía inducida por quimioterapia, con resultados contradictorios. Antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina; anticonvulsivantes como gabapentín e IRSNA como duloxetina son los más utilizados en la actualidad¹¹.

Recomendaciones de la ASCO 202012

1. La utilización de duloxetina presenta evidencia intermedia y un grado de recomendación moderada para mejorar el dolor inducido por la neuropatía inducida por quimioterapia. (Recomendación basada en la evidencia - Aceptable balance riesgo/beneficio - Calidad de evidencia intermedia - Grado de recomendación moderada). Cabe destacar que no mejora otros síntomas asociados a neuropatía como disestesias y parestesias.
2. Fuera de contexto de un ensayo clínico, no se pueden realizar recomendaciones sobre el uso de: acupuntura, ejercicios, terapia *scrambler** (impulso eléctrico), gabapentin, pregabalina, cannabis, terapia en gel con baclofeno, amitriptilina con o sin ketamina, antidepresivos tricíclicos (Calidad de evidencia baja - Grado de recomendación no aplicable).
3. Si bien la evidencia preliminar reciente sugiere un eventual beneficio de ejercicios de fortalecimiento y elongación muscular, acupuntura y terapia *scrambler*, se necesitan estudios definitivos de mayor tamaño de muestra y buena calidad para confirmar la eficacia.
4. Si la neuropatía es severa y se desarrolla cuando el paciente se encuentra recibiendo quimioterapia: los oncólogos deben evaluar junto al paciente la posibilidad de reducir la dosis, retrasar, cambiar o suspender el tratamiento, dependiendo de cada caso en particular. (Tipo de recomendación: consenso informal - Los beneficios superan los daños - Calidad de evidencia baja - Grado de recomendación moderado).

**La terapia Scrambler consiste en colocar electrodos alrededor de las áreas de peor neuropatía para estimular las fibras nerviosas C que transmiten información sensorial al cerebro, disminuyendo su transmisión al SNC para su codificación.*

En todas las situaciones de DN secundario a tratamientos, tener en cuenta que, si el paciente presenta concurrentemente dolor por la misma enfermedad, se puede optimizar primero el tratamiento opioide. Una alternativa es realizar una rotación del opioide de base a metadona (en dolor moderado a severo) o a tramadol (en dolor leve a moderado) que, por su mecanismo de acción, puede potencialmente ser más efectivos para DN.

Bibliografía del capítulo

- 1 - International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. Pain terms. Neuropathic pain. Last Updated: December 14, 2017. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Neuropathicpain> cited 2021 Mar 21
- 2 - Anna Roberto, BSc, Silvia Deandrea, MD, PhD, Maria Teresa Greco. Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates From a Systematic Review of Published Literature and Results From a Survey Conducted in Fifty Italian Palliative Care Centers. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1091e1102.
- 3 - Caraceni A, Hanks G, Kaasa S. Use of Opioid analgesics in the treatment of cáncer pain: evidence-based recommendations from EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13: e58-68.
- 4 - Van den Beuken-van Everdingen MH, de Graeff A, Jongen JL. Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain Pract*. 2017 Mar;17(3):409-419 .
- 5 - Kane Ch, Mulvey M, Wright S. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliat. Med* 2018 Jan;32(1):276-286.
- 6 - Swarm R, Paice J, Anghelescu D. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain, version 3.2019.
- 7 - Meng H, Dai T, Hanlon J. Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. *Supportive and Palliative Care* 2020;14(2):87-93.
- 8 - Brunelli C, Bennett M, Kaasa S. Classification of neuropathic pain in cancer patient: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. *Pain* 2014;155:2707-2713.
- 9 - Colloca L, Ludman T, Bouhassira D. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17002.
- 10 - Fallon M, Giusti R, Aielli F. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018;29(4):166–191.
- 11 - Smith E, Bridges C, Kanzawa G. Cancer treatment- Related Neuropathic Pain Syndromes- Epidemiology and Treatment: An Update. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:459.
- 12 - Loprinzi Ch, Lacchetti C, Bleeker J. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38 (28):3325-3348.

Capítulo 3

Dolor irruptivo por cáncer

DOLOR IRRUPTIVO POR CÁNCER

Introducción¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵

A pesar de la gran variabilidad de definiciones que hay de dolor irruptivo (DI), está claro que cuando está presente se asocia a aumento de la morbilidad, llevando a una disminución de funcionalidad, aumento depresión y ansiedad.

Es un criterio de mal pronóstico en el control del dolor que conlleva mayor riesgo de hospitalización y de consultas médicas deteriorando la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes.

Definición / Terminología²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²

Irruptivo, episódico, transitorio, son algunos de los términos con los cuales se ha definido al dolor irruptivo (DI) a lo largo del tiempo y en diferentes guías clínicas, en inglés responde a las siglas BTcP (Breakthrough cancer Pain).

Hay muchas definiciones para DI actualmente, para ser prácticos, trataremos de unificarlo en una, para poder reconocer y tratar correctamente este tipo de dolor.

Dolor transitorio de corta o muy corta duración, de intensidad moderada- severa que ocurre en pacientes con dolor basal correctamente tratado con un opioide fuerte. Es importante remarcar que el dolor basal debe estar correctamente tratado, y no debe estar en fase de titulación del opioide, ya que en este caso estaríamos hablando de un dolor no correctamente tratado o un dolor en proceso de titulación, lo que nos va a llevar a un manejo diferente.

Algunas de las definiciones más utilizadas actualmente:

- “Exacerbación transitoria del dolor en dolor basal controlado con opioide reglado” - *EAPC 2012*.
- “Una exacerbación transitoria del dolor que ocurre espontáneamente o relacionada a un desencadenante a pesar de tener el dolor basal controlado con un opioide reglado” - *Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland*.

Prevalencia y Etiología²⁻⁴⁻⁵⁻¹¹⁻¹²⁻¹³

La prevalencia de dolor irruptivo en pacientes oncológicos varía entre población, gravedad y definición utilizada, se estima en un rango entre 39% pudiendo ascender a 80% en algunos grupos analizados en hospice o unidades de pacientes ingresados o cercanos al final de vida.

La fisiopatología del mismo comprende etiología mixta (nociceptivo + neuropático) en el 52% de los casos; seguido de dolor nociceptivo (28%) y neuropático (10%).

La causa suele ser la misma que la que produce el dolor basal, pero hay excepciones:

- Relacionadas al cáncer: Compromiso óseas, compresión, invasión de estructuras por el tumor, metástasis.

- Relacionadas al tratamiento: cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- Relacionadas a enfermedades concomitantes.

Subtipos de dolor irruptivo:

- Dolor incidental.
- Dolor idiopático/espontáneo
- Dolor de fin de dosis.

1) **Incidental/predecible:** dolor que aparece con algún movimiento o actividad específica, tiene un gatillo predecible. Generalmente asociado a determinados movimientos en pacientes con metástasis óseas o con la deglución en pacientes con mucositis. Suele ser episodios de dolor severo, de menor o corta duración. Es el subtipo más frecuente.

2) **Idiopático/no predecible/espontáneo:** Dolor de aparición no predecible, de forma espontánea, es decir, no desencadenado por actividad o movimiento. Es un subtipo de dolor menos respondedor a terapia farmacológica disponible ya que tiene escalada rápida y no puede adelantarse dosis por ser impredecible. Suele ser de mayor duración que el dolor incidental. En relación al tipo de dolor: el DI neuropático es de corta duración, pero con episodios más frecuentes en el día y de intensidad mayor que los de causa nociceptiva.

3) **Dolor de final de dosis:** ya no se incluye dentro de la definición de dolor irruptivo, ya que la causa, como su nombre lo indica, es una dosis deficiente del opioide basal, y deberá tratarse subiendo dosis total de opioide día reglado.



Características²⁻¹³

Inicio rápido: picos de 3 a 5 minutos

Intensidad: de moderado a intenso

Duración: entre 1 minuto y 4 horas (media de 30 minutos)

Frecuencia: de 1 a 4 episodios al día

Repercusiones:

- psicológicas
- deterioro funcional del paciente.
- inquietud de sus cuidadores.

Evaluación²⁻⁶⁻⁷⁻¹¹⁻¹³

Primero debemos diagnosticarlo y diferenciarlo de un dolor basal no tratado, o una dosis insuficiente de opioide basal.

Indagando detalladamente podemos identificar el subtipo de dolor presente, el o los desencadenantes y la duración media de los episodios, reevaluar qué medicación está recibiendo para el dolor y en qué medida mejora los síntomas.

Algoritmo de evaluación de dolor irruptivo⁹⁻¹⁴

- | | | |
|--|------------------------------|---------------------------------|
| ▪ ¿El paciente presenta dolor de fondo/basal? (persiste >12 hs/día durante la semana previa) | SI | NO |
| ▪ ¿El dolor de fondo está bien controlado? (ausente o leve durante >12hs/día durante la semana previa) | SI | NO |
| ▪ ¿Presenta exacerbación del dolor? | SI | NO |
| | TIENE DOLOR IRRUPTIVO | NO TIENE DOLOR IRRUPTIVO |

Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain 2009;13:331–8.

Puntos clave:

- Para identificar el dolor irruptivo el paciente tiene que estar recibiendo un opioide fuerte en forma regular.
- El dolor basal tiene que llevar un tiempo controlado.
- No es necesario que haya un factor precipitante para definir dolor irruptivo, pero sí para identificar el subtipo de dolor (espontáneo versus incidental).
- El dolor irruptivo espontáneo puede no tener causa precipitante y suele ser de mayor duración.
- El dolor irruptivo incidental suele ser severo, de instauración rápida y corta duración.

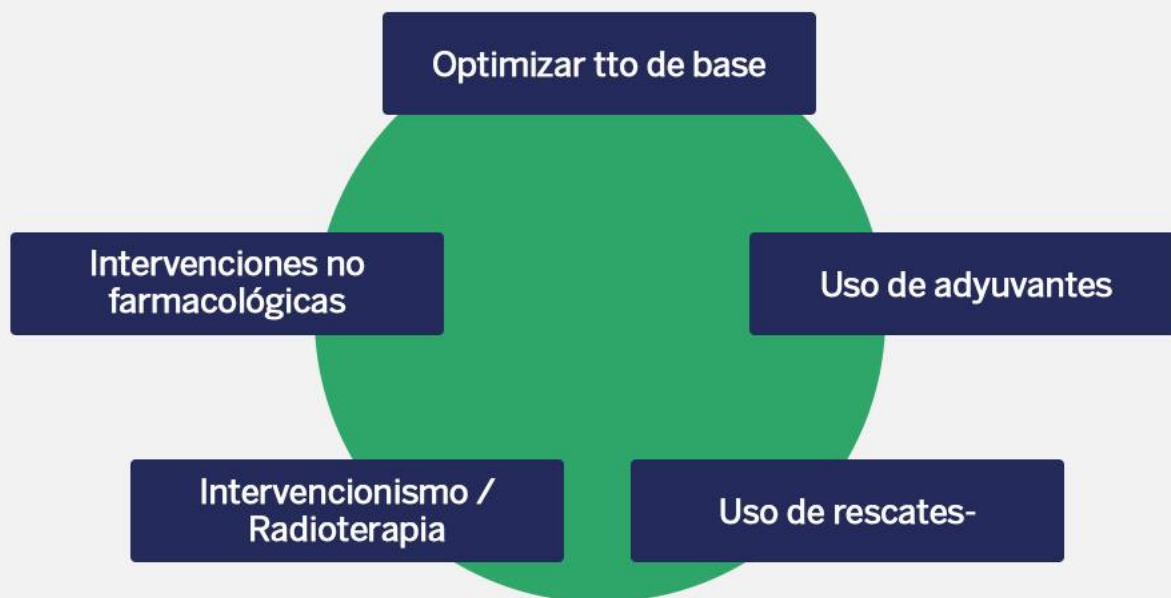
Situaciones clínicas que excluyen diagnóstico de DI:

- Episodios de dolor sin la existencia de dolor basal.
- Episodios de dolor durante la titulación de opioides.
- Episodios de dolor con dolor basal inadecuadamente controlado.

Tratamiento¹⁻⁴⁻⁵⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

El dolor irruptivo no es una sola entidad, sino un espectro de diferentes condiciones. El manejo adecuado dependerá de una variedad de factores que incluyen: etiología y fisiopatología del dolor mencionada previamente, enfermedad de base, características del paciente y conocimiento del equipo

en uso de diferentes estrategias de tratamiento. Por ejemplo, en el caso de dolor irruptivo secundario a metástasis óseas, la incidencia va a depender de factores como: zona de la metástasis, nivel de actividad diaria del paciente, factores precipitantes etc. En estos casos no mediremos la efectividad del tratamiento por número de episodios que será arbitrario, y puede incluso “mejorar” con deterioro y descenso en actividad funcional, lo más importante es el balance entre actividad basal y analgesia con tratamiento empleado.



En el caso de **dolor irruptivo incidental**: prevenir los factores precipitantes; si bien, sólo algunos de ellos permiten intervenciones específicas. Por ejemplo, algunos pacientes con metástasis óseas se pueden beneficiar de las estrategias que minimizan el movimiento, mediante la adaptación de su ambiente y la ayuda en las actividades diarias trabajando en conjunto con terapia ocupacional y kinesiología.

El tratamiento global implica varias estrategias, incluyendo el tratamiento de la condición subyacente, la modificación del tratamiento de base, planear rotar el opioide de inicio, la realización de intervenciones no farmacológicas y la utilización de medicación de rescate adecuada.

Para un manejo óptimo también hay que tener en cuenta: estado de enfermedad (avanzado o estadio temprano) el performance status del paciente y por último las preferencias personales, antecedentes y miedos de cada paciente.

Mientras que las guías genéricas sobre dolor oncológico continúan tendiendo como primera línea de tratamiento de rescate en caso de dolor irruptivo un opioide vía oral de corta duración, las guías especializadas en DI incluyen de entrada el uso de fentanilo transmucoso, esto se debe a que un porcentaje alto de pacientes responde a la morfina u oxycodona, al elevado precio del fentanilo y a los escasos estudios que comparen fentanilo versus morfina.

Según la bibliografía, se toma como “aceptable” tres o cuatro episodios de dolor irruptivo por día, siempre que el resto del día el paciente tenga dolor controlado.

Los pacientes con un buen y efectivo régimen de opioide basal se observa un descenso en número intensidad y duración de DI a pesar de que su prevalencia no cambia.

En este caso la efectividad del tratamiento **no será determinada por el número de episodios de dolor sino por la aceptación del paciente y el balance entre actividad y dolor basal** y en cuanto puede confiar el paciente a su tratamiento para el dolor irruptivo.

Para esos pacientes, el parámetro de cuidado habitual es proporcionar un régimen de opioide basal que alivie el dolor en reposo sin efectos secundarios significativos, y complementar este régimen con un opioide de efecto rápido que pueda aliviar de forma efectiva al menos los episodios más severos y prolongados de DI. Algunos pacientes que optimizan estas herramientas buscan continuar con sus actividades de modo casi normal, y toleran una mayor cantidad de episodios de DI cada día siempre y cuando el régimen basal provoque menor toxicidad y la droga para los DI pueda controlar los episodios más severos de forma confiable.

Otros pacientes restringen sus actividades a tal punto que sufren muy pocos episodios de DI. En esta población prevalente con dolor óseo causado por metástasis, el número aceptable de episodios de DI puede ser mejor definido en términos de preferencia del paciente antes que una frecuencia máxima, y la **preferencia del paciente respecto de sus actividades tiene un impacto clave en las decisiones terapéuticas.**

Importante: El tratamiento individualizado del dolor debería tenerse en cuenta para todos los tipos de dolor.

Los opioides son la medicación de rescate de elección de manejo de crisis de DI. Las guías recomiendan uso de preparación específicas basada en:

- Características del dolor: número de crisis día, tiempo hasta pico de dolor, duración de crisis.
- Características del producto: farmacocinética y farmacodinamia.
- Disponibilidad y coste.
- Respuesta previa a opioides: eficacia, tolerancia, efectos adversos.
- Preferencias de cada paciente.

Optimizar el tratamiento con el opioide basal¹⁻²

Si el dolor basal está controlado puede mantenerse la dosis del opioide basal y comenzar la titulación con un opioide de rescate para las crisis de dolor.

Mercadante propone la estrategia de incrementar la analgesia basal hasta el límite de la dosis bien tolerada con la intención de reducir el número y la intensidad de las crisis diarias. Esta estrategia del aumento del opioide basal puede hacerse con incrementos entre un 25-50% cada 72 horas y ajustar en base a respuesta y efectos secundarios. También se puede proponer rotar el opioide como estrategia de tratamiento.

Al mismo tiempo, introducir un opioide de rescate, que puede ser el mismo que el basal o uno de acción más rápida como veremos más adelante.

En los pacientes con un buen y efectivo régimen de opioide basal se observa un descenso en número intensidad y duración de DI a pesar de que la prevalencia de dolor irruptivo no cambia.

Cálculo de dosis de rescate¹⁻¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁹

La principal característica del DI es su patrón temporal con picos de intensidad alta que duran poco tiempo. Por lo tanto, debemos utilizar analgesia de acción rápida, que alcance su pico de forma rápida y efectiva, pero con la menor toxicidad posible a largo plazo.

En relación a la dosis de rescate a utilizar, hace ya muchos años utilizamos para las crisis de dolor una dosis de rescate que tiene relación a la dosis basal total del opioide que recibe el paciente, y que suele ser entre 10 y 20% de la dosis día.

Pero, al comenzar a utilizar fentanilo, la dosis que se utiliza es diferente. Si bien hay relación con la dosis total día de opioide no es un porcentaje fijo y hay varias formas de hacerlo.

Tradicionalmente los primeros estudios en uso de fentanilo concluyen que no debe haber relación entre rescate/dosis basal, y que el rescate debe ser titulado en paralelo según crisis y alivio de dolor irruptivo siempre comenzando con dosis mínima de fentanilo (en general según presentación entre 50 y 100 mcg). En estudios más recientes se ha visto que pacientes con una dosis basal de opioide elevada, aunque no precisadas, necesitan dosis de rescate más altas para minimizar riesgo de subtratamiento.

Otras medidas⁴⁻¹⁻¹³⁻¹⁸

Se dispone de otras medidas terapéuticas como radioterapia, ciertas técnicas de analgesia invasiva o cirugía, especialmente en casos de afectación ósea, invasión tumoral y de plexos.

La radioterapia se utiliza con buenos resultados en pacientes con metástasis óseas, mientras que, las técnicas de analgesia invasiva pueden eliminar o aliviar el dolor debido a daños en estructuras somáticas, viscerales o nerviosas.

Factores a tener en cuenta en el tratamiento del DI:

- Etiología (proceso oncológico, fase de la enfermedad, tratamiento recibido, enfermedad concomitante).
- Fisiopatología: nociceptivo, neuropático o mixto.
- Características clínicas y la capacidad funcional del paciente.
- Preferencias del paciente.

Se recomienda realizar un seguimiento continuado del paciente con dolor irruptivo para determinar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento y vigilar cualquier posible cambio en las características del dolor.

Uso de rescates:

- Según necesidad.

- La base para manejo de crisis.
- En dolor espontáneo: cuando comienza la crisis de dolor.
- En dolor incidental: Previo a evento doloroso.
- Medicación más adecuada: OPIOIDES de liberación inmediata.
- Problema: Comienzo de acción 20–30 min, máxima analgesia: 60–90 min.
- Efectivos en:
 - Dolor incidental.
 - Dolor espontáneo de más larga duración.

Vías de administración de fármacos ^{1-14-18- 20-21}

La administración parenteral (iv, sc o espinal) se adapta a la mayoría de los episodios pero no siempre está disponible ni es la opción más deseada, especialmente en el paciente ambulatorio o en atención domiciliaria.

Vía parenteral:

Los opioides que tenemos disponibles de administración parenteral actualmente en Argentina son: fentanilo y morfina. En otros países también se encuentra disponible metadona y oxicodona.

En el caso del fentanilo (independientemente de la dosis basal del opioide) se puede iniciar con una dosis de 25-50 mcg sc/iv y titular en función de respuesta.

En el caso de la morfina la dosis de rescate será entre 10 y 25 % de dosis basal al día. Algunas guías sugieren que para el DI se titule el opioide en paralelo a la dosis basal e independiente de la dosis basal día de opioide indicado.

FÁRMACO	INICIO ACCIÓN	BIO DISPONIBILIDAD	LIMITACIONES	COMENTARIOS
Morfina vía endovenosa	5 minutos (aprox).	100%	Requiere acceso venoso y equipo idóneo, no se puede autoadministrar, riesgo mayor de infecciones. No es la vía de elección en CP.	Solo para emergencias de dolor severo o algunas hospitalizaciones.
Morfina vía subcutánea	10 a 15 minutos.	80-100%	Sencilla de utilizar, intolerancia vía oral, útil en crisis de dolor severo.	Puede aprender a utilizarla la familia, no dolorosa ni invasiva, bajo riesgo de infección.

Opioides de liberación rápida

Los opioides orales de liberación rápida como la morfina, oxicodona pueden emplearse en el tratamiento del DI. Debe tenerse en cuenta que su inicio de acción (5-40 min) según cual y que vía, no es tan rápido como en el caso del fentanilo y que la duración de su acción es mayor (4-6 horas); por lo que se aconseja especialmente en dolor irruptivo incidental predecible pudiendo anticipar su toma unos 30 min antes de la actividad precipitante.

Sólo utilizar fentanilo si:

- Morfina VO >60 mg/día
- Parche de fentanilo de >25 mcg/h
- Oxycodona >40 mg/día
- El fentanilo TM debe titularse en paralelo.
- Tener en cuenta indicación precisa y uso por especialistas.

Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv166–iv191 Authors: M. Fallon, R. Giusti, F. Aielli, P. Hoskin, R. Rolke, M. Sharma & C. I. Ripamonti, on behalf of the ESMO Guidelines Committee.

Para profundizar lectura se recomienda continuar leyendo fentanilo y su utilización en parte 2 / Anexo “Opioides”.

Educación médica

En el DI oncológico, la educación sanitaria influye en el manejo de este y en el buen cumplimiento del régimen terapéutico.

Enfermo y familia deben saber que existen diferentes tipos de dolor. Es crucial que comprendan la diferencia entre el dolor basal y el DI y las formas de abordaje y tratamiento de cada uno de ellos.

Claves en manejo de DI ^{1-14-18- 20-21}

- Comenzar opioide según escalera analgésica e ir titulando hasta lograr analgesia aceptable o toxicidad que limiten su uso
- Considerar rotar el opioide
- Realizar tratamiento a medida de nuestro paciente
- Considerar cambio de vía de administración
- Tratar efectos adversos que aparezcan
- Contemplar el uso de adyuvantes especialmente si dolor neuropático
- Comenzar terapias no farmacológicas
- Trabajar en conjunto con psicología y kinesiología
- Contemplar radioterapia e intervencionismo.

Conclusión / Puntos clave:

- Amplia variabilidad en respuesta de diferentes pacientes y en la respuesta que el mismo individuo experimenta durante un período de tiempo.
- Relacionado con tipo y causas de dolor.
- Evaluar causas, y reevaluar tratamiento de base antes de poner el título de DI.
- Tener en cuenta siempre la presencia de dolor total.
- Tratamiento multidisciplinario desde el comienzo con una mirada integral.

Bibliografía del capítulo

1 - Mercadante S, Cuomo A. Breakthrough Cancer Pain: Ten Commandments. *Value Health*. 2016 Jul-Aug;19(5):531-6. doi: 10.1016/j.jval.2016.03.002. Epub 2016 May 25. PMID: 27565269.

2 - Escobar Alvarez, Y. et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev. Soc. Esp. Dolor [online]*. 2013, vol.20, n.2, pp.61-68. ISSN 1134-8046. <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462013000200005>.

3 - Løhre ET, Thronæs M, Klepstad P. Breakthrough cancer pain in 2020. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020 Jun;14(2):94-99. doi: 10.1097/SPC.0000000000000494. PMID: 32332210.

4 - Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191. doi: 10.1093/annonc/mdy152. PMID: 30052758.

5 - Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):e58-68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2. PMID: 22300860.

6 - Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, Porta-Sales J, Ripamonti C, Santini D, Webber K. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Support Palliat Care*. 2018 Sep;8(3):241-249. doi: 10.1136/bmjspcare-2017-001467. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29875184.

7 - Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and management. *Oncology (Williston Park)*. 1989 Aug;3(8 Suppl):25-9. PMID: 2484297

8 - Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A; IOPS MS study Group. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2016 Feb;24(2):961-968. doi: 10.1007/s00520-015-2951-y. Epub 2015 Oct 5. Erratum in: *Support Care Cancer*. 2017 Aug;25(8):2673-2674. PMID: 26438145.

9 - Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009 Apr;13(4):331-8. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.06.014. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18707904.

10 - Deandrea S, Corli O, Consonni D et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 57–76.

11 - Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain*. 2016 Dec;157(12):2657-2663. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000721. PMID: 27653423.

12 - Consensus Panel Recommendations for the Assessment and Management of Breakthrough Pain. *Bennett P&T* 2005;30(6):354

- 13 - Yamaguchi T, Shima Y, Morita T, Hosoya M, Matoba M; Japanese Society of Palliative Medicine. *Clinical guideline for pharmacological management of cancer pain: the Japanese Society of Palliative Medicine recommendations*. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Sep;43(9):896-909. doi: 10.1093/jjco/hyt099. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23885114.
- 14 - *Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults NICE clinical guideline December 2011*
- 15 - Zeppetella G, Davies AN. *Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 21;(10):CD004311. doi: 10.1002/14651858.CD004311.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD004311. PMID: 24142465.
- 16 - Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, et Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. *C.M.R.O*. 2013 Jun 29(6):667-71. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23551065.
- 17 - Mercadante S, Portenoy RK. *Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study*. *Pain*. 2016 Dec;157(12):2657-2663. PMID: 27653423.
- 18 - Mercadante S, Valle A, Porzio G, et al. *Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies*. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jun; 29(6):667-71. 2013.
- 19 - Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland*. *Eur J*.
- 20 - *Guía práctica para el manejo del DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO Societat Catalanoblear de Cures Pal.liatives 2013*.
- 21 - McWilliams K, Fallon M. *Fast-acting fentanyl preparations and pain management*. *QJM*. 2013 Oct;106(10):887-90. doi: 10.1093/qjmed/hct092. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23613597.
- 22 - Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Ficorella C, Raineri M, Giarratano A, Casuccio A. *Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies*. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jun;29(6):667-71. doi: 10.1185/03007995.2013.792247. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23551065.
- 23 - Portenoy RK, Hagen NA. *Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics*. *Pain*. 1990 Jun;41(3):273-281. doi: 10.1016/0304-3959(90)90004-W. PMID: 1697056.
- 24 - *Pain*. 2009 Apr;13(4):331-8. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.06.014. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18707904.
- 25 - Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortés-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G. *Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer*. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Mar;11 Suppl 1:S29-36. doi: 10.6004/jnccn.2013.0211. PMID: 23520183.
- 26 - *Tratamiento del dolor irruptivo CADIME Escuela Andaluza de Salud Pública Año 2011*.

Capítulo 4

Dolor óseo por cáncer

DOLOR ÓSEO POR CÁNCER

Introducción

El dolor por cáncer, especialmente el causado por metástasis en los huesos, es un tipo de dolor severo, crónico y complejo, ya que puede involucrar componentes de dolor tanto inflamatorios como neuropáticos y su intensidad puede ser muy variable,

El dolor óseo es un mecanismo frecuente de dolor por cáncer. Un 60 a 84 % de pacientes con cáncer avanzado presentan dolor óseo¹ de diferente intensidad. La causa más común se origina en las MTS óseas. El dolor óseo inducido por cáncer al involucrar mecanismos inflamatorios y neuropáticos, puede llegar a ser un dolor de difícil manejo.

Los huesos son el tercer sitio de metástasis (MTS) en frecuencia (después del pulmón y el hígado²).

Los tumores primarios que más frecuentemente dan MTS óseas son el mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata, pulmón, tiroides, riñón, y ovario³.

También, el hueso puede ser un sitio primario o secundario de afectación de la enfermedad en pacientes con linfoma.

En pacientes con mieloma múltiple, se estima que los cambios histológicos en los huesos ocurren en 60 - 70 % de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad y en el 90 % de todos los pacientes⁴.

Entre los cánceres sólidos, el 80 % de las MTS óseas surgen de cáncer de mama, próstata y pulmón⁵.

Hasta un 65 % de las MTS óseas son originadas por cáncer de mama en las mujeres y por cáncer de próstata en los hombres. El 35 % restante surge de cáncer renal, tiroides y pulmón⁶.

La incidencia relativa de MTS óseas es del 65 al 75 % en cáncer de mama y próstata, 60 % en cáncer tiroideo, 40 % en cáncer de vejiga, 20 a 25 % en cáncer renal y 14 a 45 % en melanoma.

Otros tumores también pueden extenderse al hueso, como son los sarcomas, neoplasias gastrointestinales y carcinomas uterinos.

Si bien su mecanismo es de tipo somático, puede comportarse como dolor de difícil manejo si compromete estructuras nerviosas por compresión (dolor neuropático asociado), invade estructuras que provoquen dolor incidental (articulaciones, por ejemplo) o presenta complicación con fractura patológica.

Mecanismo del dolor óseo

El mecanismo responsable de la diseminación de las células tumorales al hueso es complejo y comprendido de manera incompleta. El hueso adulto recibe inervación única y restrictiva. Todos los compartimentos óseos (médula, hueso mineralizado y periostio) son inervados por fibras nerviosas que

difieren significativamente en densidad. El periostio es el más densamente inervado y el hueso mineralizado el menos. Por cada 100 fibras nerviosas encontradas en el periostio hay 2 en la médula ósea y 0,1 en el hueso mineralizado⁸.

El hueso sufre una remodelación constante, manteniendo un equilibrio dinámico entre la actividad osteoclástica (resorción) y la actividad osteoblástica (formación de hueso).

El proceso que ocurre en los sitios de MTS óseas es el resultado de la interacción entre las células tumorales (CT) que atacan el hueso, los osteoclastos (OC), y las células inflamatorias (CI). A medida que el foco metastásico (que se encuentra con mayor frecuencia en la médula que en el hueso cortical), se agranda, los cambios reactivos osteoclásticos y osteoblásticos ocurren simultáneamente.

Una vez que las CT se establecen en el hueso, la interacción de ellas con los osteoblastos (OB) y los osteoclastos (OC) crea un círculo vicioso que aumenta el recambio óseo, lo que conduce a la destrucción osteolítica y promueve la supervivencia de las CT malignas. Las CT liberan **endotelina** (ET), la cual, a través de receptores, interactúa con los OB y estimula su proliferación. Esto lleva a la formación y crecimiento de nuevo hueso, que es débil y proclive a fracturarse. El remodelamiento óseo osteoblástico aumenta el riesgo de fracturas patológicas pero el mismo es menor que en las lesiones osteoclásticas. Las lesiones metastásicas estimulan la actividad OB y OC en grados variables⁹.

Las CT no dañan el tejido óseo directamente, ellas primero activan al **sistema RANKL/RANKL** por producir el receptor activador para el RANKL. Los OB activados también estimulan la producción del receptor activador del ligando del factor nuclear **kappa B** (RANKL), que interactúa con los receptores RANK para activar los OC. El **denosumab**, un anticuerpo (inmunoglobulina G2 monoclonal humana) contra el RANKL, previene la activación del receptor RANKL de la superficie de los OC y sus precursores, además de inhibir su formación, proliferación, y sobrevivencia, reduce la resorción ósea por OC.

Los OC activados al reabsorber el hueso, producen liberación concomitante de **factores de crecimiento** que inducen el crecimiento tumoral. El componente osteoblástico de una MTS lítica representa la reacción del hueso normal al proceso metastásico.

Los OC también secretan **colagenasa y proteasas**, y de este modo contribuyen a la desmineralización ósea y daño de las proteínas de la matriz, como así también factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformador - beta ($TGF\beta$), el factor de crecimiento insulino similar (IGF), que promueven la proliferación de CT por inhibir su apoptosis¹⁰.

La **acidosis**, la cual es causada principalmente por las CT y los OC, estimula a las células estromales a producir y liberar no solo factores de crecimiento (EJ: factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), (ambos también liberados por las CT), sino también mediadores pro-inflamatorios (EJ: interleukinas (IL) $IL1\beta$, $IL6$, $IL15$, $CCL5$). Todos ellos estimulan a los macrófagos a producir **citocinas pro-inflamatorias** ($TNF\alpha$, $IL1\beta$, $IL6$) y prostaglandinas, lo cual produce **dolor** al unirse a receptores de neuronas sensoriales. La acidosis local juega un rol importante en la destrucción ósea inducida por el tumor y el dolor óseo¹¹.

La invasión ósea por las CT inicia un crecimiento patológico y formación de nuevas fibras nerviosas con morfología, organización y densidad única, que excede la densidad de las fibras nerviosas en el hueso normal más de 10 a 70 veces. El factor de crecimiento nervioso (NGF), que pertenece a la familia de las neurotrofinas, juega el rol principal en la creación de este mecanismo patológico¹². El NGF es también responsable de la reorganización y formación patológica de fibras nerviosas sensoriales y simpáticas, tanto como la formación de estructuras similar neuromas dentro de ellas. Este último mecanismo es

probablemente el responsable del dolor paroxístico irruptivo y de la exacerbación dolorosa con el movimiento o actividad en pacientes con MTS óseas¹³.

En el hueso normal, las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas están separadas. En el hueso con MTS hay conexiones entre ambas fibras, resultando esto en que el estímulo doloroso pueda ser causado por la activación de fibras simpáticas¹⁴. El tanezumab, un anticuerpo monoclonal humano anti- NGF previene la activación de los receptores TrkA, podría aliviar el dolor óseo metastásico.

Características clínicas

El dolor óseo por cáncer es una de las principales causas de morbilidad significativa en pacientes con cáncer. Su diagnóstico y tratamiento temprano es importante para mejorar la calidad de vida. El dolor óseo o fractura ósea patológica pueden ser la primera manifestación de un cáncer en aproximadamente un 20 % de los casos. A veces el dolor precede a los cambios radiológicos.

Sin embargo, muchas lesiones óseas metastásicas causan pocos o ningún síntoma y se diagnostican de manera incidental durante la evaluación de estadificación inicial.

Comúnmente involucra las vértebras, pelvis, fémur, costillas y calota.

Las características y la intensidad del dolor pueden variar según la presencia o ausencia de neuromas como parte de la remodelación ósea inducida por el tumor, la compresión nerviosa tumoral del endostio (membrana vascular delgada que rodea la cavidad medular de los huesos largos), la lesión nerviosa por la extensión de la metástasis ósea fuera del hueso y la ubicación de la metástasis dentro del hueso.

Puede presentarse como un dolor sordo, vago y persistente hasta un dolor intenso, agudo e intermitente, generalmente exacerbado por la actividad física. Usualmente se presenta gradualmente y es progresivo.

Puede ser somático (opresivo, profundo, que palpita) o neuropático (tipo urente, que arde, como quemazón, con parestesias, con irradiación), dependiendo del estadio de la enfermedad.

La mayoría inicialmente experimenta dolor agudo intermitente, pero al progresar la enfermedad, el dolor se vuelve constante y más severo. Se intensifica con los movimientos y la carga de peso y puede acompañarse de fiebre. Puede intensificarse durante la noche. En los lugares de MTS óseas, suele aumentar con la palpación de la zona.

Cuando es intenso y repentino puede ser causado por una fractura patológica, lo que amerita una evaluación rápida.

Con el crecimiento tumoral continuo, aparece el dolor irruptivo¹.

Se estima que el dolor irruptivo, acontece en aproximadamente un 75 % de los pacientes con MTS óseas, y en más de la mitad de los pacientes, el tiempo máximo de dolor intenso es muy corto, menos de 5 minutos, y el dolor dura menos de 15 minutos. Es impredecible, muy intenso e impacta negativamente en la calidad de vida¹⁵.

En un estadio avanzado, cuando la destrucción del hueso es extensa, pueden ocurrir fracturas patológicas con compresión concomitante y daño de estructuras del sistema nervioso (médula espinal, raíces nerviosas, plexos o nervios periféricos). Este último mecanismo es una de las causas del componente neuropático del dolor en pacientes con cáncer¹⁶.

La localización y severidad de las MTS óseas no siempre correlaciona con la severidad del dolor.

Las MTS óseas pueden causar complicaciones conocidas como eventos relacionados con el esqueleto o eventos óseos (EO) como son las fracturas patológicas, necesidad de realizar radioterapia (RT) ósea o cirugía ósea, compresión médula espinal (CME) e hipercalcemia. La necesidad de indicar RT y las fracturas son los más frecuentes. Están asociados a pérdida de la movilidad, función social, disminución de la calidad de vida, aumento en el gasto de cuidados de salud y disminución de la sobrevida. Los pacientes con cáncer de mama tienen mayor incidencia de EO¹⁷.

El dolor intenso y repentino puede ser causado por una fractura patológica, y es necesaria una evaluación rápida.

Dolor en compresión medular espinal (CME) por MTS vertebrales

La columna vertebral es el tercer sitio más frecuente de MTS, después del pulmón y el hígado, representando el 50% de las MTS óseas. Los tumores sólidos como pulmón, mama y próstata son los que con más frecuencia la causan. También los cánceres de riñón, linfoma no Hodgkin, mieloma y sarcomas, tienen una alta predisposición a dar MTS vertebrales. En algunas situaciones el primario no puede identificarse. En niños, los sarcomas, neuroblastomas y linfomas han sido reportados como las causas más frecuentes de CME.

La CME ocurre en un **60% en la columna dorsal, 25% lumbar y 15% cervical**, pero las imágenes de RNM de toda la columna revelan **múltiples niveles de compresión en hasta 1/3 de los casos**, de aquí la importancia de solicitar RNM de toda la columna cuando se estudia con imágenes una CME¹⁸.

Si bien las MTS vertebrales son frecuentes, solo causan CME cuando se extienden desde el hueso afectado al espacio epidural. El dolor y la sensibilidad a la percusión sobre la/s apófisis espinosa/s del sitio de la columna afectado son características que pueden preceder a los signos neurológicos por varias semanas. El dolor puede empeorar cuando el paciente adopta la posición supina y puede despertarlo durante el sueño.

La compresión puede ser aguda (se desarrolla en minutos a horas), subaguda (aparece en días a semanas) o crónica (aparece en meses a años). La compresión aguda puede seguir a una subaguda y crónica, sobre todo si la causa es tumoral o por un absceso. La de tipo crónico se debe a causas no relacionadas con el tumor (ej. Estenosis vertebral por osteofitos o espondilosis).

La CME tumoral evoluciona en un período de horas a días, progresando los síntomas desde dolor a hiperreflexia y signo de Babinsky, debilidad motora y parálisis, déficits sensoriales, a veces junto a disfunción intestinal y vesical, y ataxia. La expansión de la MTS ósea y la fractura por compresión también pueden causar pinzamiento de la raíz nerviosa, lo que lleva a radiculopatía y dolor.

También los déficits pueden resultar de un tumor de tejido blando que comprime la médula espinal o la cola de caballo, en lugar de la fractura patológica en sí.

Con la destrucción ósea y la compresión vertebral por una fractura patológica, la columna vertebral se vuelve inestable, intensificando el dolor que con frecuencia será severo¹⁹.

La sobrevida media luego del diagnóstico de CME es de 14 meses en cáncer de mama, 12 meses en cáncer de próstata, 6 meses en melanoma, y 3 meses en cáncer de pulmón.

La sobrevida de pacientes con MTS vertebrales múltiples y CME es en general menor a 6 meses, pero el mantener la capacidad para caminar antes del tratamiento está asociado con mayor sobrevida²⁰.

Presentaciones comunes del dolor óseo y diagnósticos diferenciales

Presentación		Diagnóstico diferencial	
	Relacionado con el cáncer	Relacionado con el tto	No maligno
Dolor dorsal	MTS vertebrales. Síndrome de Pancoast. Compresión espinal. MTS pélvicas o invasión tumoral dentro de estructuras pélvicas. MTS escápula o costillas posteriores. MTS retroperitoneales.	Fractura y compresión vertebral por corticoides, anti andrógenos / estrógenos. Fractura relacionada con RT (sacro).	Osteoporosis. Inmovilidad. Enfermedad de Paget. Condiciones inflamatorias. Infecciones (sepsis, artritis).
Dolor en cadera/fémur /húmero	Fractura patológica inminente.	Necrosis avascular de fémur o cabeza femoral relacionada al uso de corticoides.	Necrosis avascular de fémur o cabeza femoral. Fractura por estrés.
Dolor costal	MTS o invasión tumor intratorácico.	Neumonitis por RT. Neuropatía post toracotomía.	Fractura por estrés. Herpes zoster. Dolor pleurítico de múltiples causas.
Cefalea	MTS cráneo o base de cráneo.	Quimioterapia, hormonoterapia u otros.	Arteritis temporal u otras vasculitis.

Tarumi Yoko. Bone cancer pain and skeletal complications. En Bruera E., Higginson I., von Gunten C. F., Morita T. (2015) Textbook of palliative medicine and supportive care (pp. 496). Second edition. Boca Raton, London, New York: CRC Press.

Diagnóstico

No existe un consenso o un enfoque estándar universal para la detección de MTS óseas en pacientes con cáncer. La elección de las imágenes debe guiarse por la presentación clínica y el tipo histológico subyacente del tumor, ya que los patrones osteoblásticos versus osteolíticos varían.

Las lesiones metastásicas pueden presentarse con cualquier aspecto radiográfico (lítico, blástico o mixto), independientemente del tipo de tumor. Sin embargo, hay algunas características que son típicas

de diferentes tumores. Las lesiones osteoblásticas se ven típicamente en el cáncer de próstata, carcinoides, cáncer de pulmón células pequeñas, linfoma Hodgkin, meduloblastoma y síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, y cambios en la piel). Las metástasis que son casi siempre líticas se asocian a cánceres de pulmón no células pequeñas, riñón, tiroides, mieloma múltiple, melanoma, linfoma no Hodgkin e histiocitosis. Las lesiones mixtas se ven con frecuencia en el cáncer de mama, cáncer gastrointestinal y cáncer escamoso.

En general, para la mayoría de los pacientes con un cáncer conocido capaz de producir metástasis mixtas (líticas y blásticas) o metástasis puras blásticas, está indicada la gammagrafía esquelética (gammagrafía ósea con tecnecio-99m). Para los tumores líticos puros, como el mieloma múltiple, en donde la gammagrafía ósea es negativa, se indica un estudio esquelético radiográfico, biopsia de médula ósea, TC de cuerpo entero a baja dosis o tomografía por emisión de positrones (PET) 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) integrada con TC (FDG-PET / CT)²¹. También en pacientes con tumores principalmente líticos, como los de la familia de tumores de sarcoma de Ewing metastásico, el paso inicial recomendado es la tomografía por emisión de positrones (PET) 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) integrada con TC (FDG-PET / CT).

Radiografías (Rx). Poco sensibles para detectar MTS. Para que una lesión destructiva del hueso trabecular sea reconocida, debe medir más de 1 cm de diámetro y debe haber perdido más de 50% del contenido mineral óseo.

Tomografía computada (TC). Visualiza fácilmente la integridad estructural del hueso, la destrucción ósea, la esclerosis y la extensión tumoral hacia los tejidos blandos. Útil para localizar lesiones para biopsiar. Sin embargo, no puede diferenciar entre lesiones óseas metabólicamente activas o inactivas, lo que limita su uso para evaluar la respuesta al tratamiento.

Resonancia nuclear magnética (RNM). Útil para evaluar pacientes con gammagrafías óseas patológicas y radiografías normales (al igual que la TAC) y para evaluar la causa de una fractura vertebral. Es más sensible que la gammagrafía esquelética para detectar MTS vertebrales y esencial para tomar decisiones en compresión de médula espinal (CME). La RNM evalúa mejor la extensión de la enfermedad epidural, fracturas con edema potencial, la afectación ósea metastásica y el diagnóstico diferencial con espondilodiscitis. Recordar que la integridad estructural del hueso se evalúa mejor con la TC.

Gammagrafía ósea con Tecnecio-99 (Tc 99). Utiliza un bifosfonato (BF) marcado con Tc 99 que se une a sitios de formación ósea activa, reflejando la reacción metabólica del hueso a un proceso patológico subyacente. Cuando se desarrollan las MTS óseas, suele haber formación de hueso nuevo reactivo suficiente para producir un aumento focal en la captación del marcador, a menudo antes de que se pueda ver la destrucción ósea en las radiografías. Excepto en pacientes con MM, es más sensible que las Rx.

PET. Presenta más precisión, más alta resolución espacial y duración menor del estudio, que la gammagrafía, pero no es 100% específico para MTS óseas y requiere una cuidadosa integración de los cambios morfológicos en el hueso en la TC y RNM para una interpretación precisa.

18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET-TC es la técnica más ampliamente disponible basada en el aumento de la glucólisis aeróbica de la mayoría de las lesiones por cáncer de grado intermedio y alto. Típicamente las lesiones líticas no tratadas demuestran una mayor captación de FDG que las MTS osteoescleróticas, aunque las lesiones con proliferación lenta pueden ser omitidas. FDG-PET permite

una diferenciación precisa en lesiones con osteoesclerosis progresiva por TC, que pueden reflejar progresión tumoral o respuesta al tratamiento. También útil para el diagnóstico diferencial entre una lesión benigna o maligna en fracturas patológicas cuando esta duda se plantea²² particularmente en pacientes con mieloma múltiple, en quienes la naturaleza de una fractura vertebral puede ser más difícil de determinar debido a la presencia de osteoporosis concomitante. Es una prueba importante para la identificación de tumores primarios desconocidos con metástasis como primer signo de la enfermedad²³ y para la detección de metástasis viscerales concomitantes. Además de la FDG-PE-TC, la exploración PET-TC con 18F- fluoruro de sodio (NaF PET-TC) puede ofrecer una mayor S y E en la evaluación de la enfermedad ósea metastásica, pero este agente es caro y no está ampliamente disponible²⁴.

Comparación de Sensibilidad (S) / Especificidad (E) de pruebas diagnósticas²⁵

	S	E	Costo	Comentarios
Radiografía	Baja (40-50%)	Alta	Bajo	Evalúa riesgos de fractura patológica. Cirugía esquelética para MTS líticas.
Gammagrafía	Alta (62-100%)	Alta (80-100%)	Moderado	Permite screening de todo el esqueleto Poca S en lesiones líticas, y E en cambios degenerativos, procesos inflamatorios y estrés mecánico.
TC	Alta (71-100%)	Alta (85-100%)	Moderado	
RNM	Alta (71-100%)	Alta (73-100%)	Alto	
PET	Alta	Alta	Muy alto	Detecta aumento de actividad metabólica en estadios tempranos y compromiso de la médula ósea.

Biopsia ósea guiada bajo TC

En enfermedad con compromiso solo óseo, especialmente si son pocas las lesiones o las pruebas con imágenes son dudosas, la confirmación histológica es recomendada. Cuando las MTS óseas se acompañan con enfermedad metastásica en otros sitios, la necesidad de confirmación histológica del compromiso óseo no es necesaria.

Tener en cuenta:

- En pacientes con diagnóstico de cáncer y dolor óseo progresivo, se aconseja realizar un estudio por imágenes focalizado.
- Si se sospecha lesión por dolor óseo en extremidades, se recomienda realizar una radiografía del área afectada como evaluación inicial. Si se sospecha fractura patológica o inminente, las imágenes transversales con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) sin

contraste del área de interés sirven para tomar decisiones sobre la necesidad de estabilización quirúrgica urgente. El contraste intravenoso (i.v.) se administra si es necesario evaluar el tejido blando adyacente.

- Para los pacientes con cáncer y dolor vertebral, está indicada la RM de toda la columna vertebral sin contraste, incluso en ausencia de signos neurológicos, que servirá para evaluar la/s MTS ósea/s, la presencia de CME y el diagnóstico diferencial con espondilodiscitis. La administración de contraste i.v. permite evaluar los tejidos blandos paraespinales y las meninges.

Tratamiento

El dolor óseo inducido por cáncer es multifactorial e involucra varios mecanismos, por lo que el tratamiento debe ser individualizado, y dirigido a lograr un alivio óptimo, mejorar la calidad de vida y funcionalidad del paciente, y en lo posible prolongar la sobrevida. Diferentes estrategias para diferentes estadios de la enfermedad y mecanismos del dolor deberían ser aplicadas.

Algunos de los tratamientos tendrán no solo el objetivo terapéutico de aliviar el dolor sino también de prevenir la progresión del mismo y los eventos óseos (EO) relacionados con la progresión ósea tumoral.

No farmacológico

Todas las causas de dolor en los pacientes con cáncer están fuertemente influenciado por factores emocionales, sociales y espirituales. Intervenciones como meditación, técnicas de relajación, hipnosis, terapia cognitiva, terapia ocupacional, rehabilitación, son parte esencial de su tratamiento.

Analgesia según escalera de la OMS

En pacientes con **dolor de intensidad leve** (1-3 en evaluación por escala numérica) los analgésicos no opioides, como **paracetamol y/o Aines** (antiinflamatorios no esteroideos) son recomendados.

Varias revisiones sistemáticas han encontrado que el paracetamol es bien tolerado, pero no proveería alivio analgésico significativo, especialmente cuando se asocia a un opioide fuerte. Sin embargo, no hubo análisis de subgrupos de dolor óseo inducido por cáncer en estos estudios²⁶.

Los Aines inhiben la síntesis de prostaglandinas (PG), vía ciclooxigenasa y reducen el edema local, la sensibilización inducida por PG y la respuesta inflamatoria. La eficacia de los Aines en el dolor óseo por cáncer en humanos no ha sido confirmada²⁷. La enzima COX-2 está altamente expresada en las células tumorales y en los macrófagos periféricos que las rodean. Varios estudios fase II y III encontraron aumento de los eventos cardiovasculares por inhibidores de la COX-2.

En el 2017, una revisión de Cochrane identificó 11 estudios de Aines orales en 949 pacientes adultos con dolor por cáncer²⁸. Ningún estudio analizó el efecto del Aine junto a un opioide (como morfina) que es como frecuentemente se utilizan en la práctica. El dolor moderado a severo disminuyó a dolor leve y no empeoró en 26 – 51% de los pacientes, después de 1 a 2 semanas en 4 de los 11 estudios. No hubo evidencia que apoye o refute el uso de Aines solos o en combinación con opioides para el tratamiento del dolor leve por cáncer. Hay evidencia limitada que algunas personas con dolor moderado o severo por cáncer pueden obtener beneficio dentro de la 1ra y 2da semana de tratamiento.

Es importante monitorear y evaluar el uso prolongado de Aines o inhibidores selectivos de la COX-2 por su toxicidad significativa (p. Ej. Sangrado gastrointestinal, disfunción plaquetaria y falla renal). Los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares y no hay disminución del riesgo de falla renal. Una reciente revisión sistemática de dipirona concluye que puede ser usada para el tratamiento del dolor por cáncer, sola o en combinación con opioides.

Recomendaciones²⁹

- No hay suficiente evidencia para apoyar o refutar el uso de paracetamol o Aines solo o en combinación con opioides para dolor leve a moderado [I, C].

Para **dolor de intensidad moderada (4 - 6) y severa (7-10)**, se utilizarán opioides de segundo y tercer escalón de la escalera analgesica de la OMS.

Los opioides son efectivos para todos los tipos de dolor implicados en el dolor óseo por cáncer.

El control adecuado del dolor requiere de una adecuada evaluación multidimensional del mismo (concepto de dolor total), titulación del opioide, prevención de efectos adversos, monitoreo de balance analgesia/efectos adversos, en algunas situaciones rotación de opioides, tratamiento efectivo del dolor irruptivo (p. Ej. uso de rescates previo a movimiento o traslados), y utilización adecuada de fármacos adyuvantes.

Corticoides

Los corticoides reducen el edema peritumoral y pueden aliviar el dolor reduciendo el efecto de masa. Probablemente su efecto analgésico se deba a la combinación del efecto antiinflamatorio y el efecto directo sobre el sistema neural nociceptivo. Sus principales mecanismos de acción son a través de la inhibición de la síntesis de eicosanoides, citoquinas y sustancia P, y cambios en fibras sensitivas nerviosas de asta dorsal medular. Además, el efecto positivo sobre el humor que producen, puede influir en la analgesia.

Los corticoides pueden ser útiles para pacientes con dolor somático o neuropático por MTS óseas, como adyuvantes asociados al tratamiento opioide, o al iniciar el tratamiento con metadona (opioide de vida media larga e impredecible).

El tipo de corticoide y la dosis óptima en analgesia por cáncer aún no han sido establecidos. Las recomendaciones se basan principalmente en reportes anecdóticos no controlados y en la experiencia clínica. No existen ensayos aleatorizados que determinen la dosis de mayor efectividad.

Los corticoides y dosis recomendadas son dexametasona 4-8 mg vía oral (v.o.), subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.) 2 o 3 veces por día, prednisona 20-40 mg v.o. 2 o 3 veces por día, o 16-32 mg de metilprednisolona v.o. 2 o 3 veces por día³⁰.

La dexametasona suele preferirse por su posibilidad de administración subcutánea, por su efecto mínimo o falta de efecto mineralocorticoide y por su larga vida media que permite su administración

una vez al día. Cuando se utiliza de manera prolongada, se suele usar una dosis de carga de 10-20 mg y luego dosis de mantenimiento de 1-2 mg oral o parenteral (s.c. o i.v.) una o dos veces por día. Un régimen transitorio (usualmente días a semanas) de altas dosis de dexametasona puede ser utilizado cuando el dolor es muy severo y responde pobremente a los opioides o en el manejo de la CME aguda³¹. Las dosis más utilizadas en la práctica varían entre 8 y 16 mg/día. Si se divide en dos tomas, se sugiere respetar el ritmo circadiano fisiológico y minimizar la posibilidad de insomnio (8 y 16 horas).

Una vez que se consigue el efecto analgésico, el corticoide se debe ir disminuyendo gradualmente a la menor dosis efectiva posible o ser discontinuado para evitar los efectos adversos del tratamiento a largo plazo. En pacientes con expectativa de vida larga, mantener un tratamiento con corticoides de manera prolongada, debe decidirse teniendo en cuenta el riesgo de los efectos adversos con la necesidad de proveer un alivio sintomático. Los efectos adversos del tratamiento prolongado con corticoides son: inmunosupresión, necrosis avascular, edema, hiperglucemia, hipertensión arterial, aspecto cushingoide, osteoporosis, supresión adrenal, miopatía proximal, y efectos adversos neuropsiquiátricos (disforia, ansiedad severa, depresión, delirium o psicosis). Una encuesta en pacientes con enfermedad avanzada y tratamiento corticoide a largo plazo y dosis relativamente bajas, observó que el efecto adverso más común fue la candidiasis oral³². El delirium es el efecto neurológico más común en pacientes con cáncer y uso de dexametasona³³. La miopatía proximal puede contribuir al declinamiento funcional, y si aparece, frecuentemente revierte con la suspensión del corticoide³⁴, o con el cambio por un corticoide no fluorado como prednisona o metilprednisona³⁵.

En la CME tumoral los corticoides reducen el deterioro neurológico y el dolor, pero aún la dosis efectiva no ha sido establecida. Una dosis inicial de 100 mg de dexametasona ha sido usada, pero un ensayo pequeño indica que menores dosis son probablemente igual de efectivas. Por ejemplo 10 mg de dexametasona i.v., seguidas por 4 mg v.o. cada 6 hs y luego ir disminuyendo semanalmente es un régimen típico³⁶.

Bloqueos nerviosos

Se puede considerar la consulta con un especialista en dolor para procedimientos intervencionistas. Las metástasis en la pared torácica y las costillas, pueden responder de manera significativa a un bloqueo nervioso local.

Agentes modificadores óseos: Bifosfonatos y Denosumab

Los agentes modificadores óseos (AMO) son potentes inhibidores de la reabsorción ósea.

Los **bifosfonatos (BF)** son análogos del pirofosfato que se concentran en los sitios activos de remodelación ósea. Durante la reabsorción ósea, los osteoclastos (OC) activos captan por endocitosis el BF produciéndose su muerte celular (apoptosis). Además, pueden tener efectos anti-tumorales y/o antiangiogénicos, aunque la relevancia clínica de estas observaciones es controversial.

El **denosumab** es un anticuerpo sintético, monoclonal, humano que se une al RANKL y previene su interacción con el receptor RANK. La unión RANKL a RANK es requerida para la proliferación y maduración fisiológica e inducida por el tumor, de los OC. La inhibición RANK puede también ejercer un efecto anti-tumoral y disminuye la carcinogénesis mamaria en modelos preclínicos³⁷. El tratamiento con

denosumab reduce la función de los OC, retrasa los eventos óseos (EO) y la recurrencia del dolor óseo, mejorando la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes con MTS óseas³⁸.

Efecto analgésico de los AMO

En pacientes con MTS óseas, los **AMO (BF y denosumab)** son usados para prevenir y retrasar el riesgo de **eventos óseos (EO)** como son la injuria espinal, las fracturas, la necesidad de RT y cirugía, la hipercalcemia, en prevenir el dolor al **retrasar el inicio del dolor más que en producir un efecto analgésico per se**³⁷.

Los resultados de 43 estudios randomizados controlados (RCTs) no son concluyentes y existe evidencia baja con respecto al alivio del dolor (estudios heterogéneos, uso concomitante de analgésicos y adyuvantes, pocos estudios con BF y ningún estudio con denosumab, con end point primario para evaluar dolor³⁹). Tener presente que el dolor producido por las MTS óseas o los cambios en la calidad de vida, en general se miden como resultados separados de los EO en los ensayos clínicos.

Una revisión sistemática del año 2002 que examinó la evidencia para el uso de BF en el dolor secundario a MTS óseas, concluye que los mismos proveen algún beneficio analgésico, pero el mismo es inferior a los analgésicos fuertes o a la RT⁴⁰.

Los inhibidores de los OC, como el ácido zoledrónico, no deben utilizarse como único tratamiento para el dolor óseo⁴¹⁻⁴² ya que el efecto analgésico de los AMO es modesto⁴⁰.

La droga que se elija, dosis e intervalo entre dosis se determinará en cada caso particular y deberá basarse en el riesgo de EO y el control del tumor. Otros factores que influyen son la accesibilidad al AMO, ruta de administración y preferencias del paciente.

Cáncer de mama

Trials randomizados controlados (TRCs) con pamidronato durante ≤ 2 años junto a quimioterapia (QT) y terapia hormonal y por lo menos una MTS ósea lítica demostraron reducción de más de 1/3 en la tasa de morbilidad esquelética, aumento del tiempo medio hasta la aparición de un EO en más de 50% y reducción de la proporción de pacientes con un EO. Posteriormente al pamidronato, surgieron BF más convenientes y efectivos, como el zoledrónico (intravenoso (i.v.) y el ibandronato (i.v. y oral)⁴³. El zoledrónico mostró una adición del 20% de reducción de EO comparada con la lograda con el pamidronato⁴⁴. El ibandronato oral presenta un retraso del tiempo en la presentación del primer EO similar al zoledrónico, lo que lo convierte en una alternativa útil oral a los tratamientos parenterales⁴⁵. En pacientes con MTS óseas y cáncer de mama, el denosumab fue estadísticamente superior al zoledrónico en retrasar la aparición del primer EO y el aumento del dolor óseo⁴⁶.

Cáncer de próstata

El zoledrónico es el único BF que demostró una reducción significativa en los EO en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Reduce el riesgo de EO en un 36% y reduce el

dolor óseo³⁷. En un ensayo randomizado que compara denosumab con zoledrónico en MTS óseas por CPRC, el denosumab retraso el primer EO y redujo un 18% en los EO acumulados sobre el zoledrónico⁴⁰.

Otros tumores sólidos

Hay pocos datos randomizados sobre el uso de AMO en cáncer de pulmón y otros tumores sólidos con MTS óseas. Sin embargo, un estudio placebo-control de zoledrónico en pacientes con MTS óseas por cánceres diferentes a mama y próstata, mostró una reducción significativa del número de EO y prolongación del tiempo del primer evento³⁷. También fue estudiado el denosumab en estos pacientes y no fue inferior al zoledrónico⁴⁰.

Mieloma múltiple (MM)

Los BF son parte integral del tratamiento. El Cochrane Myeloma Review Group concluyó que tanto el pamidronato como el clodronato reducen la incidencia de hipercalcemia, tasa de dolor y número de fracturas vertebrales⁴⁷. El denosumab fue estadísticamente no inferior a zoledrónico en retrasar el tiempo del primer EO⁴⁸. Tener en cuenta su mejor perfil de seguridad renal, especialmente en pacientes con clearance de creatinina (cl cr) entre 30 – 60 ml/min.

Dosis de AMO

- **Pamidronato:** 90 mg i.v. en 250 ml (MTS óseas) a 500 ml (Mieloma múltiple) de solución fisiológica (SF) al 0.45% o 0,9% o en dextrosa al 5%, a infundir en no menos de 2 horas (hs) a 4 hs cada 3 a 4 semanas. Es aconsejable previamente a la infusión asegurar una hidratación adecuada, en pacientes con proteinuria de Bence-Jones y deshidratación⁴⁹.
- **Zoledrónico:** 4 mg i.v. a infundir en no menos de 15 minutos cada 3 a 4 semanas o 12 semanas. Durante la terapia debe solicitarse dosaje de creatinina (cr) antes de cada infusión y discontinuar si aparece deterioro renal⁵⁰.
- **Denosumab:** 120 mg s.c. cada 4 semanas⁴⁰.

Con el uso de BF se debe ajustar la dosis si el cl cr es de 30 – 60 ml/minuto. No usarlos si cl cr < 30 ml/min.

Pamidronato no utilizar si cl cr < 30 para prevenir EO, salvo según juicio médico en hipercalcemia maligna. En presencia de cl cr 30-60 ml/min: infundir 90 mg i.v. en 4 a 24 hs ya que a mayor tiempo de infusión existe menor riesgo).

Zoledrónico no usar si cl cr < 30 ml/min, si cl cr 50-60 ml/min: indicar 3,5 mg i.v., si cl cr 40-49 ml/min: indicar 3,3 mg i.v. y si cl cr 30-39: indicar 3 mg i.v.

Los BF deben suspenderse si:

- con creatinina basal < 1,4 mg/dl hay un aumento de 0.5 mg/dl de la creatinina basal
- con creatinina basal > 1,4 mg/dl hay un aumento de 1 mg/dl de la creatinina basal.

Se pueden reanudar a igual dosis previa, con nivel de creatinina dentro de un 10% del valor basal.

Denosumab: no se ajusta a la función renal (hay que tener precaución por hipocalcemia y falla renal). En un estudio de 55 pacientes con diferentes grados de función renal, incluidos pacientes en diálisis, el grado de deterioro renal no afectó la farmacocinética del denosumab⁵¹.

Frecuencia de dosis de AMO

Una revisión sistemática y metaanálisis de pacientes con cáncer de mama, CPRC o mieloma múltiple fueron randomizados a iniciar zoledrónico cada 12 semanas o cada 4 semanas. La proporción de pacientes que tuvieron ≥ 1 EO fue similar (29 % en ambas ramas). Sin embargo, un mayor número de pacientes que recibieron zoledrónico cada 12 semanas requirieron cirugía ósea. La incidencia de osteonecrosis mandibular (ONM) fue baja y similar en ambos esquemas⁵².

Los resultados generales sugieren similar eficacia con dosis de zoledrónico cada 12 semanas, pero como el seguimiento fue relativamente corto, podría ocurrir un aumento de EO, por lo que parece prudente iniciar el tratamiento **cada 4 semanas, al principio, por 3 - 6 meses y luego cada 12 semanas**.

A diferencia de los BF; que se acumulan y tienen prolongada duración de acción, el denosumab no se deposita en el hueso y la interrupción de su administración produce un rápido recambio óseo (osteolisis de rebote), asociado a un aumento en las fracturas vertebrales. Basados en la farmacodinamia y distribución sistémica del denosumab, la indicación es **mensual continua**.

Seguridad de los AMO

Tanto los BF como el denosumab son tratamientos bien tolerados. Sin embargo, algunos efectos adversos (EAs) pueden ocurrir. Excepto la respuesta de fase aguda que causa fiebre y mialgias, los EAs son infrecuentes. Hay que estar atentos a la potencial toxicidad renal de los BF, especialmente en mieloma múltiple.

Los BF y el denosumab comparten algunas complicaciones (p. Ej., ONM, hipocalcemia, otras anomalías electrolíticas y fracturas atípicas), mientras que otras son exclusivas de los BF (p. Ej., insuficiencia renal, respuestas de fase aguda, toxicidades oculares, dolor musculoesquelético, fibrilación auricular) o denosumab (posible aumento del riesgo de infección). Con los BF orales puede ocurrir esofagitis, dispepsia y diarrea, pero no suelen llevar a discontinuar el tratamiento.

La comparación de EAs entre zoledrónico y denosumab observada en un ensayo randomizado mostró: efectos adversos frecuentes ($> 20\%$ en ambos grupos) como náuseas, vómitos, constipación, fatiga, disnea, fiebre, cefalea, anemia, lumbalgia, dolor óseo en extremidades y artralgias. Las diferencias significativas de EA observadas fueron: insuficiencia renal (2,5% zoledrónico vs 0,2% denosumab), ONM (1,4% zoledrónico vs 2% denosumab), reacción de fase aguda (los 3 primeros días) (27% zoledrónico vs 10% denosumab) e hipocalcemia (3,4% zoledrónico vs 5,5% denosumab)⁵³.

Como se mencionó se recomienda reducciones de dosis de zoledrónico cuando el cl cr es del 30 – 60 ml/min y no se recomienda en pacientes con cl cr menor de 30 ml/min (solo en tratamiento de hipercalcemia maligna, según criterio clínico). En este contexto, o en aquellos que toman medicaciones nefrotóxicas (quimioterapia con platinos), el denosumab es el AMO de preferencia.

La alteración del balance del calcio por la inhibición de la resorción ósea por los AMO, puede causar hipocalcemia (en la mayoría no es sintomática). Es más seria con el uso de denosumab. También pueden producir hipofosfatemia. Los pacientes tienen un mayor riesgo de desequilibrio electrolítico si

tienen insuficiencia renal, disminución de los mecanismos compensadores o deficiencia de vitamina D. Se deben monitorear los niveles de calcio, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y evaluar los niveles de vitamina D previo a comenzar el tratamiento. Los niveles de vitamina D son típicamente bajos en pacientes con cáncer y en aquellos con deficiencia de vitamina D debería corregirse con vitamina D3 oral (25 – 50.000 UI por semana por 4 – 8 semanas). Los niveles de vitamina D deberían ser mantenidos con suplementos diarios de 800 – 2000 UI por día. El suplemento de calcio debe ser de 1000 – 1200 mg por día. Si no hay contraindicaciones (p. Ej., antecedentes de cálculos renales recurrentes), todos los pacientes que reciben inhibidores de los OC deben recibir suplementos de calcio y vitamina D para disminuir el riesgo de hipocalcemia. El uso de calcio y vitamina D en pacientes con riesgo de hipercalcemia en el contexto de MTS óseas no es motivo de preocupación, ya que la absorción de calcio oral está regulada por la hormona paratiroidea, que disminuye a medida que aumenta el calcio sérico. Es necesaria una evaluación continua durante la terapia debido al riesgo de hiperparatiroidismo secundario.

Osteonecrosis de mandíbula (ONM)

Es el efecto adverso más importante asociado con la administración prolongada de AMO. Se caracteriza por destrucción ósea dolorosa, infección secundaria, y retraso en la cicatrización de la mandíbula y/o maxilar. Aparece con más frecuencia con la utilización de BF i.v. o denosumab y su administración mensual para controlar las MTS, y mucho menos frecuentemente cuando se usa BF o denosumab de manera menos intensiva, como con el uso de los mismos cada 6 meses para prevenir la pérdida ósea. La frecuencia puede ser mayor en mieloma que en pacientes con tumores sólidos y potenciado por la asociación entre AMO y drogas antiangiogénicas⁵⁴. Con el tratamiento mensual la incidencia de ONM es similar para zoledrónico y denosumab, de 1 % por año de tratamiento⁵⁵. La mayoría de los pacientes que desarrollan ONM tienen antecedentes de extracción dentaria, pobre higiene oral o uso de prótesis o aparato dental. Antes de iniciar un tratamiento con AMO, se recomienda una consulta odontológica preventiva y examen oral. Los pacientes deben evitar en lo posible procedimientos dentales invasivos (extracciones e implantes) durante el tratamiento, mantener una higiene oral adecuada y asegurar un control odontológico regular. Cuando no se pueden evitar las extracciones, se aconseja el uso de antibióticos profilácticos y suspender los AMO hasta la cicatrización completa. Si hay antecedentes de procedimiento dental invasivo reciente, esperar 14 a 21 días para iniciar el AMO (ASCO, 2011).

Fracturas atípicas de fémur

Afectan la región subtrocantérea y diáfisis femoral y han sido reportadas en pacientes en tratamiento con AMO. Se caracterizan por una imagen radiográfica típica (línea de fractura transversal, formación de callo perióstico en el sitio de la fractura, poca o ninguna conminución) y signos clínicos (dolor prodrómico, bilateral) que recuerda las fracturas o reacciones por estrés. El riesgo absoluto es bajo, siendo en pacientes con BF/denosumab de 3.2 casos por 100.000 personas-año. Sin embargo, el uso a largo plazo puede asociarse a mayor riesgo (100 por 100.000 personas-año). Estas fracturas parecen ser más comunes en pacientes que tuvieron tratamientos prolongados (media de 7 años); el riesgo declina cuando se interrumpe el tratamiento⁵⁶.

Osteolisis de rebote luego de denosumab

A diferencia de los BF, el denosumab no se incorpora a la matriz ósea y el recambio óseo no se suprime después de su suspensión. Serie de casos y análisis de ensayos de osteoporosis han reportado

múltiples fracturas vertebrales que ocurren después de la suspensión de denosumab, posiblemente debido al aumento de rebote en la reabsorción ósea. Luego de suspender el denosumab, el tratamiento con BF previene este riesgo. El régimen de BF óptimo posterior a denosumab es incierto, pero muchos especialistas en osteoporosis utilizan una única dosis de zoledrónico de 4 a 5 mg⁵⁷.

Teniendo en cuenta la eficacia, fácil administración (120 mg subcutáneo), no presentar nefrotoxicidad, el denosumab es el agente preferido. Sin embargo, por su costo elevado, y por presentar osteolisis de rebote al discontinuarlo, los BF son más costo-efectivos.

Duración del tratamiento

La evidencia es insuficiente, se basa en recomendación de expertos. En tumores sólidos: hasta declive sustancial en el performance status (según mejor juicio clínico). En mieloma múltiple: 2 años⁵⁵.

- Se recomienda empezar con un AMO en la mayoría de los pacientes tan pronto las MTS son diagnosticadas, siendo las mismas sintomáticas o no. (*Guías de salud ósea en cáncer de la ESMO 2020*).
- Para los pacientes con una supervivencia esperada limitada (p. Ej., aquellos con metástasis viscerales extensas y progresivas), el tratamiento con AMO debe considerarse caso por caso.
- Los AMO deberían continuarse indefinidamente, incluso en contexto de cuidado hospice, suspendiéndose en pacientes con cuidados de final de vida. El tratamiento puede interrumpirse en pacientes con signos de buen pronóstico como en enfermedad oligometastásica, percepción de riesgo bajo de EO y respuesta duradera al tratamiento sistémico oncológico.

Recomendaciones para el uso de AMO⁵⁶

- Cáncer de mama: iniciar zoledrónico o denosumab en todos los pacientes con cáncer de mama y MTS óseas, sean sintomáticas o no [I, A]. Deben iniciarse al momento del diagnóstico de la MTS y continuar en el curso de la enfermedad [III, A].
- Cáncer de próstata: iniciar zoledrónico o denosumab en todos los pacientes con CPRC y MTS óseas, sean sintomáticas o no [I, A]. No se recomienda el tratamiento óseo en cáncer de próstata endocrino-sensible, a menos que sea para prevenir/tratar la pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer o una osteoporosis pre-existente [I, B].
- Se recomienda el uso de AMO en pacientes con cáncer de pulmón avanzado, cáncer renal y otros tumores sólidos con una expectativa de vida \geq de 3 meses y MTS óseas clínicamente significativas [I, B].
- Mieloma: iniciar zoledrónico, pamidronato o denosumab en el momento del diagnóstico [I, A]. El denosumab es la droga de elección si hay deterioro renal (Cl creatinina $<$ 60 ml/min) [I, B]. La terapia con un BF puede interrumpirse luego de 2 años en pacientes en remisión [II, B].
- En la mayoría de los pacientes seleccionados para tratamiento con zoledrónico puede administrarse cada 12 semanas, preferentemente luego de tratamiento mensual por 3 a 6 meses [I, B].
- El denosumab debería ser administrado cada 4 semanas. La extensión de intervalos de administración no son recomendados actualmente [III, B].

- No discontinuar el tratamiento con AMO, salvo en enfermedad ósea oligometastásica con enfermedad en remisión [V, B].
- Es aconsejable la consulta odontológica antes de iniciar un tratamiento con AMO [III, A].
- Se recomienda corregir la hipocalcemia preexistente y la deficiencia de vitamina D con suplemento de vitamina D y una adecuada ingesta de calcio durante todo el tratamiento para mantener un calcio sérico normal [I, A].
- Para los pacientes que han experimentado un EO mientras estaban en terapia con BF o denosumab y recibiendo terapia contra el cáncer, sugerimos continuar con un BF o denosumab en lugar de suspenderlo [II,C].

Radioterapia

Según las recomendaciones de la OMS, la radioterapia se utiliza para reducir los requerimientos de analgésicos, mejorar la calidad de vida, mantener y mejorar la función esquelética, al reducir el riesgo de fracturas patológicas y CME por MTS vertebrales.

Para dolor localizado, típicamente se utiliza la RT de haz externo con diferentes esquemas de dosis. La RT externa paliativa local es efectiva para aliviar las MTS óseas dolorosas, con una tasa de respuesta global de 70-80%, con alivio completo del dolor en 1/3 de los pacientes.

El alivio del dolor se experimenta en 1 a 2 semanas de su inicio, un 40% de respondedores muestran beneficio dentro de los 10 días. El tratamiento usualmente toma 10-15 minutos por dosis. Los EAs agudos son generalmente autolimitados y es frecuente la fatiga. Los EAs tardíos en pacientes con corta expectativa de vida son relativamente infrecuentes.

Un meta-análisis no ha mostrado diferencias en el control del dolor entre tratamiento fraccionado como 5 fracciones de 4 Gy (20 Gy) o 10 fracciones de 3 Gy (30 Gy) y una única fracción de 8 Gy en MTS óseas no complicadas⁵⁹.

Las guías recomiendan RT en una única fracción en MTS óseas no complicadas. Según datos clínicos, con ambos esquemas, aproximadamente un 25% de los pacientes logra alivio total del dolor y aproximadamente 70% un alivio parcial. Sin embargo, la necesidad de re-irradiación puede ser alta cuando se utiliza una única fracción. La re-irradiación es efectiva, y una fracción única para re-tratamiento mejora la calidad de vida, y es menos tóxica que regímenes más prolongados⁶⁰.

Un panel de expertos, recomienda re-irradiación con una dosis de 8 Gy en pacientes con dolor óseo recurrente. La RT en una única fracción es costo-efectiva para los pacientes y clínicas, aún si la re-irradiación es incluida. Sin embargo, la misma está asociada a mayor incidencia de fracturas patológicas en el sitio de re-irradiación (riesgo relativo= 1,48; 95% IC, 1.08-2.03)⁶¹.

Los EAs de la RT paliativa ósea dependen del área corporal irradiada. El tratamiento antiemético es recomendado cuando se irradia sobre áreas emetogénicas. Hird y col., reportaron una incidencia de 40% de exacerbación del dolor óseo al iniciar la RT y durante los primeros 10 días de tratamiento que puede reducirse con tratamiento preventivo con dexametasona junto a los analgésicos opioides⁶².

La RT externa es la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes con CME tumoral, porque alivia el dolor en 50-58% de los pacientes tratados. La eficacia de dosis de 20 Gy en 5 fracciones o 8 Gy en 1 o 2 fracciones es equivalente a esquemas más prolongados. Para pacientes con mayor

expectativa de vida (más de 6 meses de sobrevida estimada), esquemas con mayores dosis deberían ser considerados.

En pacientes con fracturas patológicas o inminentes de extremidades y expectativa de vida extremadamente corta, se considera tratamiento solo con RT para aliviar el dolor, aunque este único tratamiento no restaure la estabilidad ósea. En pacientes con buen performance status y sobrevida estimada prolongada se indica RT fraccionada postoperatoria luego de la cirugía ortopédica para fijar o prevenir la fractura⁵⁶.

La **radioterapia corporal estereotáctica** utiliza tecnología guiada por imágenes para liberar dosis altas (2 a 7 veces mayores que las dosis standard) únicas o múltiples. Puede tener una función en el tratamiento de pacientes con enfermedad oligometastásica seleccionados, con oligometástasis óseas dolorosas de pequeño volumen. Debe reservarse principalmente para pacientes que tienen una esperanza de vida razonable (> 6 meses), dolor óseo persistente o recurrente después de un ciclo estándar de RT externa y que requieren re-irradiación. Este punto de vista está en consonancia con las directrices basadas en la evidencia sobre radioterapia paliativa para metástasis óseas de ASTRO⁶³. También se puede considerar en pacientes con oligometástasis vertebrales sintomáticas de histologías radiorresistentes (como melanoma, carcinoma de células renales, sarcoma).

Terapia con radionucleidos

La RT externa no es eficaz para pacientes con dolor óseo diseminado difícil de localizar. La administración sistémica de radiofármacos (ej., Estroncio-89, samario-153, radium-223) puede ser ofrecida en pacientes con dolor óseo difuso debido a MTS osteoblásticas o mixtas. El alivio del dolor ocurre habitualmente en 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento. La mayoría de los estudios han sido realizados en hombres con cáncer de próstata⁶⁴. Un ejemplo es el tratamiento del carcinoma folicular de tiroides con MTS óseas, con Iodo 131. En cáncer de próstata se utiliza estroncio-89 y samarium-153. Recientemente se ha aprobado el uso de radium-223 para cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)⁶⁵.

El radio-223 es una opción razonable para el tratamiento inicial de los hombres con CPRC, MTS óseas osteoblásticas sintomáticas multifocales y sin enfermedad metastásica visceral conocida. Para otros tipos de cáncer histológico, los radiofármacos dirigidos a los huesos generalmente se reservan para personas con dolor óseo multifocal persistente o recurrente y metástasis osteoblásticas después de la RT externa y / o otras formas de terapia. En este contexto, el samario-153 es una opción razonable.

Las guías de la OMS no realizan recomendación ni a favor ni en contra de su uso, debido a su alto costo y a que la evidencia muestra un alivio del dolor en 50-58% de los pacientes tratados y a que los estudios fueron realizados solamente en cáncer de próstata⁵⁹. Debe controlarse la toxicidad medular (leucopenia y trombocitopenia) y la función renal.

Métodos intervencionistas

El tratamiento quirúrgico de las MTS óseas suele reservarse para las lesiones con una fractura patológica completa o inminente, si el mismo es coherente con los objetivos del plan de atención. La cirugía también puede ser necesaria para las MTS vertebrales que causan inestabilidad mecánica, CME o desarrollo de déficit nerviosos. Acorde a las guías ESMO, la cirugía debe ser considerada en pacientes

con CME tumoral, particularmente aquellos con inestabilidad espinal, histología primaria desconocida, recurrencia después de la RT, o un sitio solitario de compresión.

Huesos no vertebrales

Según la patología y el pronóstico del paciente, las intervenciones van desde medidas conservadoras a la estabilización de la fractura con fijación interna o artroplastia. En una revisión sistemática de 45 estudios que abordan la función del tratamiento quirúrgico de las MTS óseas que involucran el húmero, el fémur y la pelvis / acetábulo (47 % de los casos con una fractura patológica), la cirugía se asoció con un alivio significativo del dolor en el 91 al 93 % de los casos y la función se mantuvo o mejoró en 89 a 94 %. Las tasas de complicaciones perioperatorias y mortalidad fueron del 17 y el 4 %, respectivamente⁶⁶.

En la literatura anglosajona se denomina **fractura inminente** a aquella situación en la que puede producirse una fractura con una carga fisiológica, por ejemplo, caminando, en ausencia de traumatismo o aumento de fuerza mecánica sobre el hueso. La intensidad del dolor y el aspecto radiológico de la metástasis son las variables que, en determinadas circunstancias, sugieren que la fractura puede producirse de forma inmediata o a corto plazo, durante las actividades de la vida diaria. Otras formas de llamarla son amenaza de fractura o metástasis con alto riesgo de fractura⁶⁷.

Existe un acuerdo generalizado en que este tipo de lesiones deben tratarse mediante una estabilización quirúrgica profiláctica antes de que se produzca definitivamente la fractura, lo que condicionaría aumento del dolor, de la limitación funcional, cirugía probablemente en peores condiciones generales y con más complicaciones técnicas. Sin embargo, no hay tanta unanimidad a la hora de establecer qué metástasis reúnen los requisitos para ser catalogadas en el grupo de fracturas inminentes.

Mirels propone un sistema de valoración para calcular las posibilidades de fractura en metástasis, basado en el estudio de cuatro variables (sitio de la lesión, el tipo de lesión, el tamaño de la lesión y el nivel de dolor). Obtiene para cada caso una puntuación global que relaciona con la posibilidad de sufrir una fractura.

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Sitio	Miembro superior.	Miembro inferior.	Región trocantérea.
Dolor	Leve.	Moderado.	Mecánico.
Tipo de lesión	Osteoblástica.	Mixta.	Osteolítica.
Tamaño	< 1/3 del diámetro.	Entre 1/3 y 2/3 del diámetro.	> de 2/3 del diámetro.

Se recomienda la fijación profiláctica para una puntuación de 9 o más, con consideración de la fijación profiláctica para una puntuación de 8. Las lesiones con una puntuación de 7 o menos pueden tratarse con RT y tratamiento del dolor⁶⁸.

Si hay una **fractura patológica de un hueso largo**, a menudo se trata mejor con fijación e instrumentación internas.

Rara vez se requieren operaciones para las **fracturas patológicas completas o inminentes de la pelvis** que no sean las que involucran el acetábulo.

Huesos vertebrales

Se recomienda consulta quirúrgica para pacientes con MTS vertebrales con CME o fracturas que causan inestabilidad asociada.

Se entiende por **estabilidad de la columna** a la retención del alineamiento espinal normal bajo condiciones fisiológicas de carga, tales como estar parado, caminar, inclinarse o levantarse. La inestabilidad permite la subluxación de la vértebra (espondilolistesis), lo cual estrecha el canal espinal. La inestabilidad con riesgo de daño medular generalmente requiere fijación quirúrgica. La inestabilidad debido a infiltración tumoral se detecta por imágenes y por dolor con los movimientos (dolor mecánico) o deformidad espinal⁶⁹. En esta situación la RT sola no es efectiva. Como guía para determinar si la cirugía es apropiada para corregir la inestabilidad, se desarrolló una **clasificación llamada SINS (Spinal Instability Neoplastic Score)** que se basa en la localización del tumor, la presencia o ausencia de dolor mecánico, lesiones líticas o blásticas, y la presencia o ausencia de deformidad espinal en imágenes, colapso óseo, o infiltración de elementos posterolaterales de la columna.

Tabla SINS (Spinal Instability Neoplastic Score). Datos adaptados de Fisher y col⁷⁰

Componente	Puntaje
Localización	
Unión (O – C2) (C7-T2) (T11-L1) (L5-S1)	3
Columna móvil (C3-C6) (L2-L4)	2
Columna semirrígida (T3-T10)	1
Columna rígida (S2 – S5)	0
Dolor mecánico	
Si	3
No	2
Lesión sin dolor	1
Tipo de lesión	
Lítica	2
Mixta	1
Blástica	0
Alineamiento radiológico columna	
Subluxación	4
Deformidad (cifosis, escoliosis)	2
Normal	0
Colapso cuerpo vertebral	
> 50%	3
< 50%	2
> 50% compromiso cuerpo sin colapso	1
Ninguno de los anteriores	0
Compromiso postero lateral	
Bilateral	3
Unilateral	1
Ninguno de los anteriores	0
<p>El puntaje mínimo es 0 y el máximo es 18. Entre 0-6: estabilidad. Entre 7-12: inestabilidad indeterminada (inminente). Entre 13-18: inestabilidad. Puntajes mayores de 7 se recomienda consulta quirúrgica.</p>	

Se recomienda la consulta con un cirujano experto en cirugía de columna (cirujano ortopédico de columna o neurocirujano) para pacientes con puntuaciones SINS superiores a 7⁷¹⁻⁷².

Los pacientes en los que no se espera una sobrevida mayor de la esperada para la recuperación posoperatoria (2 a 3 meses) son tratados solo con RT paliativa.

Dada la complejidad de las decisiones de tratamiento, generalmente es necesaria una evaluación multidisciplinaria para determinar el abordaje óptimo para los pacientes con MTS espinales.

Vertebroplastia y cifoplastia

La vertebroplastia o cifoplastia deben ser consideradas en pacientes con MTS vertebrales osteolíticas sintomáticas que causan fracturas por compresión vertebral, sin evidencia de enfermedad epidural tumoral, retropulsión de fragmentos óseos hacia la médula espinal o inestabilidad espinal, tanto como en pacientes con dolor mecánico resistente a la analgesia o colapso del cuerpo vertebral⁷³.

La vertebroplastia es una técnica que se basa en la inyección percutánea de polimetilmetacrilato y cemento óseo dentro del cuerpo vertebral para estabilizar la columna y aliviar el dolor en pacientes con fracturas con compresión. La cifoplastia consiste en la colocación de un balón inflable en el cuerpo vertebral y la inyección de cemento óseo. Ambos procedimientos pueden ser realizados bajo anestesia local o general y son efectivos y seguros en reducir el dolor y mejorar la movilidad⁷⁴.

Analgesia intratecal

Para pacientes que requieren altas dosis de opioides con EAs sistémicos inaceptables, la vía intratecal puede ser una alternativa. Los analgésicos intratecales utilizados son el sulfato de morfina, la hidromorfona y la bupivacaina⁷⁵.

Ablación local

Consiste en la colocación de una aguja o una sonda directamente en el tumor y utiliza calor, frío o un agente químico para tratarlo. La ablación por radiofrecuencia utiliza una aguja que transporta corriente eléctrica. Puede ser guiada bajo TC y requiere de anestesia general. La crioablación utiliza una sonda que transmite frío que congela la lesión metastásica. Otros métodos utilizan alcohol o calor (termoterapia intersticial inducida por láser). Luego de ablacionar el tejido tumoral, el espacio que queda puede ser rellenado con cemento óseo. Para los pacientes que tienen dolor persistente o recurrente atribuido a uno o algunos sitios esqueléticos con enfermedad de pequeño volumen después de la RT paliativa y que no son candidatos para cirugía o re-irradiación con técnicas estereotácticas, la ablación térmica local es una opción terapéutica. No hay ensayos aleatorizados que comparen estos procedimientos, y la elección de la técnica de ablación debe tener en cuenta la disponibilidad, la preferencia del paciente y la experiencia local, así como la participación del equipo multidisciplinario. Los pacientes deben tener al menos niveles moderados de dolor, dolor atribuible a un número limitado de metástasis que sean visibles en las imágenes y lesiones alejadas (o separadas) de las estructuras críticas normales. Las contraindicaciones absolutas para la ablación térmica incluyen diátesis hemorrágicas incorregibles, incapacidad del paciente para tolerar el nivel de anestesia requerido para realizar el procedimiento e inaccesibilidad de la lesión desde un abordaje percutáneo. Las

contraindicaciones relativas incluyen MTS óseas generalizadas, la presencia de una infección activa o la ubicación del tumor adyacente a una estructura vital crítica.

Recomendaciones para el tratamiento con RT e intervencionista⁵⁶

- La RT externa sigue siendo el tratamiento de elección para dolor óseo moderado a severo por MTS óseas [I, A].
- Una fracción única de 8 Gy es recomendada para MTS óseas dolorosas no complicadas. [I, A].
- Se recomienda tratamiento preventivo antiemético y dexametasona ya que minimizan las náuseas/vómitos y la exacerbación del dolor al iniciar la RT [II, B].
- La RT postoperatoria debería seguir a la fijación ortopédica de un hueso largo o descompresión y/o estabilización espinal [III, B].
- Las lesiones estructurales de un hueso largo deberían ser evaluadas por un cirujano ortopédico [IV, A].
- La cirugía preventiva de fracturas inminentes se prefiere a la cirugía para fijación después de una fractura [III, B].

Para concluir, la siguiente tabla resume las opciones terapéuticas para dolor por MTS óseas sugeridas por la **European Society for Medical Oncology (ESMO)** y la **OMS (organización Mundial de la Salud)**⁷⁶.

	MTS óseas no complicada	MTS óseas complicadas	Eventos óseos
Drogas analgésicas	+	+	+
Denosumab (según ESMO alternativa a bifosfonatos (BF))	+ (ESMO) +/- (OMS)		+
BF (ESMO: cuando el dolor no es localizado y la RT no es accesible fácilmente)	+		+
Corticoides (dexametasona)	+/- (decisión clínica individualizada)	+ (8 a 16 mg/día)	
Antiepilépticos	TRC ausencia de efectividad de pregabalina y gabapentina		
Radioterapia			
8 Gy EBRT	+	+	
SBRT	+		
8 Gy HFRT		+ (debería considerarse esquema de elección)	
Radium 223 estroncio, samarium, rhenium	Dolor óseo difuso pobremente controlado con RT (ESMO) +/- (OMS)		Dolor óseo difuso pobremente controlado con RT (ESMO) +/- (OMS)
Cirugía	Considerar vertebroplastia/cifoplastia en MTS vertebrales sin evidencia de CME	Indicada en casos seleccionados (inestabilidad, recurrencia posterior a RT, compresión en sitio solitario)	+
Radiofrecuencia, crioablación	Ser considerada		

EBRT: RT externa, SBRT: RT corporal estereotáctica, HFRT: RT hipofraccionada.

+: recomendada +/-: expertos no han sugerido recomendación ni a favor ni en contra.

Niveles de evidencia y grados de recomendación (adaptado de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos de América Sistema de Calificación Servicio de Salud Pública)⁷⁷

Niveles de evidencia	
I	Evidencia de por lo menos un TCR amplio, de buena calidad metodológica (bajo potencial de error) o meta-análisis de TR bien conducidos sin heterogeneidad.
II	Pequeños o amplios TR con sospecha de error (baja calidad metodológica) o meta-análisis de tales estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios de cohorte prospectivos.
IV	Estudios de cohorte retrospectivos o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos, opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Evidencia fuerte de eficacia con beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Insuficiente evidencia de eficacia o beneficio que no supera el riesgo de las desventajas (reacciones adversas, costo, etc), opcional.
D	Evidencia moderada contra eficacia o por resultado adverso, generalmente no recomendado.
E	Evidencia fuerte contra eficacia o resultado adverso, no recomendado.

Bibliografía del capítulo

- 1 - Mercadante, S. *Malignant bone pain: Pathophysiology and treatment. Pain* 1997;69:1–18.
- 2 - Davila D, Antoniou A, Chaudhry M.A. *Evaluation of Osseous Metastasis in Bone Scintigraphy. Semin. Nucl. Med.* 2015;45:3–15.
- 3 - Li, B.T, Wong M, Pavlakis N. *Treatment and prevention of bone metastases from breast cancer: A comprehensive review of evidence for clinical practice. J. Clin. Med.* 2014;3:1–24.
- 4 - Greenberg A.J, Rajkumar S.V, Themeau T.M. *Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. Leukemia* 2014;28:398–403.
- 5 - Smith, H.S. *Painful bone metastases. Ann. Pall. Med.* 2012;1:14–315.
- 6 - Pae FM, Serafini A.N. *Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. Semin. Nucl. Med.* 2010;40:89–104.
- 7 - Coleman, R.E. *Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat. Rev.* 2001; 27:165–176.
- 8 - Mantyh, P. *Bone cancer pain: Causes, consequences, and therapeutic opportunities. Pain* 2013;154:54–62.
- 9 - Figura N, Smith, J, Yu, H. *Mechanisms of, and Adjuvants for, Bone Pain. Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2018;32, 447–458.
- 10 - Park S.H, Eber M.R, Widner, D.B. *Role of the Bone Microenvironment in the Development of Painful Complications of Skeletal Metastases. Cancers* 2018; 10:141.
- 11 - Yoneda T, Hiasa, M, Nagata Y. *Acidic microenvironment and bone pain in cancer-colonized bone. BoneKEy Rep* 2015;4:690.
- 12 - Bloom A.P, Jimenez-Andrade J.M, Taylor, R.N. *Breast cancer–induced bone remodeling, skeletal pain and sprouting of sensory nerve fibers. J. Pain* 2011;12:698–711
- 13 - Lozano-Ondoua A.N, Symons-Liguori A.M, Vanderah T.W. *Mechanisms of cancer-induced bone pain. Neurosci. Lett.* 2013; 17:52–59
- 14 - Jimenez-Andrade J.M, Bloom A.P, Stake J.I. *Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer–induced bone pain. J. Neurosci.* 2010; 30:14649–14656
- 15 - Delaney A, Fleetwood–Walker S.M, Colvin L. *Translational medicine: Cancer pain mechanisms and management. Br. J. Anaesth.* 2008;101:87–94.
- 16 - Middlemiss T, Laird B, Fallon M.T. *Mechanisms of cancer–induced bone pain. Clin. Oncol.* 2011; 23:387–392.
- 17 - Coleman RE. *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res* 2006; 12: 6243s–6249s.

- 18 - Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10:39-43.
- 19 - Alexander E. Ropper AE, Ropper AH. Acute Spinal Cord Compression. *N Engl J Med* 2017; 376:1358-69.
- 20 - Rades D, Fehlaue F, Schulte R. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006; 24:3388-93.
- 21 - Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019; 20: e302-e312.
- 22 - Kato K, Aoki J, Endo K. Utility of FDG-PET in differential diagnosis of benign and malignant fractures in acute to subacute phase. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 41-46.
- 23 - Choong P. Tratamiento del paciente con metástasis óseas por carcinoma de origen desconocido. En: Menéndez LR Editor. *Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología: tumores osteomusculares*. Barcelona, Medicina STM Editores, 2003: 343-350
- 24 - Broski SM, Young JR, Kendi AT. Skeletal Metastasis Evaluation: Value and Impact of PET/Computed Tomography on Diagnosis, Management and Prognosis. *PET Clin* 2019;14: 103-120
- 25 - Tarumi Yoko. Bone cancer pain and skeletal complications. En Bruera E., Higginson I., von Gunten C. F., Morita T. (2015) *Textbook of palliative medicine and supportive care* (pp. 496). Second edition. Boca Raton, London, New York: CRC Press.
- 26 - Kane CM, Hoskin P, Bennett MI. Cancer induced bone pain. *BMJ* 2015;350:h315.
- 27 - Urch, C. The pathophysiology of cancer-induced bone pain: Current understanding. *Palliat. Med.* 2004;18:267–274.
- 28 - Derry S, Wiffen PJ, Moore R. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD012638.
- 29 - Fallon M, Giusti R, Aielli P. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018; 29 (4): 166-191.
- 30 - Levy M. Pharmacological treatment of cancer pain. *N. England J. Med* 1996;335:1124-32.
- 31 - Portenoy R, Krotova E, Lussier D. Adjuvant analgesic drugs. En Bruera E., Higginson I., von Gunten C. F., Morita T. (2015) *Textbook of palliative medicine and supportive care* (pp. 496). Second edition. Boca Raton, London, New York: CRC Press.
- 32 - Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer: a prospective analysis of current practice. *Postgrad Med J* 1983;59: 702-6.
- 33 - Stiefel FC, Breitbart WS, Holand JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest* 1989;7:479-91.

- 34 - Vincent FM. *The neuropsychiatric complications of corticosteroid therapy. Compr Ther* 1995;21: 524-8.
- 35 - Dropcho EJ, Twycross RG, Trueman T. *Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. Postgrad Med J* 1983;59:702-6.
- 36 - Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL. *Initial bolus of conventional versus high dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. Neurology* 1989;39:1255-7.
- 37 - de Groot AF, Appelman-Dijkstra NM, van der Burg SH. *The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors - A systematic review. Cancer Treat Rev* 2018; 62: 18-28.
- 38 - Mantyh, P.W. *Bone cancer: From mechanism to therapy. Curr. Opin. Support Palliat. Care* 2014;8: 83–90.
- 39 - Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C. *Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative cares guidelines Project. Palliative Medicine* 2017; 31(1):5-25.
- 40 - Wong RK, Wiffen PJ. *Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst. Rev* 2002;2002(2):CD002068.
- 41 - Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE. *Papel de los agentes modificadores de los huesos en el cáncer de mama metastásico: actualización de las directrices de Ontario de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica y Atención del Cáncer. J Clin Oncol* 2017;35:3978.
- 42 - Van Poznak C, Somerfield M, Barlow W, J. *Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. J Clin Oncol* 2017;35:3978-3986.
- 43 - D'Oronzo S, Coleman R, Brown J. *Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. J Bone Oncol* 2019;15:004.
- 44 - Rosen LS, Gordon D, Kaminski M. *Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer* 2003; 98: 1735-1744.
- 45 - Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J. *Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol* 2014;15:114-122.
- 46 - von Moos R, Costa L, Gonzalez-Suarez E. *Management of bone health in solid tumours: From bisphosphonates to a monoclonal antibody. Cancer Treat Rev* 2019; 76: 57- 67.
- 47 - Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J et al. *Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003188.

48 - Raje N, Terpos E, Willenbacher W. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:370-381.

49 - Disposición 8644. A.N.M.A.T (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas). Diciembre 2011.

50 - Disposición. A.N.M.A.T (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas). DI-2019-7815-APN-ANMAT#MSYDS. Septiembre 2019.

51 - <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page>.

52 - Yang M and Yu X. Management of bone metastasis with intravenous bisphosphonates in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of dosing frequency. *Support Care Cancer* 2020; 28(6):2533-2540.

53 - Stopeck AT, Lipton A, Body. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132-5139.

54 - Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018; 69:177-187.

55 - Saad F, Brown JE, Van Poznak C. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23:1341-1347.

56 - Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocr Rev* 2019; 40: 333-368.

57 - Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative cares guidelines Project. *Palliative Medicine* 2017; 31 (1):5-25.

58 - Coleman R, Hadji P, Body JJ. Bone health in cancer: ESMO clinical Practice guidelines. *Annals of Oncology* 2020;31(12):1650-1663.

59 - Chow E, Zeng L, Salvo N. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112-24.

60 - Rich SE, Chow R, Raman S. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018; 126: 547-557.

61 - WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018; ISBN 978-92-4-155039-0.

62 - Fallon M, Giusti R, Aielli, F. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol* 2018;29,166–191.

- 63 - Lutz S, Balboni T, Jones J. Radioterapia paliativa para metástasis óseas: actualización de una guía basada en evidencia de ASTRO. *Pract Radiat Oncol* 2017;7: 4.
- 64 - Roque I, Figuls M, Martínez-Zapata M. Withdrawn: Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;3:CD003347.
- 65 - Parker C, Lewington V, Shore N. Targeted Alpha Therapy, an Emerging Class of Cancer Agents: A Review. *JAMA Oncol* 2018; 4:1765-1772.
- 66 - Wood TJ, Racano A, Yeung H. Manejo quirúrgico de las metástasis óseas: calidad de la evidencia y revisión sistemática. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 4081.
- 67 - Garbayo A.J, Villafranca E, Blas A. Enfermedad metastásica ósea: Diagnóstico y tratamiento. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2004;27(3):137-153.
- 68 - Mirels H. Enfermedad metastásica en huesos largos. Un sistema de puntuación propuesto para el diagnóstico de fracturas patológicas inminentes. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 256.
- 69 - Ropper A.E, Ropper A.H. Acute Spinal Cord Compression. *N Engl J Med* 2017; 376:1358-69.
- 70 - Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 2010;35: E1221-E1229.
- 71 - Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC. Un nuevo sistema de clasificación para la inestabilidad espinal en la del Grupo de Estudio de Oncología de la Columna Vertebral. enfermedad neoplásica: un enfoque basado en la evidencia y el consenso de expertos *Spine* 2010; 35: E1221.
- 72 - Fourney DR, Frangou EM, Ryken TC. Puntaje neoplásico de inestabilidad espinal: un análisis de confiabilidad y validez del grupo de estudio de oncología de columna. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3072.
- 73 - National Institute for Care and Health Excellence. Percutaneous Vertebroplasty. NICE Interventional Procedure Guidance [IPG12]. 2008. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg12> (accessed on 20 November 2019).
- 74 - Hameed A, Brady J, Dowling P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis* 2014; 7:33–42.
- 75 - Smith HS. Painful boney metastases. *Ann Palliat Med* 2012; 1(1):14–31.
- 76 - Zajackowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W. (2019) Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20 (23):6047.
- 77 - Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139–144.

Capítulo 5

Dolor visceral por cáncer

DOLOR VISCERAL POR CÁNCER

El Dolor Visceral (DV) es aquel que resulta de la infiltración, compresión, distensión o tracción de vísceras huecas y / o cápsulas de vísceras sólidas a nivel torácico, abdominal y pelviano secundario al tumor primario o a sus metástasis¹.

Su prevalencia es del 28% en pacientes con cáncer, más frecuentemente en mujeres y están involucradas principalmente estructuras abdominales y pelvianas. Genera un gran discomfort con un impacto negativo en la calidad de vida repercutiendo directamente en una demanda significativamente mayor de recursos sanitarios².

Es difícil establecer una causa específica, tiene tendencia a cronificarse y la intensidad dolorosa suele estar asociada al aumento del volumen tumoral y a la progresión de la enfermedad¹⁻³.

Si bien se objetivan semejanzas y divergencias en relación al dolor somático, en este grupo de pacientes el DV podría ser considerado el paradigma del dolor mixto por lo que es frecuente su asociación con dolores de tipo somático y neuropático.

Fisiopatología⁴⁻⁵⁻⁶

Los mecanismos fisiopatológicos aún están parcialmente definidos basándose estos en modelos de investigación.

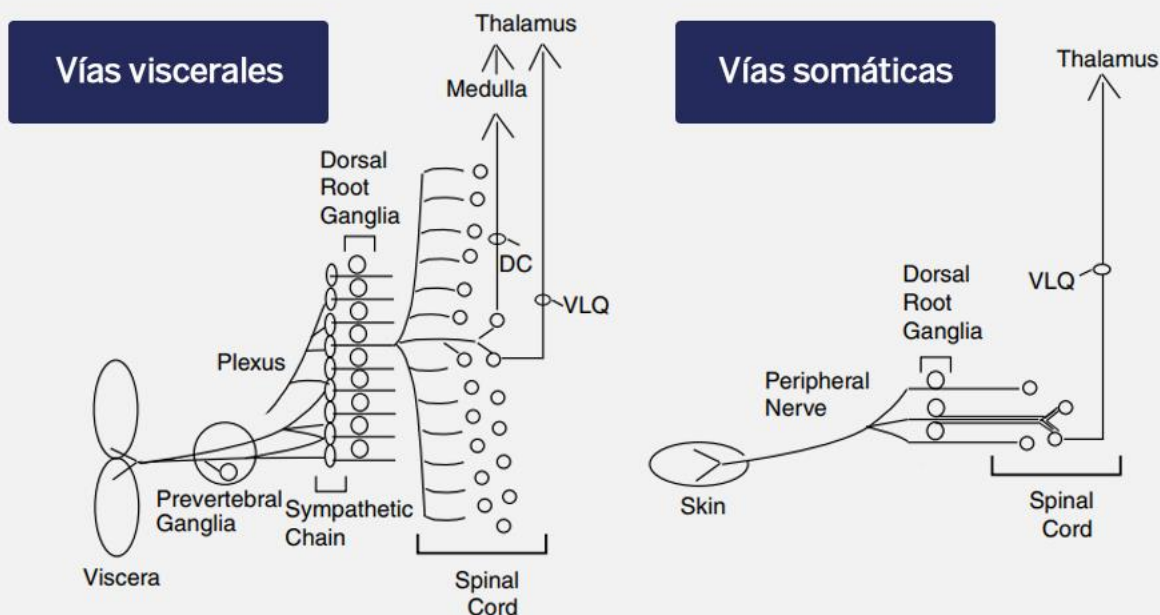
No se han identificado aún vías sensoriales específicas para el DV y hay baja proporción de vías aferentes primarias viscerales en comparación con las vías de origen somático.

El estímulo nociceptivo mecánico (inflamación, distensión, tracción o infiltración) (DV agudo) es captado por los **receptores sensitivos periféricos de alto umbral** (mecánicos). Cuando el estímulo es intenso y prolongado (ej. hipoxia, cambios de PH locales y mediadores de la inflamación) se activan los **receptores sensoriales de bajo umbral** y los **receptores silentes**.

A diferencia de las vías nociceptivas somáticas que se caracterizan por ser más organizadas, las vías sensitivas viscerales no son tan estructuradas. La información viaja por vías aferentes simpáticas y parasimpáticas con múltiples ramificaciones periféricas en distintos segmentos medulares implicando a varios dermatomas (**difícil localización, irradiación**).

Se establece entonces un gran solapamiento de nociceptores somáticos y viscerales con gran convergencia de las aferencias con neuronas de segundo orden en el ganglio dorsal prevertebral que reciben a su vez información de otras vísceras y estructuras somáticas (**dolor referido y viscerosomático**). Desde allí ascienden por vías aferentes polimodales del asta dorsal de la médula. Continúan por las vías Espinotalámicas y Talámicas hasta la Corteza Somatosensorial. Se cree que esta área es distinta para el dolor somático y para el dolor visceral. La Corteza Somatosensorial Secundaria y su representación en áreas límbicas y paralímbicas, serían las responsables de la respuesta clínica dolorosa y explicaría el dolor mal localizado y el componente emocional y cognitivo del dolor.

La expresión del síntoma es la única parte medible de esta compleja vía, por ello esta manifestación será el blanco de nuestra estrategia terapéutica.



Chronic abdominal and visceral pain: theory and practice / edited by Pankaj Jay Pasricha, William D. Willis, G.F. Gebhart. New York: Informa Healthcare, c2007.

Características clínicas³⁻⁷

- Puede no ser evocado por todas las vísceras. Las vísceras sólidas como el pulmón, hígado o riñón están inervadas por receptores que no evocan percepción consciente del dolor.
- No siempre se lo relaciona con una injuria de la víscera. Por ej: la quemadura o el corte de una víscera no causa dolor), la distensión o la isquemia sí. (La distensión de la vejiga duele sin objetivar una injuria).
- Evolución en etapas. En estadios iniciales puede ser insidioso y difícil de identificar. Tiende a cronificarse.
- Difuso, mal localizado. Suele describirse como: cólico, urente, opresivo, compresivo, pulsátil y/o terebrante.
- Localizado en la línea media. (Independientemente del órgano afectado y sobre todo en estadios iniciales).
- Dolor referido a estructuras somáticas. Dificulta el diagnóstico ya que puede tener características tanto de dolor somático como neuropático.
- Suele asociarse a hiperalgesia.
- Pueden coexistir con síntomas autonómicos (náuseas, vómitos, sudoración, palidez, diarrea, cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca).
- Son frecuentes las manifestaciones emocionales (ansiedad, angustia, temor).
- Estas características nos ayudan a orientar los mecanismos específicos intervinientes, definen la complejidad y nos sitúan ante el riesgo potencial subyacente: la disociación entre la intensidad del dolor y la magnitud real de la injuria con el riesgo de su sobreestimación o minimización. minimizarlo.

Síndromes Dolorosos Viscerales (SDV)⁸

Reconocer los SDV es importante para comprender lo que sucede y así poder ajustar el tratamiento. Los mecanismos de estimulación involucrados en el DV son: tracción, torsión de serosas y mucosas, espasmo de conductos, distensión capsular, infiltración local, efecto ocupante de masa y compresión, obstrucción o inflamación intraluminal. Frecuentemente mixtos (viscerales + somáticos + neuropáticos).

Síndromes viscerales en pacientes oncológicos:

- Sd. masa intravisceral, intraperitoneal, abdominal o pélvica.
- Sd. retroperitoneal de la línea media.
- Obstrucción intestinal maligna- carcinomatosis peritoneal – infiltración mesentérica.
- Sd. de distensión cápsula hepática.
- Distensión o tracción vesicular.
- Obstrucción o inflamación de tractos biliares, pancreáticos.
- Sd pélvico maligno y dolor perineal.
- Obstrucción ureteral.
- Distensión vesical.

Síndromes viscerales secundarios a la evolución y tratamientos oncoespecíficos:

- Complicaciones del tumor: hemorragia – abscesos - perforación.
- Hiperalgnesia: infiltración de órganos reproductores femeninos y urinarios.
- Sd. de dolor neuropático- plexopatía por infiltración: Ca páncreas 80%.
- Cistitis, enteritis, rectitis post Radioterapia.
- Tenesmo rectal post Cirugías o Radioterapia.

Síndrome de dolor visceral crónico:

- Pos RT: proctitis, dolor pélvico crónico inducido (próstata, carcinomas cervicales y endometrio).
- Postquirúrgico por bridas: anexo-histerectomía, nefrectomía.
- Sd. Funcionales Intestinales (comorbilidad).

Evaluación personalizada⁹

Para poder realizar un manejo competente del dolor es indispensable una exhaustiva y adecuada evaluación centrada en las necesidades del paciente con una visión multidimensional.

- 1- Objetivar la intensidad del dolor.
- 2- Evaluar las características del dolor e identificar el mecanismo / síndrome involucrado.
- 3- Realizar una evaluación multidimensional
 - Enfermedad: conocer el momento evolutivo, evaluar progresión y/o complicación metastásica y posibles efectos adversos de los tratamientos oncoespecíficos.
 - Evaluar aspectos psico-emocionales, socioculturales y espirituales.
 - Evaluación capacidad funcional, estado cognitivo y conductas de compensación química (explorar mecanismos de afrontamiento ante situaciones estresantes).
- 4- Elaborar estrategia de tratamiento personalizada y multidimensional.
- 5- Planificar seguimiento regular.

Tratamiento¹⁰

En el DV oncológico podemos considerar algunos aspectos particulares al momento de pensar una estrategia terapéutica:

- 1- Aliviar el síntoma sin enmascarar un diagnóstico de mayor riesgo para el paciente.
- 2- Identificar el mecanismo y la posibilidad de revertirlo.
- 3- Evaluar la condición clínica y pronóstica en conjunto con las necesidades individuales del paciente y los tratamientos previos para determinar el tipo de intervención.
- 4- Ajustar las estrategias al órgano involucrado (síndrome visceral relacionado con la enfermedad, con los tratamientos oncoespecíficos o con comorbilidades previas del paciente).
- 5- Contemplar el componente psicosocial y espiritual teniendo siempre en cuenta medidas multimodales.

No se recomiendan estrategias escalonadas de tratamiento ya que el retraso en el adecuado control de la analgesia produce sobre estimulación nociceptiva aferente aumentando la hiperalgesia, el área de irradiación y el dolor referido.

Se debe tener especial cuidado con los efectos adversos de fármacos que puedan aumentar el síntoma como los proquinéticos y laxantes de contacto en el caso de dolores de tipo cólico.

Farmacológico²⁻¹¹

Debido a la complejidad de la neurofisiología del DV es de suponer que se requerirá más de un agente o estrategia terapéutica para abordar el dolor.

Opioides:¹²

Son el pilar del tratamiento farmacológico. No hay evidencia demostrada de superioridad entre los distintos opioides.

La metadona por su efecto antagonista NMDA podría ser una alternativa ante la presencia de DV + hiperalgesia.

Teniendo en cuenta las características del dolor y los mecanismos involucrados podemos asociar adyuvantes al tratamiento con opioides.

Adyuvantes No Selectivos:¹³⁻¹⁴⁻¹⁵

- **AINES:** Actúan sobre el componente inflamatorio. No son específicos para el DV. No hay preferencias de unos sobre otros. Siempre considerar tratamientos breves con dosis bajas teniendo en cuenta los efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales.
- **Paracetamol:** aumenta neurotransmisión de serotonina en el tronco cerebral e inhibe al receptor propioceptivo 5-HT₃.
La combinación con AINES ha demostrado ser superior como analgésica que Paracetamol solo.
- **Antidepresivos:** Disminuyen la evolución a la cronicidad. Son especialmente útiles en pacientes con síndromes funcionales previos. Valorar su efecto ansiolítico.

Amitriptilina dosis bajas 25-50 mg/d

Duloxetina 60 mg/d

Venlafaxina 37,5 mg/d.

- **Anticonvulsivantes:** podrían disminuir la hiperalgesia, las respuestas viscerosomáticas (canales de Ca) y las autonómicas. Tienen acción a nivel de las vías aferentes y cortico-subcortical. Los ensayos son aún experimentales con escasa evidencia clínica tanto para Pregabalina como para los Gabapentinoides.

Adyuvantes Selectivos:

- **Hioscina y octeotride (Oclusión Intestinal (OI)):** antisecretor, anticolinérgico, acción en la hiperalgesia. El Octreotide disminuye las secreciones intestinales y la contracción del músculo liso, pero aún no puede establecerse su rol antinociceptivo.
Hioscina dosis máxima 120 mg/d.
Octeotride 0,1 a 0,2 mcg cada 8 hs SC.
- **Ondansetrón:** antisecretor por ser inhibidor serotoninérgico.
Dosis 8 mg cada 8-12 hs. Precaución con constipación como efecto adverso.

Adyuvantes multipropósito:¹⁶

- **Corticoide:** Además de su efecto inhibidor de mediadores inflamatorios, tiene efecto neuromodulador en SNC y SNP a través del GABA y NMDA.
La dexametasona es de preferencia por su menor efecto mineralocorticoide aunque podrían utilizarse la betametasona, prednisona y la prednisolona.
Dosis sugerida de dexametasona para OI o síndromes con distensión como mecanismo nociceptivo estimulador.
Dosis sugeridas 8-16 mg /d por períodos cortos (3-4 días).

Otros:¹⁶

- **Probióticos:** Mejorarían la exposición de receptores opioides a nivel intestinal.

Tratamientos intervencionistas¹⁷⁻¹⁸

Evaluar previamente la condición pronóstica y el estado funcional.

- Solo el 3-5% de los pacientes serán candidatos..
- Requiere de equipos especializados.
- No deben ser considerados como primera opción.

Bloqueo Neurales:

Tienen un rol diagnóstico y terapéutico. Pueden ser temporarios (Bloqueos anestésicos) o permanentes (Neurolisis de nervios periféricos).

Los **Bloqueos Neurales** estarían indicados cuando el dolor no pudo ser adecuadamente controlado con un abordaje interdisciplinario y multimodal y cuando la expectativa de vida es limitada (los beneficios en el control del dolor se sostuvieron por no más de 4 semanas). El **Bloqueo Anestésico** positivo previo a la Neurolisis tiene valor pronóstico para la analgesia.

La mayor evidencia la otorga el **Bloqueo Neurolítico del Plexo Celíaco** en el cáncer de páncreas (indicación IIB: Recomendación débil, evidencia de moderada calidad. Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga. Estudios de Cohorte con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos).

La técnica es menos invasiva. No es bueno el nivel de evidencia para disminuir el consumo de opioides. La indicación debe ser siempre individualizada en pacientes con dolor severo refractario. Sus efectos adversos son: diarrea, hipotensión ortostática, aumento transitorio del dolor, infecciones. Su efectividad es del 67% (no mejora repitiendo el procedimiento). Sostiene el efecto analgésico por 6 meses.

Los **Bloqueos de Ganglios Autonómicos** se podrían indicar en síndromes dolorosos localizados y refractarios. El Ganglio Hipogástrico superior en Sd. doloroso pelviano y Ganglio Impar en Sd. doloroso perineal.

Para el sistema simpático: el bloqueo es un adyuvante para disminuir la dosis de los analgésicos utilizados.

Otros abordajes no farmacológicos:

- Radioterapia / radioembolización: evaluación individualizada. Reducción del volumen tumoral.
- Quimioterapia / Ac. Monoclonales: en cáncer gástrico demostró disminución de la ascitis maligna aunque no analgesia directa.
- Ante mecanismos compresivos u obstructivos: ostomías para descarga, paracentesis evacuadora, Sonda nasogástrica (descompresión), Stents, catéteres.

Abordaje Multidimensional¹⁹

Conocer las influencias psicosociales y espirituales del dolor por cáncer es prioritario para un adecuado manejo del mismo. Debería ser a través de un abordaje multimodal centrado en las necesidades del paciente mediante un equipo multidisciplinario e interprofesional que planifique estrategias de cuidados, teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, la trayectoria de la misma, el estado funcional y las expectativas de cuidado del paciente y su familia.

Conclusión

Debido a los múltiples mecanismos que caracterizan al DV se requerirá pensar en intervenciones sinérgicas, centradas en las necesidades del paciente.

Bibliografía del capítulo

- 1 - Mercadante, S., 2007. *Clinical approach to visceral cancer pain*. In: Pasricha, P., Willis, W., Gebhart, G. (Eds.), "Chronic Abdominal and Visceral Pain". Informa Healthcare, New York, pp. 301–310.
- 2 - Peláez, R., Fernández, S., & Aguilar, J. L.. (2011). *Pharmacological treatment of abdominal visceral chronic pain: A critical evidence review*. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18(6), 332-341.
- 3 - Cervero, F., & Laird, J. M. (1999). *Visceral pain*. *The Lancet*, 353(9170), 2145–2148.
- 4 - Sengupta J. *Visceral Pain: The Neurophysiological Mechanism*. *Handb Exp Pharmacol*. 2009 ; (194): 31–74.
- 5 - Reagan J et al. *Neurophysiology of Cancer Pain*. *Cancer Control* (2000) Vol 7(2) 111-119.
- 6 - *Biological basis of visceral pain: recent developments*. Al-Chaer et al. *Pain* 96 (2002) 221-225.
- 7 - Giamberardino M.A. 2005. *Pain Clinical UpDates*. *Visceral Pain*. *IASP Vol* (13) 6.
- 8 - Portenoy R, Lesage P. *Management of cancer pain*. *Lancet* 1999; 353:1695-1700
- 9 - Hui, Bruera. *A personalized Approach to Assessing and Managing Pain in Patients with Cancer*. *J Clin Oncol* 2014. 32: 1640-1646.
- 10 - Chang V et. al (2006) *Update in Cancer Pain Syndromes*. *Journal Palliative Medicine Vol*9(6) 1414.
- 11 - Ripamonti C, Bandieri E. *Pain Therapy*. *Critical Reviews in Oncol/Haemat*. 70 (2009) 145-159.
- 12 - Mercadante S. et al. *Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study*. *Clin.JPain*.(2010) Nov-Dec26(9) 794-7.
- 13 - Bradesi S, Herman J, Mayer EA. *Visceral analgesics: drugs with a great potential in functional disorders?*. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(6):697-703
- 14 - Ravnefjord A. et al. *Effects of pregabalin on visceral pain responses and colonic compliance in rats*. *Br J Pharmacol*. 2008 Oct;155(3):407-16.
- 15 - Ripamonti et al. *Management of cancer pain*. *Annals of Oncology* 23 (2012),7 139-154.
- 16 - Leppert W., Buss T. *The Role of Corticosteroids in the Treatment of Pain in Cancer Patients*. *Curr Pain Headache Rep* (2012) 16:307-313.
- 17 - Mercadante S, et al. *Sympathetic blocks for visceral cancer pain management: A systematic review and EAPC recommendations*. *Critical Reviews in Oncology/Haematol* (2015) jul 1-7.
- 18 - Dobosz Ł, Kaczor M, Stefaniak TJ. *Pain in pancreatic cancer: review of medical and surgical remedies*. *ANZ J Surg*. 2016 Oct;86(10):756-761.
- 19 - de la Cruz M, Reddy A, Bruera E. *A palliative care intervention for pain refractory to a percutaneous cordotomy*. *Palliat Support Care*. 2015 Apr;13(2):395-8.

PARTE II

Optimización del uso de opioides
en pacientes oncológicos.

Conclusión.

Anexos.

Sobre las autoras.

Autoras

CIMERMAN, Jacqueline

PEIRANO, Gabriela

REY, Victoria

TEDESCHI, Valeria

BERTOLINO, Mariela

Capítulo 6

Optimización del uso de opioides en pacientes oncológicos

OPTIMIZACIÓN DEL USO DE OPIOIDES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Introducción

Los opioides son los principales fármacos para el tratamiento del dolor agudo o crónico asociado a cáncer y tienen un rol en el manejo del dolor crónico no oncológico.

El régimen de prescripción debe tener medicación a intervalos regulares (dosis fija), y dosis a demanda (de rescate) para cubrir las exacerbaciones del dolor que se presenten a pesar del tratamiento de base.

La selección del opioide está influenciada por la intensidad del dolor, las características farmacocinéticas y las formulaciones existentes del fármaco, los antecedentes de efectos secundarios previos y la coexistencia de otras patologías. Algunos pacientes requerirán ensayos secuenciales de diferentes opioides antes de encontrar el opioide que muestra mejor efectividad y buena tolerancia.

Para un correcto uso de opioides, es necesario tener conocimientos apropiados sobre su farmacocinética, farmacodinamia, sus diferentes formulaciones, disponibilidad, costos. Es necesario además ser flexibles en el enfoque, para enfrentar las variaciones interindividuales que se presentan, adaptarse a las preferencias de cada paciente.

El dolor no controlado debe ser abordado con una cuidadosa evaluación multidimensional y en lo que respecta al tratamiento farmacológico realizando una titulación de opioides personalizada hasta alcanzar un adecuado balance analgesia/efectos adversos. No se puede decir que un opioide fuerte no es eficaz si no se ha aumentado la dosis hasta encontrar la analgesia o un efecto adverso limitante. Es necesaria una supervisión atenta y reevaluaciones frecuentes.

Evaluación previa a iniciar opioides

1. Determinar la etiología probable y el tipo de dolor.
2. Medir la intensidad del dolor y de otros síntomas asociados (escalas numéricas, análoga, etc.).
3. Realizar una evaluación multidimensional del dolor que integre:
 - Síndrome doloroso: ubicación, mecanismo de dolor.
 - Medicación: dosis, tolerancia, efectos secundarios o toxicidad, uso de opioides previos.
 - Coexistencia de otras patologías (insuficiencia renal, cardíaca, hepática, infecciones, alteraciones metabólicas, etc.).
 - Distrés psicológico, estrategias de afrontamiento previas.
 - Antecedentes de drogas o etilismo.
 - Trastornos cognitivos.
 - Conflictos espirituales.
 - Aspectos culturales, sociales y económicos: creencias sobre la medicación, funcionalidad del soporte familiar, problemas económicos, etc.

Identificar factores de mal pronóstico para el control del dolor ¹

1. Componente neuropático

2. Dolor incidental
3. Trastornos cognitivos
4. Distrés psicológico
5. Abuso de sustancias o alcohol.

Guías clínicas de manejo del dolor por cáncer con opioides

La Organización Mundial de la Salud, la Asociación Europea de Cuidados Paliativos, entre muchas organizaciones científicas, han publicado guías para la utilización de opioides. En la Tabla I se exponen algunas pautas generales.

Tabla I. Pautas generales de utilización de opioides

- Prescribir dosis fijas (evitar subtratamiento o sobredosificación), con intervalos regulares y vías de administración apropiados.
- Indicar dosis de rescate (prevención de dolor persistente y alivio del dolor paroxístico).
- Realizar una titulación individualizada y cuidadosa.
- Prevenir, anticipar y manejar los efectos secundarios de los opioides.
- Utilizar apropiada y cuidadosamente coanalgésicos y adyuvantes.
- Considerar tratamientos secuenciales de opioides en caso de balance inadecuado de analgesia/efectos adversos.

Para recordar y tener siempre en cuenta:

- Proveer a paciente y familia un teléfono de contacto u otro modo de localizarnos o consultar ante dudas, efectos no deseados etc.
- Pensar juntos a quien consultar según disponibilidad, cobertura médica, distancias de centro de atención, etc. en casos de urgencia por las noches y fines de semana.
- Dejar por escrito indicaciones con letra legible y clara, explicar lo que está escrito y comprobar que paciente y/o familia hayan comprendido lo que hemos explicado.
- Fijar claramente el seguimiento, que incluye: tratamiento de crisis, claridad en utilización de rescates y criterios para aumentar o disminuir dosis.
- Seleccionar de ser posible, presentaciones que el paciente prefiera: soluciones, jarabes, comprimidos. Considerar las presentaciones de liberación prolongada, principalmente cuando el dolor se encuentra controlado, teniendo en cuenta costos y disponibilidad.
- Comunicación adecuada a paciente y familia sobre mecanismos del dolor y razones del uso de morfina. Indagar temores acerca del uso de opioides, intentando aclarar mitos y realidades.
- Identificar médicos referentes para el paciente y su entorno: siempre es recomendable contactarlos y acordar tratamientos que vayamos a implementar.
- Advertir sobre posibles efectos indeseables que pudieran aparecer, principalmente los más frecuentes que además pueden prevenirse y/o autolimitarse: constipación, náuseas, vómitos y somnolencia. Esta explicación suele aminorar la incertidumbre, dar herramientas en caso de que se presenten y aumentar la adherencia al tratamiento.

En una primera consulta podemos optar por no atemorizar con detallar el resto de las reacciones adversas, pero siempre daremos pautas de alarma y llamado ante la aparición de cualquier efecto no

deseado o que les llame la atención. Cada entrevista ulterior será una nueva oportunidad para educar sobre el uso debido y correcto de opioides y efectos adversos. De hecho, en una segunda consulta realizaremos minuciosas preguntas para detectar toxicidad, de manera que será un buen momento para explicar por qué las realizamos.

Uso racional de opioides según categorización de pacientes

Bruera y colaboradores describen recomendaciones prácticas para el uso racional de opioides en el dolor por cáncer según tres categorías diferenciales de pacientes:

1. Pacientes sin opioide previo: Prescripción de opioides
2. Pacientes con tratamiento opioide previo (con tolerancia farmacológica a opioides): Retitulación de opioides
3. Pacientes con tratamiento opioide previo que presenta neurotoxicidad inducida por opioides o dolor de difícil manejo o refractario. Este subgrupo de pacientes suele requerir un abordaje integral más complejo, dosis más altas, adyuvantes y en determinadas situaciones realizar un cambio del opioide.

Categoría 1: Paciente sin opioide previo

Prescripción de opioides:

Evaluación inicial:

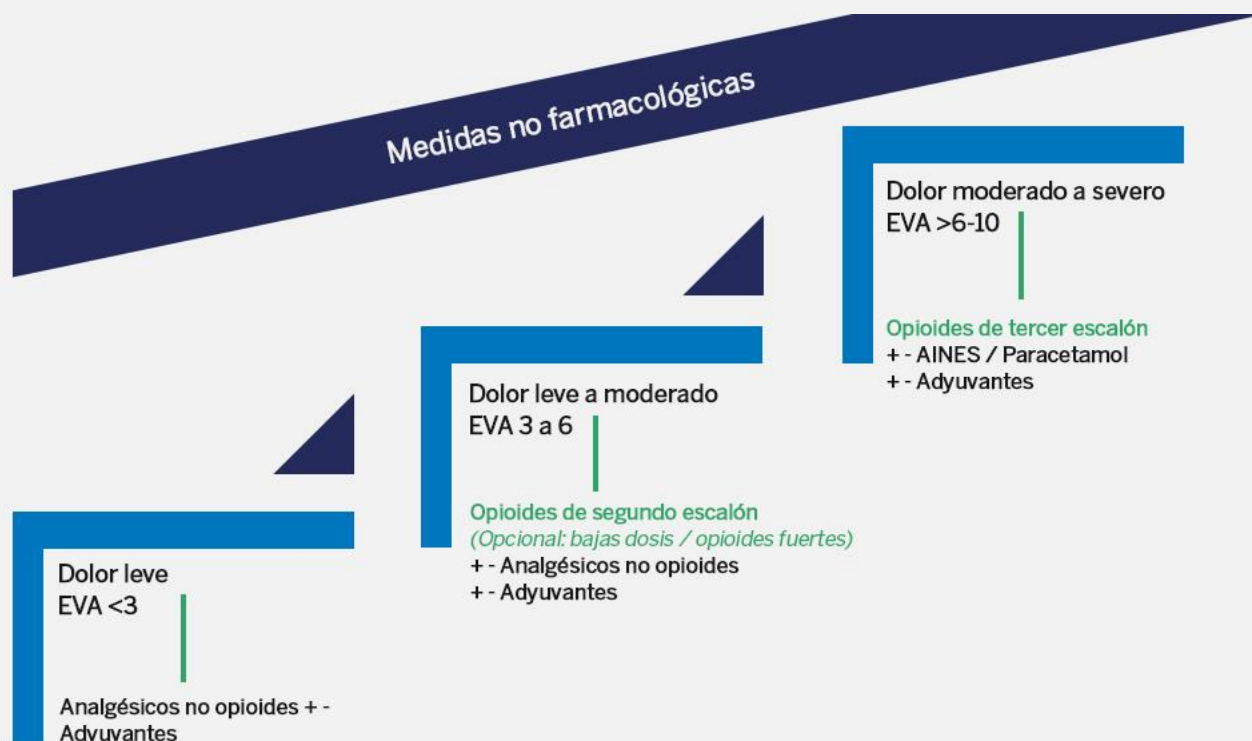
- Descartar causas de dolor no asociadas al cáncer.
- Evaluar intensidad del dolor (escalas de 0-10).
- Considerar la necesidad de tratamientos específicos según el mecanismo, ubicación y tipo de dolor.
- Evaluar función renal basal: pacientes con insuficiencia renal o deshidratación pueden acumular metabolitos tóxicos de los opioides.
- Siempre antes de comenzar la prescripción de un opioide debemos indagar sobre mitos y creencias del paciente y su familia acerca de la morfina y toda la familia de opioides. Debemos mostrarnos predispuestos y disponibles a responder dudas o temores, si no lo hacemos corremos el riesgo de no lograr una adecuada adherencia al tratamiento. Podemos indagar acerca de temores con preguntas abiertas tales como: ¿ha sentido alguna vez hablar sobre la morfina?.

En todos los pacientes que iniciaran opioides considerar:²⁻³

- Antieméticos: metoclopramida 10 mg c/ 6 horas, y rescates de 10 mg hasta c/ 2 horas según necesidad, por 3 días (dosis fija profiláctica opcional de rutina- Rescates indicar siempre).
- Prescribir laxantes de manera rutinaria tanto para profilaxis como para manejo de constipación inducida por opioides. Ejemplo de prescripción: bisacodilo 5 mg 1-2 comprimidos/día o leche de magnesio. 10 ml cada 8 horas o picosulfato de sodio 20 gotas/día.

Inicio de los analgésicos:

La principal guía para la prescripción de opioides y otros fármacos en dolor por cáncer, es la Escalera Analgésica de la OMS. Consta de tres escalones y se basa en la intensidad del dolor. En cada escalón, el analgésico puede combinarse con adyuvantes si se considera necesario, en el transcurso del abordaje del paciente.



Primer escalón

Si el dolor es leve, se sugiere no utilizar opioides. Antiinflamatorios no esteroides, paracetamol con o sin adyuvantes pueden ser de utilidad. Dosis máxima de paracetamol 3 gramos y en ancianos 2 gramos.

Segundo escalón

Si el dolor es de leve a moderado, se sugieren las siguientes opciones:

- Codeína 30 mg cada 4- 6 horas, con o sin paracetamol c/4 horas. Dosis máxima 360 mg/ día.
- Tramadol 50 mg cada 6 – 8 horas. Dosis máxima 400 mg/día.

Advertencia: Las personas con enfermedad oncológica avanzada suelen ser más vulnerables a presentar efectos adversos por lo que se sugiere iniciar con bajas dosis, titular de manera individual, adecuada a cada paciente y en función de la intensidad del dolor.

Alternativamente, bajas dosis de opioides de tercer escalón (morfina \leq 30 mg/día, oxicodona \leq 20 mg/d) pueden ser utilizados en pacientes con dolor oncológico leve a moderado, por ejemplo, por falta de disponibilidad.

Tercer escalón

Si el dolor es intenso elegir algunas de las siguientes opciones:

- Morfina 5 mg c/ 4 horas VO o 2,5 mg c/4 horas SC/IV.
Si bien algunos autores sugieren utilizar opioides de liberación rápida en el transcurso de la titulación, hay especialistas que prefieren iniciar con opioides de liberación prolongada (LP), manteniendo igual dosis de inicio diaria: por ejemplo, morfina 10 mg de LP cada 8 horas.
- Oxycodona 3-5 mg c/ 4 horas VO. Si dolor rescate con oxycodona 3-5 mg hasta cada 1 hora, hasta 3 veces/día. Si se desea iniciar con oxycodona de LP: 10 mg cada 8 o 12 horas.
- Metadona 2,5 mg VO cada 8-12 horas vía oral. En casos de pacientes más frágiles se puede comenzar con una dosis de 1 a 2 mg al día, con posibilidad de administrar monodosis. Si dolor, rescates con metadona 1- 2,5 mg VO hasta cada 2 horas, hasta 3 veces/día.⁴

Recordemos en todos los casos: indicar siempre dosis de rescate (dosis extra a las dosis fijas regladas), para que el paciente pueda recurrir si presenta crisis de dolor a pesar del tratamiento de base. Esta corresponde al 10% - 15% de la dosis total diaria indicada. Ejemplo: en un paciente que inicia morfina 5 mg cada 4 horas, la dosis total diaria es de 30 mg; la dosis de rescates será de 3 mg (redondeamos a 5 mg).

Tener en cuenta que en los pacientes que se encuentran en tratamiento con opioides de liberación prolongada, los rescates deben indicarse con presentaciones de liberación rápida de la misma droga, manteniendo el mismo porcentaje de la dosis diaria para calcularlo.

Cuando iniciamos un opioide a muy bajas dosis, el rescate puede coincidir con la dosis basal de inicio.

Se sugiere que la dosis de rescate se indique hasta cada 1 hora en el caso de morfina y oxycodona VO; hasta cada media hora en caso de morfina y fentanilo parenteral; hasta cada 2 horas en caso de metadona, por poseer esta, una vida media más larga y potencial acumulación.

Seguimiento

Al iniciar un opioide se sugiere contactar telefónicamente al paciente y/o su familia a las 48-72 horas de inicio. Consulta presencial a los 7-10 días de iniciada la droga.

En cada consulta:

1. Evaluar dolor
 - Descripción libre por parte del paciente.
 - Intensidad con escala visual análoga o categórica (de dolor basal y de crisis).
 - Si presenta mejoría y en qué porcentaje.
 - Si mejoró su calidad de vida.
 - Reevaluar característica, localización del dolor, irradiación, número de crisis,
 - Con que alivia o empeora.
 - Indagar sobre adherencia al tratamiento.
 - Reevaluar temores o prejuicios sobre su uso.
2. Monitorear efectos adversos⁵⁻⁶.

- Descartar delirium con examen global de funciones cognitivas como el MDAS (Memorial Delirium Assessment)^{Anexo 2}.
 - Preguntas con alta sensibilidad para pensar en que el paciente puede presentar delirium son: ¿Se ha sentido más confundido últimamente? / ¿Ha sentido que no está pudiendo pensar tan claramente como antes?.
 - Indagar a la familia en relación a si lo ha visto diferente en algún momento los días previos como más confundido, irritable o inquieto.
 - Preguntar acerca de alucinaciones: ¿Estando despierto, ha tenido sueños? ¿Ha tenido alguna percepción que le haya llamado la atención? ¿Ha tenido la sensación de que alguien le haya tocado o rozado la piel?.
 - Pesquisar presencia de mioclonías.
 - Indagar sobre la presencia de inversión del ritmo sueño-vigilia y somnolencia.
 - Descartar constipación: evaluar alteraciones o cambios del ritmo catártico y consistencia de la materia fecal. Controlar uso debido de laxantes.
 - Descartar presencia de otros síntomas digestivos como náuseas y vómitos.
 - Preguntar sobre presencia de cualquier otro efecto no deseado o que le haya llamado la atención.
3. Determinar la dosis total diaria del opioide indicado. Sumar dosis regular fija más rescates recibidos en las últimas 24 horas.
4. Realizar un proceso continuo de psicoeducación sobre el uso de opioides, pautas de automonitoreo y de contacto telefónico o presencial ante dolor no controlado o detección de efectos adversos.

Si se logra un buen control del dolor con un opioide de liberación inmediata, se puede cambiar la indicación a formulaciones de liberación prolongada (siempre que se corrobore acceso y disponibilidad), manteniendo dosis de rescate con opioides liberaciones rápida.

Categoría 2: Pacientes con tratamiento opioide previo y sin efectos adversos limitantes

En la segunda evaluación podemos encontrar: respuesta completa, respuesta parcial o no haber presentado respuesta.

A) Respuesta completa: Dolor controlado⁷

Dolor menor o igual al objetivo deseado por cada paciente (definición personalizada del objetivo del dolor) o un dolor de intensidad ≤ 3 , durante tres días consecutivos con < 3 crisis por día.

En este caso debemos valorar la posibilidad de reducción de dosis: “siempre intentar mantener la menor dosis efectiva”.

B) Respuesta parcial o sin respuesta

Adaptación de dosis en el paciente con dolor persistente (retitulación).

Los opioides fuertes no tienen efecto techo teórico. La dosis máxima para cada paciente debe ser individualizada según el concepto de Portenoy conocido como grado de respuesta de un opioide. Esto es analizando la relación entre respuesta analgésica y la aparición de efectos secundarios limitantes no controlables.

Determinar la dosis diaria utilizada (dosis regular más rescates) e incrementar la dosis en un 30%-50%, volver a dividir nuevamente la dosis. Prescribir dosis de rescate del 10-15 % de la dosis diaria.

Ejemplo:

Dosis diaria 60 mg. El paciente tomó 5 rescates de 5 mg c/u.

Dosis Total 85 mg.

El paciente refiere dolor de 7/10 EVA.

Aumentar 30% la dosis:

85 MG = 100%.

25,5mg = 30 %.

$85+25=110$ mg/d (nueva dosis diaria).

$110:6= 18$ mg por dosis = redondeando, 20 mg c/ horas.

Dosis nueva de rescate: 10 mg (10 % de la dosis total diaria).

Indicar: morfina 20 mg cada 4 horas y rescates de 10 mg hasta c/1 hora si hay dolor.

En la práctica, a veces se opta por no ascender un 30-50% si el paciente logra controlar su dolor con los rescates recibidos. Se calcula la nueva dosis sumando los rescates a la dosis fija reglada y volviendo a dividir según intervalo interdosis. Lo mismo sucede si el paciente presenta un claro componente de sufrimiento que incide en la expresión dolorosa.

Readaptando el ejemplo anterior entonces: 85 mg dividido 6: 14mg (podemos redondear a 15 mg) cada 4 horas. Rescates con 8,5 mg (podemos redondear a 7,5 mg- 10 mg) hasta cada 1 hora, hasta 3 veces/día.

Si el paciente no ha tomado rescates, se asciende un 30-50% la dosis fija reglada de morfina o su equivalente día.

En el apartado “**Uso de metadona**” veremos particularidades de su titulación.

Categoría 3 situación A: Paciente en tratamiento con opioide y con posible neurotoxicidad inducida por opioides

En caso de delirium, alucinaciones, mioclonías, hiperalgesia: descartar otras causas probables y tratar las potencialmente reversibles. Tener en cuenta que las causas de delirium pueden ser múltiples. Considerar agregar medicación asociada para tratar alucinaciones, confusión o agitación psicomotriz hasta que mejore el cuadro. Si hay sospecha de neurotoxicidad inducida por opioides se sugiere realizar una rotación.

Las diferentes modalidades de rotación de opioides serán revisadas más adelante.

Categoría 3 situación B: Pacientes con tratamiento opioide y dolor de difícil manejo o refractario

Si el paciente continúa con dolor pese al aumento reiterado de dosis (paciente poco respondedor a opioides) es importante considerar múltiples razones posibles y optimizar un abordaje integral contemplando las dimensiones psico-emocionales, socioculturales y espirituales, además de la física.

Factores asociados a baja respuesta a opioides (dolor de difícil manejo)

- Dolor con componente neuropático.
- Dolor irruptivo.
- Dolor óseo: es de tipo somático, pero puede comportarse como dolor de difícil manejo si: compromete estructuras nerviosas por compresión (dolor neuropático asociado), invade estructuras que provoque dolor incidental (articulaciones, por ejemplo) o presenta complicación con fractura patológica.
- Alto grado de sufrimiento emocional que incide en la expresión de dolor.
- Ansiedad- Depresión- Angustia.
- Otras patologías psiquiátricas concurrentes.
- Consumo problemático de sustancias.
- Tolerancia rápida a opioides.
- Alteración Cognitiva: pueden provocar sub o sobre expresión de dolor.

Otros factores a tener en cuenta en situaciones de fracaso al tratamiento son:

- Falta de adherencia al tratamiento.
- Bajas concentraciones plasmáticas por vías inadecuadas (ej, vómitos en un paciente que recibe opioide vía oral o vía subcutánea de baja absorción, infiltración de vías EV).
- Dosificación sub-óptima: no olvidar que para los opioides no existe “dosis máxima” y que muchas veces lo que el enfermo necesita es, sencillamente, un aumento de la dosis.
- Dolor nuevo o diferente, como sucede cuando hay fracturas, sobreinfección tumoral, nueva lesión, dolor secundario a causas no oncológicas concurrentes.

Ante todo paciente con dolor de difícil manejo, debemos revalorar permanentemente su situación de manera multidimensional y transdisciplinaria. Evaluar la necesidad de reajuste de sostén psico-emocional, necesidad de medicación psiquiátrica y adyuvante. Tener en cuenta la posibilidad de interconsulta con especialidades específicas y eventuales tratamientos intervencionistas.

Características específicas y diferenciales de opioides de tercer escalón

Uso de morfina

La morfina se puede administrar por vía oral, subcutánea, endovenosa, rectal o espinal. No se recomienda la administración sublingual por su baja liposolubilidad.

Farmacocinética-farmacodinamia⁸

Es un potente agonista del receptor mu y débil agonista kappa del sistema nervioso central. Su mecanismo de acción se produce principalmente por inhibición de las vías ascendentes del dolor.

La morfina se absorbe bien por vía oral, pero la biodisponibilidad por esta vía es baja y variable (17 – 33%), debido al efecto de primer paso hepático.

Presenta una unión a proteínas del 20 al 30%.

Su inicio de acción es de 30 minutos cuando se administra por vía oral, de 10-15 minutos subcutánea y de 5-10 minutos por vía endovenosa.

Presenta un metabolismo hepático vía conjugación con ácido glucurónico a morfina 6- glucurónico (analgésico activo) y a morfina 3 glucurónico (que no presenta actividad analgésica, pero es causante de la mayoría de los efectos adversos).

Otros metabolitos, no relevantes clínicamente incluyen morfina 3-6 diglucurónico, normorfina y morfina 3 ethereal sulfato.

La velocidad con la que alcanza su pico plasmático depende de la formulación:

- Solución acuosa: 30 minutos.
- Comprimidos de liberación inmediata: 1 – 2 horas.
- Comprimidos de liberación prolongada: 3-4 horas.
- Supositorios 20-60 minutos.
- Intramuscular 30-60 minutos.
- Endovenosa: 20 minutos.

La duración de acción depende no solo de la formulación del fármaco, sino también de las características de cada paciente y su metabolismo:

- Liberación inmediata: 3 a 5 horas.
- Liberación prolongada: 8 a 24 horas.
- Epidural-intratecal: única dosis, más de 24 horas.
- Supositorios 3 a 7 horas.
- La vida media de eliminación de la morfina es de 2 a 4 horas en su formulación de liberación inmediata y de 11 a 13 horas en la de liberación prolongada.

Presenta excreción urinaria principalmente como morfina 3 glucurónido (en un 2-12% se elimina sin cambios), por lo que en la insuficiencia renal la acumulación de metabolitos puede ser alta causando efectos adversos indeseables. Un 7-10% se elimina por vía fecal.

Dosis inicial

Las dosis iniciales medias habituales, oscilan entre 20-30 mg diarios. Para decidir la dosis inicial de morfina deben considerarse varios factores:

- Las características del dolor (tipo, intensidad, frecuencia).
- La intensidad elevada del dolor puede indicar la necesidad de una dosis inicial alta, un seguimiento cercano de la respuesta y de eventuales efectos secundarios.
- La respuesta previa y la dosis necesaria de otros analgésicos es también otro factor.
- La edad, la función renal, hepática y otras comorbilidades:
Debe considerarse aumentar el intervalo interdosis a cada 6 hs en pacientes mayores a 65 años, deshidratados, con alteración leve de la función renal o hepática y en pacientes caquécticos.
En pacientes con falla renal severa es preferible seleccionar un opioide que no presente eliminación renal, como fentanilo o metadona. El fentanilo, además, es el opioide de elección en pacientes que padecen insuficiencia hepática severa.

Algunos expertos proponen iniciar con 5 mg VO o 2,5 mg parenteral cada 4 horas, en pacientes que no han sido expuestos a opioides previamente y considerar dosis más altas, 10 mg cada 4 horas de inicio si el paciente se encontraba en tratamiento con opioides débiles (tramadol o codeína)³.

Dosis de rescate

Si presenta dolor: considerar dosis de rescate de 5 mg VO o 2,5 mg parenteral hasta cada 1 hora en el caso de morfina oral y hasta cada 30 minutos en el caso de morfina parenteral. Pauta de llamado si requiere 3 o más rescates al día.

Uso de morfina parenteral

La morfina puede utilizarse de manera subcutánea o endovenosa en pacientes que presentan: imposibilidad para la vía oral (ejemplos: trastornos en la deglución, pérdida de conciencia, fin de vida), vómitos, oclusión o suboclusión intestinal). Es además una opción en pacientes con dolor muy intenso, con el objetivo de lograr una más rápida titulación.

Debe tenerse en cuenta que la morfina subcutánea presenta el doble de potencia que la oral y que la morfina endovenosa es de 2 a 3 veces más potente. De este modo, necesitaremos la mitad de la dosis en el primer caso y de la mitad a 1/3 en el segundo.

Ejemplo: una paciente que se encuentra con una dosis de morfina oral de 60 mg/día e ingresa por un cuadro de suboclusión intestinal, podemos reemplazarla por 30 mg de morfina subcutánea o 20-30 mg de morfina endovenosa.

La morfina parenteral puede reglarse con intervalos interdosis de 4 hs (o 6 hs en los casos especificados anteriormente) o en infusión continua.

De este modo, citando al ejemplo anterior, podemos indicar 5 mg cada 4 horas sc o 30 mg (3 ampollas de 10 mg cada una) en 250 ml de solución fisiológica a 11 ml/hora en infusión continua. En ambos casos indicaremos rescates de 2,5 mg hasta cada 30 minutos, hasta 3 veces al día.

Uso de oxicodona

Es un opioide semisintético fuerte, agonista mu y kappa, disponible desde hace más de 80 años. A pesar de su gran potencia analgésica, históricamente fue utilizado en dosis bajas, en combinación con paracetamol y aspirina para el tratamiento de dolor moderado.

Múltiples estudios han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento del dolor por cáncer y de otros síndromes dolorosos como el postoperatorio, postraumático y la neuralgia postherpética, entre otros.

La actividad agonista kappa de la oxicodona podría permitir la obtención de una analgesia adicional en combinación con agonistas mu como morfina o metadona.

El costo de las formulaciones de liberación inmediata y preparaciones magistrales orales o parenterales es similar o levemente superior a morfina y más económico que hidromorfona o fentanilo.

Su manejo clínico es muy similar al de la morfina.

Farmacocinética⁹

Es un fármaco con una muy buena biodisponibilidad oral (60-70%), metabolismo hepático con transformación a oximorfona y noroxicodona por el citocromo P 450 CYP2D6. La oximorfona es un metabolito activo, cuyo grado de contribución en la analgesia no es claro y que se produce en mínima cantidad por acción del CYP2D6. Noroxicodona es el metabolito principal, pero carece prácticamente de actividad analgésica.

Se considera que alrededor de 10 % de la población caucásica es pobre metabolizadora de la oxicodona ya que tienen déficit del CPY 2D6. Es importante resaltar que los pacientes metabolizadores lentos pueden no lograr buena respuesta analgésica y presentar el mismo nivel de efectos secundarios.

Vías de administración⁹

Se puede administrar por vía oral, subcutánea, rectal o intravenosa. No se recomienda la administración sublingual por su baja liposolubilidad y espinal por los pobres efectos en modelos animales.

Sin embargo, a pesar de la seguridad y eficacia parenteral demostrada, no está disponible comercialmente en la gran mayoría de los países. Preparaciones magistrales parenterales del fármaco se pueden utilizar con seguridad hasta concentraciones de 50 mg/ml en solución fisiológica.

Formulaciones

Existen diversas formulaciones orales (comprimidos de liberación inmediata o prolongada, cápsulas, soluciones acuosas, jarabes), parenterales (ampollas, soluciones inyectables) y rectales (supositorios o gel).

Los comprimidos de LP tienen ventajas de un rápido inicio de acción, una corta vida media y larga duración de acción (12 horas), una farmacocinética altamente predecible y mínima cantidad de metabolitos activos.

Uso de Metadona

La metadona es un opioide sintético, ampliamente utilizada desde hace varias décadas en programas de sustitución por adicción a heroína.

Luego de un largo período de subutilización, hace más de 20 años fue considerada como una herramienta muy importante en el manejo del dolor intenso por cáncer. Sin embargo, dadas sus características farmacológicas, se recomienda que sea manejada por profesionales especializados en cuidados paliativos o tratamiento del dolor entrenados en su uso.

Farmacocinética y farmacodinamia

Es un potente agonista mu, kappa y delta. Presenta además un efecto antagónico del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y un efecto inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Por su acción antagonista del receptor NMDA y por su inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la metadona tiene un potencial efecto más específico para dolor neuropático o mixto (aunque hay escasa evidencia y estudios de baja calidad)¹⁰.

Es característica su gran variabilidad interindividual. Tiene una alta liposolubilidad, con una óptima absorción por vía oral y mucosas (sublingual, rectal). Presenta una alta biodisponibilidad vía oral del 67% al 95% y un alto porcentaje de unión a proteínas.

Su inicio de acción es a los 30 minutos con un pico plasmático a las 2,5 horas promedio.

Su vida media es prolongada y muy variable, entre 8 y 90 horas (promedio 24 horas). Debido a su elevada liposolubilidad presenta un alto volumen de distribución.

La metadona es metabolizada fundamentalmente por conjugación hepática (citocromo P (CYP) CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4, y CYP2D6) a metabolitos que son eliminados por bilis y riñón, pero de manera inactiva. Esta propiedad la hace especialmente útil en pacientes con insuficiencia renal⁴.

Vías de Administración

Se puede administrar por vía oral, sublingual, rectal, parenteral y espinal. Hay reportes de su potencial irritativo por vía subcutánea en Canadá, pero no así en Europa.

Dosis Inicial: 2,5 mg cada 8 a 12 horas por vía oral. En personas mayores o con factores de riesgo: 1-2 mg cada 12 horas. Se puede evaluar darla 1 vez por día si permite un adecuado nivel de analgesia⁴.

Efectos Secundarios

Comparte los efectos secundarios del resto de los opioides. Sin embargo, existe un riesgo mayor de depresión respiratoria por su larga vida media y la posibilidad de acumulación. Esta propiedad, hace imprescindible un estricto monitoreo, una cuidadosa titulación y tener siempre disponible naloxona al prescribir metadona.

Es importante destacar que la depresión respiratoria está siempre precedida por somnolencia intensa, aunque puede no ser tan manifiesta con el uso concomitante de metilfenidato¹¹.

Por su posibilidad de provocar arritmias (principalmente torsade de punta) y prolongación del intervalo QT se sugiere evaluar su uso en pacientes con un intervalo QT entre 450 y 500 mseg y no utilizarla si el intervalo QT es > 500 mseg. Evitar su uso en pacientes con historia de QT prolongado o alto riesgo de presentarlo¹⁰.

Interacciones medicamentosas

El extenso metabolismo hepático de la metadona la predispone a presentar múltiples interacciones medicamentosas.

Entre los fármacos utilizados en cuidados paliativos las interacciones que se presentan con mayor frecuencia son:

- Disminuyen el nivel plasmático de metadona: antirretrovirales - carbamazepina, fenitoína, rifampicina y altas dosis de vitamina C.
- Ascienden nivel plasmático de metadona: fluconazol - amiodarona - antibióticos (ciprofloxacina, macrólidos, metronidazol) - jugo de pomelo - omeprazol, antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina).

Particularidades y precauciones en su titulación²

Por su particular farmacocinética y farmacodinamia, y la posibilidad de presentar efectos adversos de manera tardía: su modalidad de titulación debería individualizarse para cada paciente, no habiendo un consenso claro.

En la práctica, tomamos especiales precauciones tales como:

1. Calcular la nueva dosis sumando rescates a dosis fijas sin ascender el 30-50% o,
2. Ascender un 30% de la dosis fija, sin sumar los rescates:

- Si la dosis total de metadona recibida en las últimas 24 horas es menor o igual a 30-40, no se debe ascender más de 5mg/d.
- Si la dosis total de metadona recibida en las últimas 24 horas es mayor o igual a 30-40, no se debe ascender más de 10mg/d.
- Se sugiere no ascender la dosis hasta luego de 5-7 días de iniciada la metadona o de su última titulación.

En pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh C) y en ancianos sería prudente prolongar el intervalo de titulación a 10 -14días¹⁰.

Ejemplo: Paciente con mal control del dolor, en tratamiento con metadona 10 mg cada 8 hs, recibió 3 rescates de 2,5 mg en las últimas 24 horas. Sin signos de NTIO.

Dosis reglada: 30 mg.

Dosis de rescates total: 7,5 mg.

Dosis total 37,5 mg: Indicaremos 37,5 mg/día ya que podemos ascender hasta 5 mg de a dosis previa (dosis > 40 mg/d en las últimas 24 horas).

Nueva dosis: 12,5 mg cada 8 horas.

Nueva dosis de rescate: 3 mg hasta cada 2 horas, hasta 2-3 veces/día.

Formulaciones orales:

- Comprimidos de 5, 10 y 40 mg.
- Preparados magistrales: Soluciones acuosas o Jarabes en diferentes concentraciones.

Formulaciones parenterales:

- Ampollas.

Formulaciones Rectales:

- Supositorios.
- Soluciones acuosas.

Conclusión

A pesar de que la utilización de metadona es más compleja que la de otros opioides, este analgésico ha vuelto a ocupar un lugar destacado en los últimos 10 años en el tratamiento del dolor por cáncer, gracias al descubrimiento de su real potencia analgésica en tratamientos crónicos, a su larga duración de acción y su bajo costo. Sin embargo, su utilización está en continua evaluación.

Se recomienda su uso como segunda línea y puede ser de elección como primera línea para profesionales que estén entrenados en su uso².

Resta aún determinar las dosis equianalgésicas, cuando se rota de metadona a otros opioides o viceversa.

Ventajas y desventajas de la metadona

Ventajas:

- Muy buena absorción por diferentes vías: oral, sublingual, rectal, endovenosa.
- Comodidad en tomas cada 8 o 12 horas por larga duración de acción.
- Ausencia de metabolitos activos conocidos.
- Utilización segura en pacientes con insuficiencia renal.
- Bajo costo.

Desventajas:

- Requiere de un monitoreo muy cercano de los pacientes.
- Riesgos de acumulación (aun a dosis bajas y tiempo corto de exposición).
- Mayor riesgo de efectos secundarios no frecuentes con otros opioides (depresión respiratoria, edema agudo de pulmón no cardiogénico).
- Poca disponibilidad de formulaciones parenterales en muchos países.
- Reportes de intolerancia local con la vía subcutánea en Norteamérica.
- Dosis equianalésicas con la morfina y otros opioides sin consenso general.

Uso de fentanilo

El fentanilo es un compuesto altamente lipofílico y liposoluble, analgésico opioide sintético, agonista puro y es 100 veces superior a la morfina en potencia. De forma similar a ella, ejerce su efecto analgésico actuando predominantemente como agonista puro del receptor Mu, por el que presenta gran afinidad y selectividad. Es altamente lipofílico. Sus características hacen que tenga buena absorción transmucosa y rápida difusión a través de la barrera hematoencefálica. Se absorbe más lentamente por la vía gastrointestinal.

Se utiliza por vía parenteral, transdérmica, espinal, transmucosa, bucal e intranasal.

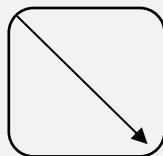
Fentanilo transdérmico³

El sistema de administración transdérmico (TD) se conoce desde hace siglos. Los fármacos usados por esta vía deben presentar ciertas propiedades que optimicen la absorción, como son la liposolubilidad y el bajo peso molecular.

La permeabilidad de este sistema varía ampliamente ya que se ve afectado por varios factores: la localización que ocupa en la superficie del cuerpo, la temperatura de la piel, el flujo sanguíneo regional (ejercicio físico, fiebre), escoriaciones de la piel, funcionamiento glándulas sebáceas y sudoríparas, y otros factores del huésped.

Es necesario tener en cuenta que el dispositivo debe quedar perfectamente adherido. El sector de la piel donde se coloca, no debe tener mucho vello ni tener escoriaciones.

Según los fabricantes el parche no debe cortarse, pero en la práctica, si es necesario se corta, teniendo en cuenta utilizar tijeras limpias y haciéndolo en forma prolija y transversal.



Tipos de parche:

- Hay dos tipos: Reservorio y matricial.
- Reservorio: tienen la droga en una solución en gel y se va liberando por sistema de membrana.
- El matricial incorpora la droga en un sistema adhesivo. La dosis del fármaco se libera en forma proporcional al área del parche.

Tras la aplicación de una primera dosis, la concentración plasmática de fentanilo aumenta progresivamente hasta un máximo que permanece estable entre las 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 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”.

Por otro lado, la dosis de fármaco que se libera está en relación con la superficie de membrana del parche, que mantiene un rango constante de absorción. Su contenido se libera de manera continua a través de la piel, durante un periodo de tres días.

La biodisponibilidad es del 92%, sin que exista transformación metabólica apreciable a nivel de la superficie cutánea. La transformación metabólica es principalmente hepática, siendo su primer metabolito el norfentanilo, sin actividad analgésica apreciable.

Administrar siempre las dosis de rescate necesarias con opioides orales de liberación inmediata en los episodios de dolor agudo o incidental.

Aplicación clínica

Se sugiere su utilización en dolor estable, con dosis regulares de un opioide de tercer escalón.

Si bien los niveles plasmáticos se igualan a los obtenidos por vía parenteral, su titulación es lenta. Por esa condición, no deben utilizarse en pacientes con dolor no controlado o agudo. En estas circunstancias son más útiles los opioides de acción corta por vía oral o subcutánea, que permiten una rápida titulación de la dosis o las modificaciones diarias necesarias. Siempre se debe disponer de morfina u otro opioide de liberación inmediata para las crisis de dolor agudo (rescates). En pacientes en los cuales es difícil administrar medicación vía oral o son reticentes a la misma, y no tenemos opciones para comenzar otro fármaco, podemos comenzar directamente a titular en forma gradual fentanilo a bajas dosis (12,5 mcg/h) e ir evaluando respuesta en forma regular.

Beneficios

- La medicación absorbida directamente a través de la piel no está sujeta a variaciones en el sistema gastrointestinal.
- Elimina el problema de algunos pacientes para tomar medicación oral

- Evita el dolor de las inyecciones intramusculares o subcutáneas, y el malestar que conllevan los métodos de infusión continua.
- Es una indicación sencilla de utilizar, cómoda, no invasiva, bien aceptada por los pacientes y permite olvidar la dosificación reglada de los opioides convencionales.
- Es una vía útil para pacientes con alteraciones funcionales de la deglución y del aparato digestivo o que presenten náuseas y vómitos
- Especialmente útil para pacientes con baja compliance y pacientes con baja tolerancia a opioides vías oral: Presenta un mejor perfil de efectos adversos y es mejor tolerado.
- Es seguro utilizar fentanilo en insuficiencia renal, siendo droga de elección.
- Menor incidencia de constipación.

Un metaanálisis de ensayos controlados randomizados, reporta resultados similares en la efectividad de control de dolor oncológico y menor tasa de constipación, náuseas y vómitos, somnolencia y retención urinaria en relación a la morfina.

Preguntas a realizarse previo a indicar fentanilo TD:

- ¿Es la mejor opción?
- ¿Tiene el dolor controlado?
- ¿Con qué droga voy a realizar los rescates?
- ¿Tiene deterioro de la función renal?
- ¿Imposibilidad para administrar droga vía oral?

¿En que se va a beneficiar mi paciente frente a la toma de otro opioide?

Fentanilo transmucoso³⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶

¿Todos los opioides son eficaces por vía transmucosa?

Depende del tamaño y forma de la molécula, la liposolubilidad, la fracción no ionizada (cuanto mayor es, mayor es la liposolubilidad) y la unión a proteínas plasmáticas. De todas ellas la característica más importante es la liposolubilidad.

Los fármacos altamente lipofílicos como el fentanilo que están ampliamente no ionizados (80%) a pH fisiológico atraviesan rápidamente las membranas, al contrario de lo que ocurre con fármacos hidrosolubles, altamente ionizados como la morfina. De ahí que se hayan desarrollado distintas formas de administración transmucosa pero todas basadas en la misma molécula (fentanilo).

Durante la titulación una de las estrategias es recurrir al “re-dosing”, es decir, si es necesario, administramos una segunda dosis del producto con un intervalo que varía entre unos y otros entre 10-30 min para lograr alivio del dolor. Hay dos diferentes formas de comenzar el tratamiento de rescates con fentanilo: con dosis mínima e ir aumentando según los primeros requerimientos o dependiendo de DEMO. Si esta es alta (aún no hay valores establecidos claros) se puede comenzar con dosis más altas de entrada)

Debido a su distinta biodisponibilidad los distintos productos no son bioequivalentes y por lo tanto no son intercambiables.

Ventajas³⁻¹²⁻¹³⁻¹⁷

- Es cómoda y sencilla para los pacientes.
- No es invasiva.
- Efecto terapéutico más rápido que vía oral. Evita la degradación del medicamento por el ácido y enzimas del estómago y evita el metabolismo de primer paso por parte de las enzimas hepáticas.
- Eficaz para crisis en dolor irruptivo seleccionadas.

Vía transmucosa oral

La cavidad oral tiene una muy buena capacidad de absorción de medicamentos; con una superficie total de aprox. 200 cm² y está altamente vascularizada. Su superficie está cubierta por una capa de saliva que sirve para disolver el fármaco y para mantener el pH de la cavidad. Debido a la distinta composición de su epitelio, la permeabilidad es diferente de unas zonas a otras, siendo la mucosa sublingual la de mayor permeabilidad, seguida de la mucosa bucal y encías.

Es necesaria la titulación individual de dosis al inicio del tratamiento. La titulación de un episodio agudo doloroso se comienza con 200 mcg unidad que debe ser completamente consumido en 15 minutos. Si el dolor no mejora en este intervalo 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 mcg y repetir la misma pauta, así sucesivamente hasta conseguir la dosis adecuada para ese paciente (re-dosing).

Puntos prácticos

- Mantener el preparado en contacto con la mucosa o debajo de la lengua,
- Importante la existencia de saliva abundante. (es útil tomar previamente algo de líquido).
- Nunca masticar el preparado porque al deglutirlo se pierde la absorción directa.
- Existen importantes variaciones interindividuales, en parte como consecuencia de la distinta secreción de saliva por los distintos pacientes.
- Riesgo de depresión respiratoria si se utiliza en forma inadecuada (pico de opioide alto en corto período de tiempo).
- Aumenta el riesgo de abuso en pacientes compensadores químicos.
- Alta dosis de opioide en muy poco tiempo.
- Según el fabricante no puede reutilizarse una vez abierto. (si bien en la práctica lo hacen con buena efectividad, no es avalado por el fabricante).

Comprimido bucal de fentanilo o FBT (fentanyl buccal Tablet)

Disponible en Argentina.

Dosis disponibles: 100, 200, 400, 600, 800_{µg}.

Forma de administración: Se debe colocar en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía). No debe chuparse, masticarse, ni tragarse porque conduce a variación en su concentración plasmática. Debe colocarse y mantenerse en la cavidad bucal durante el tiempo necesario para la disgregación, (14-25 min). Los comprimidos no deben sacarse del blíster presionando sino separando las dos lengüetas del mismo.

La dosis máxima empleada en los ensayos clínicos es de 800 mcg por episodio, por eso es la máxima aconsejada en ficha técnica.

Citrato de fentanilo oral transmucosa o OTFC (oral transmucosal fentanyl citrate)

Actualmente no disponible en Argentina.

Dosis disponibles: 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 μ g.

Reúne las características siguientes: comienzo rápido (10-15 minutos), corta duración (2,5 a 5 horas dependiendo de la dosis), fácil utilización, vía no invasiva y de efectos secundarios controlables.

Forma de administración: Consiste en un aplicador con el fentanilo en forma de comprimido endurecido caramelizado (chupetín) que para su disolución debe frotarse en la mucosa yugal (pared interna de la mejilla) con movimientos verticales. El tiempo aconsejado para su consumo completo es de 15 min ya que una disolución más rápida conlleva a un mayor porcentaje de fármaco deglutido en lugar de absorbido por la mucosa. Los pacientes con xerostomía se benefician con la hidratación previa de la cavidad bucal o bien humedeciendo el comprimido previo a su consumo.

El comprimido debe sacarse de la boca si el dolor desaparece completamente mientras se consume (administración auto modulable por el propio paciente. Según información del fabricante no debe guardarse para volver a utilizar, pero en la práctica esto se hace con buenos resultados).

Comprimido sublingual de fentanilo o SLF (sublingual fentanyl)

Dosis disponibles: 100, 200, 300, 400, 600, 800 μ g.

Forma de administración: Comprimido que debe colocarse en la parte más profunda de la mucosa sublingual. Se aconseja si existe xerostomía beber un poco de agua antes, aunque el comprimido se disuelve muy rápidamente (<5min).

Los comprimidos no deben sacarse del blíster presionando sino separando las dos lengüetas del mismo. Absorción a los 30 minutos tras su administración.

Vía transmucosa nasal /intranasal

El epitelio nasal presenta una permeabilidad elevada y una vascularización sanguínea intensa, lo que facilita la absorción de los medicamentos.

Los opioides intranasales tienen un rápido comienzo de acción (5 minutos promedio) y una acción de duración corta (menos de 2 horas).

Ventajas¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁷⁻¹⁸

- Es una vía sencilla
- No es invasiva
- Puede ser administrada tanto por los pacientes como por los cuidadores no profesionales
- Se evitan algunas de las dificultades de la administración oral en determinadas situaciones como náuseas, vómitos, xerostomía, mucositis.
- Se puede utilizar en pacientes con deterioro cognitivo severo y en pacientes con deterioro del estado de conciencia o en casos seleccionados de pacientes en final de vida.

Pulverizador intranasal de fentanilo en pectina o PFNS (fentanyl pectin nasal spray)

100, 400 μ g (cada envase contiene 8 pulverizaciones).

Forma de administración: El envase tiene un sistema de apertura de seguridad para minimizar el riesgo de accidentes. Los pacientes disponen de un contador en el frasco que les permite llevar un control sobre las dosis restantes. No es necesario inhalar en forma coordinada por lo que su administración es muy sencilla.

Estudio open-label de fentanilo intranasal comparado con transmucoso demostró que el intranasal actúa más rápido, y la intensidad del dolor desciende más velozmente que con el transmucoso entre aproximadamente 10 a 5 minutos. Además, un grupo más grande de pacientes prefirió intranasal vs transmucoso. No hubo diferencia entre incidencia de efectos adversos¹⁹.

Precauciones³⁻¹⁴⁻¹⁷⁻¹⁸⁻²⁰

Las mismas que los otros opioides, pero se suman:

- Pacientes compensadores químicos: No se recomienda su empleo por el alto riesgo, debido al pico plasmático ultrarrápido. En el caso de emplearlos, hacerlo siempre asegurando la presencia de un cuidador responsable que supervise su necesidad.
- Existencia de náuseas, vómitos o mucositis oral severa que desaconseja el uso de los fentanilos orales
- Existencia de sonda nasogástrica (SNG): dificultará la titulación con los nasales.
- Situación cognitiva: existencia de cuidador principal que asegurara comprensión en la titulación y manejo posterior del fármaco (apertura, conservación, preparación, administración).

Fentanilo parenteral

En situaciones en las que el paciente se encuentra internado, es una opción administrar fentanilo endovenoso o subcutáneo siempre mediante una bomba de infusión continua (por su vida media ultracorta, no se debe administrar con dosis en intervalos regulares).

Es de utilidad en diferentes situaciones:

- 1) Requerimiento de rápido alivio de dolor o disnea, especialmente cuando la morfina no es aconsejable por falla renal o hepática severa.

- 2) Al presentar un pico plasmático rápido, se puede considerar utilizar rescates de fentanilo aun en pacientes que se encuentren con un opioide de base diferente. Tal es el caso de episodios de disnea súbita o dolor incidental.
- 3) Necesidad de rotación de opioide ante:
 - Falla renal.
 - Vía oral no disponible cuando la morfina es la causante de la toxicidad.

La concentración del fentanilo solución inyectable es de 50 microgramos/mililitro. En Argentina existen ampollas de 2 y 5 mililitros.

- Una ampolla de 5 ml presenta 250 microgramos de fentanilo (0,25 mg).
- Una ampolla de 2ml presenta 100 microgramos de fentanilo (0,10 mg).

Ejemplo de infusión de fentanilo, dosis de inicio

Una ampolla de 250 microgramos diluida en 250 ml de solución fisiológica a pasar a 11 ml/hora (o una ampolla en 500 ml SF a 21 ml/hora), endovenoso o subcutáneo, en bomba de infusión continua.

Si dolor o disnea, rescates con el 10% de la dosis: 25 microgramos (0,5 ml) hasta cada 30 minutos, hasta 2-3 veces continuas. Tener en cuenta que como los rescates presentarán una corta vida media plasmática, se debe estar atento a la eventual necesidad de titulación si es necesario en el mismo día.

Uso de buprenorfina ²¹⁻²²⁻²³

La buprenorfina es un opioide semisintético.

Agonista mu parcial y es antagonista κ (kappa) y δ (delta). Tiene un comienzo de acción lento y duración de analgesia larga. Su metabolito activo es la norbuprenorfina.

Parches de 7 días de duración de 5, 10 y 20 mcg/h (disponibles en Argentina) también de 72 y 96 horas (estos últimos no disponibles en Argentina.)

Algunos estudios sugieren un buen perfil de seguridad, pero se requieren nuevos trials controlados randomizados para determinarlo.

Su lentitud para alcanzar niveles estables en sangre, la convierte en una droga de segunda línea en el manejo de dolor por cáncer.

Es aproximadamente 25 - 100 veces más potente que la morfina. El ratio de conversión oscila entre 1:75 y 1:115.

Cabe destacar que en muchos pacientes la dosis necesaria para control del dolor fue mucho más baja que con el opioide previo. Las guías del Md Anderson recomienda que sea utilizada sólo por expertos²⁴. Una revisión Cochrane no encontró evidencia suficiente para determinar que la buprenorfina TD pase a ser primera línea en el tratamiento del dolor en pacientes oncológicos²¹.

Su utilización en pacientes sin opioides previos puede ser una opción válida solo para un subgrupo seleccionados de pacientes como por ejemplo ante la negativa de ingerir medicamentos orales y de

colocación de vía subcutánea o endovenosa, especialmente en aquellos que presentan alteración de la función renal (opcional al fentanilo TD)

En estos casos particulares, las dosis de inicio sugerida son de 5 mcg /hora.

La dosis máxima estudiada y probada es 140 mcg/ h. Este efecto techo limita su continuidad si se necesitan dosis mayores. Si eso sucede, se deberá rotar a un agonista puro.

Debido a una alta afinidad de la buprenorfina por receptores opioides, el descenso de los niveles en sangre luego de la extracción de un parche es más lento que con el fentanilo. Se recomienda que los pacientes con efectos adversos graves sean monitoreados 30 horas luego de retirado el parche.

La evidencia revisada fue de calidad pobre, se necesitan más estudios y de mejor calidad.

Efectos adversos asociados a la utilización de opioides: detección, prevención y tratamiento

La aparición de efectos adversos por los opioides es muy variable en los diferentes individuos. Influyen diversos factores como: edad, genética, comorbilidades, fallas o insuficiencias orgánicas e interacciones medicamentosas. Es importante tener en cuenta todas estas variables al momento de seleccionar un opioide para intentar evitar el desarrollo de eventos no deseados. Tenerlos en cuenta facilita además la adherencia al tratamiento y disminuiría la tasa de abandono.

Constipación

Por diversos mecanismos a nivel del tracto gastrointestinal y del SNC, los opioides reducen la motilidad del tubo digestivo, lo cual se traduce en una mayor reabsorción de agua y electrolitos de la materia fecal y disminución de la secreción pancreática y biliar. Esto sucede en un 90% de los pacientes tratados, por lo que la prevención con laxantes está fuertemente indicada concurrentemente a la prescripción del opioide.

Además del uso de la opioides, los enfermos de cáncer avanzado tienen otros factores de riesgo, como suelen ser el uso de otros fármacos facilitadores (antidepresivos o antiespasmódicos, por ejemplo), inactividad, debilidad, baja ingesta de líquidos, etc.

Los laxantes deben ser prescritos de rutina, de manera preventiva o como tratamiento de la constipación por opioides (Rec I A: ESMO 2018)³.

Informar al paciente y su familia los motivos e importancia del uso de laxante es imprescindible para asegurar su adherencia.

Sin embargo, hay limitada evidencia de cuál es el laxante más apropiado para la profilaxis de constipación inducida por opioides.

Se sugiere iniciar con un solo laxante: osmótico (por ejemplo, polietilenglicol, lactulosa o sorbitol) o estimulante (como picosulfato, bisacodilo o productos a base de magnesio, sennosidos).

Entre los laxantes más frecuentemente utilizados están los de contacto (ej.: senna 2 comprimidos a la noche) o la administración diaria de un laxante osmótico (lactulosa 30 ml por día o leche de magnesia).

Otra opción es indicar laxantes estimulantes (bisacodilo 5 mg cada 12 horas (dosis máxima 30 mg/d picosulfato de sodio (5 a 10 mg por día)²⁵.

La guía de la NCCN para el dolor por cáncer en el adulto, recomienda un laxante estimulante o una cucharada colmada (17 g) de polietilenglicol en un vaso de agua 2 veces al día.

Basados en la actual literatura, el docusato (emoliente), no ha mostrado beneficios, por lo cual, no se recomienda para prevenir la constipación inducida por opioides.

Si bien mantener una adecuada dieta rica en fibras e hidratación, es recomendable, muchos pacientes con enfermedad oncológica avanzada no pueden sostenerlo, por lo que suplementos dietarios como psyllium son inefectivos y pueden además empeorar la constipación si no se acompañan de una ingesta abundante de líquido²⁶.

Si la constipación ya está instaurada, siempre descartar y tratar causas concurrentes.

Los laxantes deben ser titulados según necesidad cada 1 a 2 días de iniciada la constipación, con control cercano de su evolución y pautas de llamado.

Si la constipación persiste, siempre es prudente descartar oclusión intestinal maligna.

Agregar un laxante con mecanismo de acción diferente como estimulante si el de base tiene acción osmótica o viceversa.

Puede considerarse el uso de supositorios para lubricar y estimular el peristaltismo a nivel rectal. La rotación a fentanilo o a metadona puede ser considerada.

Si la constipación persiste por más de 3 días, debe considerarse realizar un tacto rectal y eventual enema evacuante.

En los países donde existe disponibilidad (en Argentina no disponible al momento de esta revisión), puede considerarse el uso de antagonistas de receptor opioide a nivel gastrointestinal. Su uso está indicado si la constipación continúa o se repite a pesar de las precauciones recomendadas y solo si se tiene la certeza de que es claramente inducida por opioides.

La metilnaltrexona está aprobada por la FDA para la constipación inducida por opioides en adultos con enfermedad avanzada que reciben cuidados paliativos.

Naloxegol y oraldemedine fueron aprobados por la FDA para constipación inducida por opioides en adultos con dolor crónico no oncológico²⁶.

Náuseas y vómitos

La incidencia de náuseas y vómitos en pacientes tratados con opioides para dolor crónico es de 40 y 15-25% respectivamente. La fisiopatología se entiende por 3 mecanismos: efecto directo del opioide sobre la zona quimiorreceptora gatillo, aumento de la sensibilidad vestibular y retraso del vaciado gástrico²⁷.

En general, se producen al inicio del tratamiento, pero la tolerancia a dicho efecto suele producirse rápidamente, desapareciendo a los 3-5 días, siendo infrecuente su persistencia.

Si esto sucede, debemos tener en cuenta que puede deberse a boca seca, reflujo, anorexia, saciedad temprana y constipación.

En el transcurso del tratamiento, puede aparecer náuseas y vómitos, debido a otras situaciones clínicas más complejas a descartar. Son ejemplo de las mismas: constipación o suboclusión intestinal, metástasis cerebrales, quimioterapia, radioterapia, hipercalcemia.

Una vez descartadas todas estas causas, podemos abordar las náuseas y vómitos inducidos por opioides de diferentes: rotación de un opioide por otro, cambio en la vía de administración y el uso de antieméticos. Sin embargo, existe limitada evidencia que soporte el uso de dichas prácticas y para recomendar una droga antiemética sobre otra²⁶⁻²⁷.

Puede considerarse el uso de metoclopramida, domperidona, levomepromazina, clorpromazina o haloperidol. Estos últimos tres a bajas dosis.

Si las náuseas persisten, se pueden reglar dichas drogas por una semana y modificar la dosis según necesidad. Si la respuesta es insuficiente, se puede sumar un antiemético con mecanismo de acción diferente. Agregar un antagonista serotoninérgico, como ondansetron o granisetron, puede ser de utilidad. Agentes alternativos como escopolamina, dronabinol, corticoides u olanzapina pueden ser considerados²⁶.

Si las náuseas se cronifican por más de una semana debe considerarse la rotación de opioides.

Los cannabinoides están aprobados por la FDA para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (dronabinol, nabilona) y podrían también considerarse en esta situación en estados donde está legalizado. Cabe destacar que la FDA no lo ha aprobado para tal fin²⁶.

Si bien, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso sistemático de antieméticos de manera preventiva al iniciar un opioide, en la práctica diferentes grupos de trabajos, los utilizan de manera sistemática los primeros 3 a 5 días. Luego de ese tiempo, es prudente suspender el antiemético, dado que se produce tolerancia a dicho efecto adverso.

En pacientes con historia previa de náuseas inducida por opioides, el uso de antieméticos de manera profiláctica está altamente recomendado²⁸.

Somnolencia

Ocurre generalmente durante un período de días al inicio del tratamiento y suele remitir en 3 a 7 días por el desarrollo de tolerancia a este efecto.

De todos modos, puede reaparecer en cualquier momento del tratamiento como signo de neurotoxicidad inducida por opioides, siendo indicación de realizar una rotación a otro opioide o si el paciente presenta dolor controlado, disminuir la dosis.

En algunas situaciones, si no coexiste con otros signos de toxicidad, una opción es utilizar bajas dosis de psicoestimulante de manera concurrente, como metilfenidato, dextroanfetamina, modafinilo o cafeína. Cuando se utilizan psicoestimulantes, las dosis deben limitarse a la mañana y al inicio de la tarde para evitar el insomnio.

Se debe tener especial precaución en la combinación de opioides y otras drogas con efecto sedante como los benzodicepinas. La FDA advierte sobre dicha combinación y la eventual depresión respiratoria²⁶.

Neurotoxicidad inducida por opioides (NTIO)

Síndrome neuropsiquiátrico (Bruera, 2003) que comprende trastornos cognitivos, somnolencia, alucinaciones visuales y/o táctiles, mioclonías, convulsiones y/o hiperalgesia. Aunque en la mayoría de los casos se describe en pacientes con altas dosis de opioides, también este síndrome ha sido descrito a dosis bajas.

Los factores predisponentes son: edad avanzada, rápida escalada de dosis de opioides y/o altas dosis, deshidratación, falla renal, infección, edad avanzada, deterioro cognitivo incipiente, uso concomitante de medicación psicoactiva, episodios previos de NTIO.

La NTIO puede ser una de las causas del delirium, que es un cuadro muy frecuente en esta población. Es aconsejable aplicar un test de screening de delirium como el MDAS (Memorial Delirium Assessment), con el fin de diagnosticarlo tempranamente⁵.

Debe considerarse que las causas del delirium son múltiples en más de la mitad de los pacientes. Por consiguiente, apenas lo diagnosticamos, se sugiere²⁹⁻³⁰:

- Rotar el opioide por otro,
- Descender o suspender drogas psicoactivas asociadas (esteroides, benzodicepinas, antimuscarínicos, antidepresivos).
- Asegurar hidratación adecuada: considerar la posibilidad de vía subcutánea.
- Buscar causas metabólicas. No olvidar solicitar calcio iónico (o total ajustado a albúmina) e ionograma al laboratorio (la hiponatremia y la hipercalcemia son entidades frecuentemente asociadas).
- Descartar causas infecciosas.
- Si no revierte con toda esta acción se puede considerar solicitar una neuroimagen. Como las causas del delirium generalmente son múltiples y cada episodio puede repetirse varias veces en un mismo paciente, se sugiere realizar tomografía axial computada tempranamente solo si el paciente presenta convulsiones u otro signo de foco concurrentemente al cuadro confusional.

Mioclonías

Son contracciones incontrolables de ciertos grupos musculares. Se asocian frecuentemente a otro signo de neurotoxicidad. Para su tratamiento se puede rotar de opioide o si el paciente presenta dolor controlado, reducir la dosis. Benzodicepinas como el lorazepam o clonazepam pueden utilizarse mientras se aguarda respuesta al cambio del opioide si el síntoma es severo.

Hiperlgesia inducida por opioides³¹⁻³²

Respuesta paradójica por la cual, un paciente que recibe opioides se vuelve más sensible a ciertos estímulos dolorosos, y en algunos casos experimenta dolor frente a estímulos no dolorosos (alodinia).

El dolor no se encuentra necesariamente en el sitio de injuria y frecuentemente es generalizado, difuso y mal definido, aunque también puede respetar el sitio previo o un dermatoma.

Cuando un paciente muestra una pérdida del efecto opioide en ausencia de progresión de enfermedad o desarrolla un síndrome de mayor dolor durante una escalada de dosis, este efecto adverso puede estar ocurriendo.

Diagnósticos diferenciales de este cuadro son: alto grado de sufrimiento, tolerancia a opioides, progresión de enfermedad o intercurrentia (fractura, infección).

Ante la sospecha del cuadro, siempre es aconsejable realizar una rotación de opioide.

Prurito

Es un síntoma que se observa en el 10% al 50% de los pacientes que reciben opioides, particularmente por vía raquídea y es más probable que ocurra de manera temprana desde el inicio del tratamiento. Suele ser leve y tolerable en la mayoría de los casos. Si el prurito se desarrolla, deben revisarse otras causas asociadas: medicamentosas, hiperbilirrubinemia, etc.

El mecanismo es incierto, pero podría estar mediado por el agonismo de receptores mu centrales. Si bien hay reportados casos de liberación de histamina causada por morfina, desde los mastocitos, otros opioides (ej.: fentanilo, sufentanilo y oximorfona) son menos proclives a producir liberación de histamina y sin embargo se asocian a prurito.

Los antihistamínicos como cetirizina, prometazina o difenhidramina son usados como primera línea de tratamiento con respuesta variable. Hay algunos casos reportados de beneficio con paroxetina.

Una introducción cuidadosa y a bajas dosis de un antagonista opioide como la naloxona o un agonista-antagonista como la nalbufina, puede ser una opción de tratamiento, teniendo en cuenta que puede revertir el efecto del opioide si no se titula lentamente.

Puede además considerarse un antagonista de la serotonina como el ondansetrón²⁶.

Si el síntoma persiste a pesar del intento de tratamiento sintomático, una opción siempre válida es rotar el opioide²⁶.

Sudoración

Algunos enfermos presentan sudoración profusa que puede ser muy incómoda. Suele aumentar por las noches y es más frecuente cuando existe afectación hepática. No pocas veces se agrava cuando el enfermo tiene fiebre causada por el cáncer. A algunos enfermos se les controla bien con corticoides (15 - 30 mg de prednisona o 2 - 4 mg de dexametasona diarios).

Boca seca

Constituye uno de los síntomas más frecuentes en personas con enfermedad avanzada (60-70%) y es el ejemplo más claro de que con medidas extraordinariamente sencillas, se puede mejorar de forma

muy importante el bienestar de los enfermos. Un estado bucal en buenas condiciones es imprescindible para poder realizar cosas tan importantes como beber, comer, hablar y besar.

Para la humidificación, pequeños sorbos de agua, zumos de fruta con cubitos de hielo, manzanilla con limón (anestésico local y estimulante de la saliva respectivamente) y/o salivas artificiales a base de metilcelulosa, esencia de limón y agua (su preparación es factible por cualquier farmacéutico). Hay que utilizarlos con frecuencia, cada 2-4 horas.

Tener en cuenta siempre la posibilidad de candidiasis oral, muy frecuente y molesta y que necesitará un tratamiento específico.

Retención urinaria

Se debe a un efecto periférico sobre nervios que inervan la vejiga y aumentan el tono del esfínter y por unión a receptores opioides de la médula espinal que causan relajación total de la vejiga.

Requiere del pronto alivio con cateterización de la vejiga. Se aconseja disminuir la dosis de las drogas que podrían contribuir a la retención urinaria, como son las con efecto anticolinérgico. Algunos pacientes responden a drogas utilizadas en el tratamiento de la retención urinaria por hipertrofia prostática, como los bloqueadores alfa 1 doxazosina o tamsulosina.

Efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

El uso prolongado de opioides puede en algunos pacientes producir un aumento de los niveles de prolactina, disminución de los niveles de hormonas sexuales y raramente insuficiencia suprarrenal secundaria.

El hipogonadismo produce disfunción sexual, infertilidad, fatiga, pérdida de masa ósea y disturbios del humor. En estos casos y si el contexto clínico lo justifica, estaría indicada la medición de hormonas sexuales y, si las mismas están bajas, considerar el tratamiento hormonal de reemplazo (testosterona en hombres y estrógenos en mujeres).

Desarrollo de tolerancia y dependencia física

Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos. La misma se manifiesta por el acortamiento en la duración de acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta. En general se desarrolla con más facilidad a la analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión y, en mucho menor grado, a la miosis y a la acción gastrointestinal. La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y los mecanismos dependen del tipo de receptor activado.

En el desarrollo de este fenómeno participan muchos mecanismos.

Cuando una persona recibe de forma crónica morfina u otro opioide por vía sistémica, la suspensión brusca del mismo o la administración de un antagonista, desencadena un síndrome de abstinencia, con intensa sintomatología central y vegetativa, mayoritariamente simpática, que demuestra la existencia de un estado de dependencia física. No se deben confundir estos signos, con el desarrollo de una conducta adictiva que implica la búsqueda y administración compulsiva del opioide.

Depresión respiratoria

Es una complicación sumamente infrecuente si los opioides se utilizan de manera racional y controlada. El desarrollo de tolerancia frente a este efecto se desarrolla rápidamente, permitiendo la escalada de dosis aconsejada, sin efectos clínicamente significativos en la respiración.

El riesgo de depresión respiratoria puede ocurrir cuando los opioides:

- Son titulados rápida e inadecuadamente, con ascensos mayores a los recomendados.
- No son monitoreados correctamente (pasa inadvertida una toxicidad leve como somnolencia progresiva, por una determinada cantidad de tiempo).
- Son administrados en pacientes con síndrome de apnea de sueño o comorbilidad cardiopulmonar severa que limita la reserva ventilatoria.
- Se combinan con un hipnótico-sedante sin tener precaución.
- Se seleccionan sin tener en cuenta su vía de eliminación- metabolización en pacientes con Insuficiencia hepática y/o renal.
- Son consumidos en altas dosis por uso indebido o por error.

Una particular atención se requiere con el uso de metadona, por su compleja farmacocinética y farmacodinamia, su larga e impredecible vida media, su liposolubilidad y capacidad de acumularse en tejido celular subcutáneo.

Según la gravedad, se deberá:

- Asegurar una adecuada hidratación.
- Evaluar requerimientos de oxígeno.
- Indicación de naloxona.
- Rotar o suspender el opioide con un monitoreo cercano.

Uso de naloxona

La naloxona, un antagonista opioide competitivo con alta afinidad para el receptor mu, es el “antídoto” utilizado para revertir la depresión respiratoria y del SNC, pero debe administrarse cautelosamente para evitar un síndrome de abstinencia aguda a opioides en los pacientes tolerantes y otros eventos no deseados asociados a su utilización.

La reversión abrupta de la acción del opioide en pacientes tolerantes puede resultar en dolor intenso, náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial, temblores y convulsiones. Edema pulmonar, arritmias y paro cardiorrespiratorio, fueron asociados también a la administración de naloxona.

Por lo expuesto, la naloxona no debe administrarse a pacientes somnolientos de fácil despertar. Si la hipoventilación y la sedación moderada ocurren cercanas al pico esperado de la actividad opioide, es mejor suspender el opioide hasta que la frecuencia respiratoria aumenta o hasta que el dolor reaparezca.

La naloxona debe reservarse para depresión respiratoria sintomática: frecuencia respiratoria menor de 8 a 10 respiraciones por minuto y saturación menor de 90% (a aire ambiental) o pCO₂ mayor de 45 mmHg, o para obnubilación progresiva.

En el final de la vida, en pacientes que reciben exclusivamente medidas para garantizar confort, un enlentecimiento del ritmo respiratorio es esperable. La administración de naloxona en estos pacientes puede ser inconsistente con los objetivos buscados.

Su comienzo de acción es de 1 minuto cuando se administra intravenosamente (IV). Su vida media es de 30 a 120 minutos, dependiendo de la vía de administración, siendo más corta por vía IV.

Otras vías de administración posibles son la subcutánea, intramuscular o intranasal si hubiera disponible spray (no disponible en Argentina). La presentación es en ampollas de 1 ml con 0,4 mg de naloxona.

Se recomiendan dosis de inicio de 0,04 mg a 0,1 mg repitiendo administración cada 2 minutos, según la respuesta de la frecuencia respiratoria. Las dosis repetidas son frecuentemente necesarias ya que la vida media de la naloxona es más corta que la de la mayoría de los opioides. Los pacientes que reciben formulaciones de opioides de liberación sostenida o drogas de vida media larga (como metadona o buprenorfina) pueden requerir una infusión de naloxona continua para prevenir la recurrencia de la depresión respiratoria. Una manera de calcular la dosis a infundir IV o SC, se determina calculando 2/3 de la dosis con la que se consiguió despertar al paciente por hora o administrar 0.04 mg/kg peso por día en infusión continua.

Para su administración tener en cuenta que no debe utilizarse luego de 24 horas de preparada y que es fotosensible por lo que requiere cubrirse de la luz al administrar.

Rotación de opioides

La rotación de opioides hace referencia sencillamente a la sustitución de un opioide por otro cuando el primero tiene efectos secundarios limitantes de su uso, no hace el efecto esperado a pesar de aumentos apropiados o ambos casos juntos.

Las causas más frecuentes para cambiar de opioides son la toxicidad producida por el que estemos utilizando y la utilización de dosis muy altas o escalada rápida de un determinado opioide (escalada de dosis).

Otras situaciones que tendrían indicación de cambiar el opioide:

- Interacción con otras drogas.
- Preferencia o necesidad de una vía diferente de administración.
- Estado clínico que sugiera un beneficio con otro tipo de opioide debido a su farmacocinética (por ejemplo, disfunción renal, síndrome de malabsorción).
- Consideraciones acerca de disponibilidad o costos.

Tablas equianalgésicas y pasos básicos para realizar un cambio de opioide

Existen tablas de dosis equianalgésicas que permiten determinar las nuevas dosis en caso de necesitar cambiar el opioide. Sin embargo, ellas deben tomarse fundamentalmente como guías que no reflejan estas relaciones con una exactitud matemática. Muchas de ellas están basadas en estudios de la industria farmacéutica para nuevas presentaciones, que incluyen pacientes con dolor postoperatorio y otros tipos de dolor crónico con nula o mínima exposición a opioides.

Es importante conocer algunos cuestionamientos de las más conocidas³³⁻³⁴

- Los estudios son heterogéneos y generalmente de dosis única.
- Las relaciones propuestas representan rangos muy amplios, especialmente con el fentanilo.
- Las mayores discrepancias entre los distintos resultados se encuentran con la oxicodeona, el fentanilo, y la metadona. Siendo en estos dos últimos tal vez de mayor implicancia clínica.
- La metadona es más potente de lo que figura en casi todas las tablas.
- La relación de dosis puede variar según el sentido en que se realice el cambio.

Por lo tanto, los cambios de opioides en el tratamiento crónico deben hacerse con una cuidadosa atención que permita retitular en función de la respuesta analgésica y los efectos adversos obtenidos.

Para efectuar el cambio de un opioide a otro hay que seguir una serie de pasos descritos y analizados por J. Pereira y E. Bruera:

Paso 1: Calcular la dosis diaria total del opioide. Añadir las dosis de rescate utilizadas en 24 horas al total de la dosis de mantenimiento utilizada en 24 horas.

Paso 2: Utilizar las tablas de dosis de equivalencia analgésica para calcular la dosis orientadora del nuevo opioide.

Paso 3: Tener en cuenta la falta de tolerancia cruzada completa. Al cambiar de un opioide a otro, se debe disminuir siempre la dosis del nuevo opioide en un 25-50%, debido a que la tolerancia cruzada entre los opioides no siempre es completa. Se sugiere reducir un 50 % en casos de dolor controlado, teniendo otros factores en cuenta como: la presencia de delirium, pacientes ancianos, frágiles y/o con múltiples comorbilidades. Un 25 % en pacientes con mal control del dolor y en aquellos que no presentan los criterios previamente mencionados.

Paso 4: Establecer la dosis de mantenimiento. Dividir la dosis diaria total del nuevo opioide por el número de dosis que se proporcionan en un día. En el caso de las fórmulas de liberación rápida de los opioides que deben proporcionarse de forma pautada cada 4 horas (por ejemplo, la morfina), el número de dosis diarias será de 6. La metadona debe proporcionarse cada 12 u 8 horas y el número de dosis diarias es, por tanto, de 2 a 3.

Paso 5: Proporcionar las dosis de rescate. Proporcionar dosis de rescate a un 10-15% de la dosis diaria total cada hora, según necesidad.

Paso 6: Valorar regularmente. Realizar seguimiento de los pacientes de forma diaria durante el periodo de cambio hasta que el paciente esté estable (el dolor esté bien controlado y no aparezcan efectos secundarios adversos) durante, como mínimo de 48 horas.

Coeficientes para calcular dosis equianalgésicas de algunos opioides²

Opioide	Relación Morfina v.o /otro opioide	Nivel de Evidencia EAPC
Oxicodona (v.o)	1,5:1	Fuerte
Fentanilo (parenteral /TD)	100:1	Fuerte
Buprenorfina	75:1	Débil
Morfina (parenteral)	2:1 (Mo: Morfina sc) 2-3:1 (Mo: Morfina ev)	

(v.o: vía oral; sc: subcutánea; ev: endovenosa; TD: transdérmico)

Coeficientes para calcular dosis equianalgésicas para rotación de morfina a metadona según Ripamonti³⁵

DEMO	Equivalencia analgésica morfina O / metadona O
30 – 90	4:1
90 – 300	8:1
> 300	12:1

(DEMO: Dosis Equivalente de Morfina Oral; O: vía oral)

Coeficientes para calcular dosis equianalgésicas para rotación de morfina a metadona (Unidad de Cuidados Paliativos Hospital Tornú - Fundación FEMEBA)

DEMO	Equivalencia analgésica morfina O / metadona O
< 100	5:1
100 - 2000	10:1
> 2000	15:1

(DEMO: Dosis Equivalente de Morfina Oral; O: vía oral)

Coeficientes para calcular dosis equianalgésicas para rotación de metadona a morfina³⁶

Equivalencia analgésica morfina O / metadona O
5:1

Ejemplo práctico de cambio de un opioide por otro

Paciente de 50 años, dolor por cáncer, función renal normal.

Recibe 10 mg de morfina oral cada 4 hs. Requiere 4 rescates de 5 mg en las últimas 24 horas por mal control del dolor y náuseas persistentes.

Paso 1: Calcular la dosis total diaria de opioides. Dosis/ día de morfina 60 mg (DEMO) + dosis de rescates (20 mg): 80 mg de morfina día (DEMO diaria total 80).

Paso 2: Calcular dosis equianalgésicas. Dosis equianalgésicas: 1,5 mg de morfina equivalen a 1 mg de oxycodona: por lo que en este caso: (80 dividido 1,5): 53 mg de oxycodona.

Paso 3: Realiza una reducción del 25 al 50%. En este ejemplo: presenta mal control del dolor por lo que descenderemos un 25%: el resultado final sería 40 mg de oxycodona.

Paso 4: Establecer la dosis de mantenimiento. Recibirá oxycodona cada 4 horas: 40/6: 6,6 mg de oxycodona cada 4 horas. Podemos redondear por cuestiones prácticas a 5 mg de oxycodona cada 4 horas.

Paso 5: Proporcionar las dosis de rescate: 10-15% de la nueva dosis/día: 3 mg hasta cada 1 hora, hasta 3 veces/día.

Paso 6: Valoración diaria

Excepciones y particularidades en las modalidades de rotación

- El cambio de metadona a otro opioide y viceversa, dado su farmacodinamia y farmacocinética, presenta una modalidad particular. Se recomienda la supervisión por un médico con experiencia en su uso al realizarlo.
- La rotación de un opioide a fentanilo TD no requiere el descenso de dosis indicado para otras rotaciones.

Rotación a metadona

Como se expuso previamente, la metadona presenta varias diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en comparación con otros opioides fuertes: una larga e impredecible vida media, gran variabilidad interindividual, potencial toxicidad retardada, limitado conocimiento entre las potencias relativas con otros opioides cuando se realiza una rotación en pacientes tolerantes

(suponiendo una potencia relativa mayor que las estimadas en las tablas), y menor tolerancia cruzada de la metadona con otros opioides.

Por todas estas razones, existe una variedad de regímenes establecidos para la rotación a metadona de acuerdo a los diferentes autores.

Algunos, sugieren que la rotación se realice de manera gradual cuando la dosis equivalente de morfina oral es alta (>100-200 mg). Otros en cambio, proponen una rotación rápida (stop and go) que no varía según la dosis.

Quienes proponen una rotación gradual, en tres días o más, sustentan su recomendación en que dicho proceso permite la eliminación de metabolitos proalgésicos, lo cual lleva a un aumento de la potencia relativa de la metadona y a disminuir el riesgo de potencial toxicidad.

Quienes sugieren una modalidad de rotación a metadona en forma rápida o “Stop and Go” (se suspende la morfina e inmediatamente después se inicia tratamiento con metadona), argumentan que, dado el alto volumen de distribución de la metadona y su lento inicio de acción, se necesita comenzar con la dosis plena calculada para alcanzar una concentración efectiva analgésica más rápidamente. De hecho, en algunas situaciones podría utilizarse una primera dosis un 20-30% mayor que la calculada.

Hipotetizan además que este mecanismo de rotación conduciría a una reducción más rápida de los efectos adversos que motivaron el cambio de opioide.

Ninguna de las hipótesis propuestas ha podido ser avalada por diferentes estudios clínicos aleatorizados.

Una revisión sistemática, que tuvo como objetivo comparar los diversos métodos de rotación de opioides a metadona, concluyó que la rotación rápida, no conduce a lograr una analgesia efectiva en menor tiempo y se evidenció, además, una mayor tendencia a presentar efectos adversos. Sin embargo, la evidencia es baja, los estudios heterogéneos en métodos y resultados. Por lo que se requiere mayor evidencia para concluir³⁷.

Ambas técnicas abajo explicadas, utilizan una rotación gradual para los pacientes con DEMO >100 y una rotación directa para los pacientes con DEMO <100.

Los autores de esta guía recomiendan la técnica de rotación gradual ante exposición a alta dosis de opioide previo, para profesionales que no utilizan habitualmente opioides. Esto cobra especial relevancia cuando no existe experiencia en el uso metadona dado las particularidades de la droga previamente descritas.

Técnica de “MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas USA” y de la “Unidad de Cuidados Paliativos de Edmonton, Alberta, Canadá” “Instituto del Cáncer, Milan- Italia”

Día 1: Reducción 1/3 de la dosis del opioide previo, reemplazándola por metadona.

Día 2: Reducción de un 30% adicional la dosis del opioide previo; la dosis de metadona se incrementa solo si el paciente refiere mal control del dolor.

Día 3: Suspensión del restante del opioide previo; el paciente continúa con la dosis de metadona calculada, a intervalos regulares y rescates si fueran necesarios.

Ejemplo: Paciente de 60 años, presenta mal control de dolor oncológico, sin signos de neurotoxicidad inducida por opioides, en tratamiento con morfina oral, DEMO 340.

Reducción 30% de la dosis: 240 mg (equivalen a 20 mg de metadona (Considerando una relación 12:1 por DEMO inicial > a 300, según Rippamonti) que planificamos indicar al tercer día.

Día 1: indicamos 2/3 de la dosis en morfina: 160 mg y 1/3 que suspendimos lo reemplazamos por metadona: 7 mg d.

Día 2: reducimos otro 30 % de morfina: 80 mg y reemplazamos por metadona: 14 mg (7 mg + 7 mg).

Día 3: suspendemos morfina e indicamos los 20 mg de metadona calculados. En el transcurso de los 3 días, indicaremos rescates con metadona 2 mg hasta cada 2 horas, hasta 3 veces/día (el 10% de la dosis calculada de metadona para el día 3).

Técnica de la “Unidad de Cuidados Paliativos Hospital Tornú - Fundación FEMEBA” (Basada en la experiencia clínica)

Esta modalidad está basada en la experiencia clínica adquirida durante la realización de un estudio multicéntrico coordinado por Bruera³⁸.

Día 1: Calcular la dosis equivalente entre el opioide de acción rápida previo y la metadona, según las tablas equianalgésicas. Realizar la reducción inicial de la DEMO del opioide de acción rápida previo, del modo que está descrito en las guías de rotación. Dividir la dosis resultante al 50%: el paciente recibirá la mitad de la dosis calculada en metadona y la mitad en el opioide previo.

Día 2: Reducir otro 50% de la dosis del opioide previo y el equivalente en metadona del 50% restante se le suma a la dosis de metadona del día 1.

Día 3: Suspende el opioide previo, convertir esa dosis suspendida en metadona y adicionarla a la dosis de metadona del día 2. Desde el inicio de la rotación, el paciente recibe dosis de rescate del 5-15% de la dosis total inicialmente calculada en metadona, hasta cada 2 horas para el manejo del dolor entre dosis fijas.

Ejemplo: Paciente de 60 años, presenta mal control de dolor oncológico, sin signos de neurotoxicidad inducida por opioides, en tratamiento con morfina oral, DEMO 340.

Reducción 30% de la dosis: 240 mg (equivalen a 24 mg de metadona (Considerando una relación 10:1 por DEMO inicial > 100, propuesta por Femeba) .

Día 1: indicamos 50% de la dosis en morfina: 120 mg y 50% que suspendimos lo reemplazamos por metadona: 12 mg d.

Día 2: reducimos otro 50 % de morfina: 60 mg y reemplazamos por metadona: 18 mg (12 mg + 6 mg).

Día 3: suspendemos morfina e indicamos los 24 mg de metadona calculados. En el transcurso de los 3 días, indicaremos rescates con metadona 2,5 mg hasta cada 2 horas, hasta 3 veces/día (el 10% de la dosis calculada de metadona para el día 3).

Para ambas técnicas:

Si bien la reducción de la dosis del opioide de acción rápida inicial se realiza en forma progresiva hasta su suspensión aproximadamente al tercer día, la dosis de metadona no siempre se incrementa en los días siguientes, sino que las modificaciones en la dosis estarán condicionadas por el balance analgesia-toxicidad, que debe ser evaluado con un adecuado y estricto monitoreo diario. Esto significa, que si al día dos, por ejemplo, el paciente continúa con delirium y presenta buen control del dolor, podemos descender nuevamente morfina sin aumentar la dosis de metadona que habíamos planificado.

Si la dosis equivalente de morfina oral es baja (<100 mg/d) no se justifica realizar una rotación gradual:

Ejemplo: Paciente de 40 años, que se encuentra en tratamiento con morfina VO, DEMO 60, se rota a metadona por mal control del dolor e insuficiencia renal.

Dosis equianalgésica 4:1 (por DEMO < 90, según Rippamonti): 15 mg de metadona.

Descenso del 30% de la dosis por tolerancia cruzada incompleta, en paciente con mal control del dolor (si presenta buen control descender 50%): resulta en 10 mg de metadona.

Indicamos metadona 5 mg cada 12 horas, si dolor, rescates con metadona 2 mg hasta cada 2 horas, hasta 3 veces/día.

Rotación de metadona a otro opioide

Hay pocos estudios que evalúan la mejor forma de sustitución de metadona por otro opioide. Una de las formas de elección por los diferentes centros de dolor y cuidados paliativos es:

1. Suspender totalmente la metadona
2. Calcular las dosis equivalentes entre metadona con el opioide de elección según las tablas de conversión.
3. Reducir la dosis del modo que está descrito en las guías de rotación.

Si la DEMO es > 100: Titular diariamente la dosis del nuevo opioide en 3 días (un esquema posible sería: 1/3 de la dosis calculada el día 1, 2/3 de la dosis calculada el día 2, 3/3 de la dosis calculada el día 3).

Si la DEMO es < a 100: la rotación se realiza de manera directa.

Al igual que la rotación hacia metadona, en la rotación de metadona a otro agonista, la dosis del nuevo opioide no siempre se incrementa en los días siguientes, sino que las modificaciones están condicionadas por el balance analgesia-toxicidad, que debe ser evaluado con un adecuado y estricto monitoreo diario.

Ejemplo con DEMO < 100:

Paciente de 50 años en tratamiento por dolor oncológico con metadona 5 mg cada 12 hs, dolor controlado. Presenta alteración cognitiva de 48 hs de evolución.

Dosis/día de metadona 10 mg.

DEMO: 10 x 5: 50.

Reducción del 50 % por presentar buen control del dolor y NTIO: DEMO 25 (redondeamos a 30)

Indicaremos morfina 5 mg cada 4 hs vía oral.

Si hay dolor: rescates con 5 mg hasta cada 1 hora, hasta 3 veces/día.

Ejemplo con DEMO > 100

Paciente con buen control del dolor y NTIO. Laboratorio normal. Se encuentra con metadona 120 mg/día. Se decide rotar a morfina.

DEMO equivalente (relación 5:1): 600 mg.

Realizamos descenso del 50%: 300 mg de morfina VO. Contemplando que la metadona que venía recibiendo el paciente, puede aún estar acumulada y presenta además NTIO, decidimos indicar la morfina escalando dosis en 3 días.

Día 1: 100 mg de morfina: se puede redondear a 15 mg cada 4 horas.

Si dolor, rescates con el 10% de la morfina calculada para el día 3 (30 mg) para los tres días: sería un factor protector para el paciente, en caso que el porcentaje de descenso realizado haya sido demasiado para él (nos aseguramos en cubrir crisis de dolor).

El día 2 y 3, adecuar dosis según evolución del paciente, pero una posibilidad es:

Día 2: 200 mg de morfina (30 mg cada 4 hs).

Día 3: 300 mg (50 mg cada 6 hs).

Rotación a fentanilo transdérmico (TD)

La rotación de un opioide a fentanilo TD no requiere el descenso de dosis indicado para otras rotaciones. Los estudios originales de fentanilo TD condujeron al desarrollo de una tabla de conversión unidireccional de opioides orales a fentanilo TD. La misma incorporó un factor de seguridad y estudios posteriores dieron soporte a la conclusión de que la relación equianalgésica calculada fue lo suficientemente conservadora por lo que no requeriría una reducción automática adicional.

Debe además tenerse en cuenta que si bien se sabe que la relación equianalgésica propuesta entre morfina oral y fentanilo TD es 100:1, al no poder fraccionar los parches, el cálculo se puede volver inexacto y las dosis deberán redondearse.

Un modo sencillo de poder calcular las dosis de conversión es el propuesto por el MD Anderson Cancer Center²⁴.

Opción 1: teniendo en cuenta que 2 mg de morfina oral equivale aproximadamente a 1 mcg/hora de fentanilo TD.

Ejemplo: una DEMO de 100 mg equivalen a un parche de 50 mcg/hora (1200 mcg en 24 h).

Opción 2: la siguiente tabla de cálculo:

DEMO (mg/día)	Fentanilo TD (mcg/hora)
30-90	25
91-150	50
151-210	75
211-270	100
Cada 60 mg/día adicional	Un adicional de 25 mcg/hora

Esta tabla NO debe ser utilizada para la conversión de fentanilo TD a otro opioide ya que puede sobreestimar la dosis del nuevo agente.

Este mismo grupo de trabajo, sugiere una relación de conversión práctica de fentanilo TD a morfina oral de 1:2,4 y viceversa (Ejemplo: un parche de 25 mcg/hora x 2,4: 60 mg de morfina oral)²⁴⁻³⁹.

La dosis de conversión para rotación de un opioide a fentanilo TD y viceversa, también pueden ser calculadas con las tablas sugeridas por el fabricante.

Una de las dificultades con el sistema de fentanilo TD es que, para lograr niveles analgésicos estables en plasma, tarda aproximadamente de 12 a 24 horas; por lo que es prudente realizar dicha rotación en pacientes con dolor controlado y dosis estables del opioide previo (definido como 48 hs. consecutivas sin aumento en la intensidad del dolor, medido con una escala visual análoga y con un requerimiento de 2 o menos rescates por día)⁴⁰.

En caso de requerir dosis de rescate, estas se realizan con un tercer opioide de liberación rápida vía oral o parenteral.

Cuando se sustituye un agonista opioide por fentanilo, el parche de fentanilo debe ser colocado 8 a 12 horas antes de retirar dicho agonista.

Cuando se rota de metadona a fentanilo, Mercadante y colaboradores recomiendan aplicar el parche de fentanilo inmediatamente después de la última dosis de metadona, teniendo en cuenta la vida media de esta última⁴¹.

Rotación de fentanilo transdérmico a otro opioide

Cuando se sustituye fentanilo por otro agonista opioide, se debe comenzar con la nueva droga aproximadamente 12 horas después de retirado el parche (dado que la vida media del fentanilo transdérmico es de 12 horas o más).

Cuando se rota de fentanilo a metadona, Mercadante y colaboradores recomiendan retirar el parche de fentanilo cuando se instala la primera dosis de metadona, con el objetivo de disminuir el riesgo de dolor mal controlado, teniendo en cuenta la vida media entre ambas drogas⁴¹,

Concluyendo en base a una revisión⁴²

Una revisión sistemática realizada por el departamento de anestesiología y de epidemiología del hospital Universitario de Mainz, Alemania (2018), concluye que la rotación de opioides puede mejorar la analgesia y el grado de satisfacción de los pacientes. Todos los estudios demostraron una disminución del dolor (si esa era la causa de la rotación) o continuar con dolor estable (si la causa era otra).

Uno de los principales factores que condicionan el éxito de la misma, es la dosis del opioide previo. Una mayor dosis, puede reflejar una situación compleja en relación a la analgesia, que se traduce en un impacto negativo para el éxito de la rotación.

Para lograr una analgesia adecuada, en la mayoría de los estudios, se requirió una dosis mayor a la calculada al principio de la rotación (a excepción de la rotación a metadona). Estos autores proponen, a la luz de este hallazgo, replantear en los casos de dolor no controlado, la reducción de la dosis inicial que sugieren diferentes guías.

Concluye además que:

- Las tablas equianalgésicas deben ser utilizadas solo como guías para calcular la dosis del nuevo opioide.
- Dada la complejidad en la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona, existen múltiples regímenes y dosis equianalgésicas cuando se rota a dicha droga, sin un consenso claro. Este procedimiento debe ser llevado a cabo por personal experimentado o bajo un monitoreo clínico del mismo.

En todos los casos deben asociarse medidas generales y apoyo emocional, con especial atención a los ejercicios de relajación y autocontrol. La educación y soporte de los familiares son también relevantes en todos los síntomas de difícil control.

Resumen

El dolor es una experiencia multidimensional que requiere una evaluación de todos los aspectos que influyen en su expresión: concepto de dolor total.

Es necesario hacer evaluaciones periódicas en estos pacientes ya que la enfermedad cambia rápidamente.

Validar la intensidad del dolor que marca el paciente, pero interpretarla sin dejar de considerar los factores psicológicos, sociales o espirituales que amplifican la expresión del dolor físico.

Asegurarle a la familia y al paciente que el dolor puede ser aliviado en un alto porcentaje en la mayoría de los casos.

Hablar con el paciente y la familia acerca de los miedos al tratamiento con morfina o sus congéneres. Explicarle al paciente las diferencias entre tolerancia, dependencia física y adicción.

Tratar de conservar en el paciente su actividad cotidiana tanto como sea posible.

Tratar el dolor activamente de acuerdo a la evolución de los conocimientos

Realizar un manejo del dolor de acuerdo con la Escalera analgésica de la OMS y/o otras guías reconocidas.

Para un manejo racional del dolor por cáncer es necesario la administración de analgésicos en forma regular, con horario determinado, dosis de rescate y tratamiento de efectos secundarios (laxantes y antieméticos).

Titular las dosis (variables para cada paciente) en función del balance entre efecto deseado y efectos secundarios (noción de grado de respuesta a opioides).

Saber que un 50% (25-80% según las series) de los pacientes requerirán más de 1 opioide fuerte (cambio de opioide) durante todo el tratamiento, por razones de toxicidad o de inadecuada analgesia. Optimizar la dosis de opioides antes de agregar adyuvantes.

Debido a que las tablas equianalgésica no son exactas, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se realiza un cambio de opioide.

Evitar el uso excesivo de la dosis de rescate de opioides en pacientes con delirium somatización o abuso de sustancias.

Tener continuamente en cuenta el sufrimiento psicológico, espiritual y como estos interfieren en la expresión del dolor físico.

Caso clínico ejemplificador / integrador

Parte 1: Prescripción de un opioide

Paciente: María de 54 años de edad, presenta diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón EIV (T4-N3-M1). Metástasis en pulmón contralateral, hepáticas, suprarrenales y óseas múltiples. ECOG 3. Tabaquista (50 pack/year). Personalidad ansiosa. Sin otros antecedentes relevantes.

Consulta por dolor mixto en hemitórax derecho, secundario a invasión tumoral costal. Intensidad basal 8/10, con varios episodios al día (5-6) de mayor intensidad (10/10), que refiere como insoportables y asociados al movimiento.

Se encuentra en tratamiento con diclofenac 150 mg/día. Decidimos comenzar con un opioide fuerte:

¿Qué otros datos creen que serían importantes en la evaluación para optimizar el tratamiento analgésico?

- Es importante realizar una evaluación multidimensional, teniendo en cuenta el componente de dolor total y sufrimiento, el estado cognitivo al momento de la primera consulta y el contexto socio familiar.
- Función renal: Otro factor a tener en cuenta en la primera consulta que nos sirve para poder elegir correctamente las drogas a utilizar.
- Explorar si recibió algún otro medicamento a lo largo de la enfermedad y cómo fue la experiencia y si presenta alergia a algún medicamento.
- Evaluar otros síntomas concomitantes que deben ser aliviados. Los mismos, pueden exacerbar la sintomatología dolorosa.
- Identificar factores pronósticos de “dolor de difícil manejo” nos permitirá plantear objetivos realistas con el paciente, su familia y para nosotros mismos. Puede además ser de ayuda para realizar una derivación oportuna a especialista en dolor o en cuidados paliativos.
- Explorar por medio de preguntas abiertas si el paciente o la familia tienen miedos o mitos con respecto a los opioides.

¿Qué efectos adversos probables le comentaremos a María en una primera consulta?

- Recordemos que para mejorar la adherencia al tratamiento es importante advertir sobre los efectos más frecuentes como náuseas, vómitos, constipación y somnolencia inicial. También es un momento adecuado para mencionar cómo prevenirlos.
- Hacer hincapié que ante cualquier otro efecto o si notan algo que les llame la atención nos contacten telefónicamente. Si el paciente pregunta acerca de otros efectos adversos, tomaremos tiempo para explicarles cada uno y evacuar sus dudas.
- Cada consulta subsiguiente es una buena ocasión para seguir educando acerca de otros efectos que pueden provocar los opioides. De hecho, en la pesquisa de los mismos, surgirá la necesidad de transmitir porque realizamos ciertas preguntas como: ¿Ha tenido alguna percepción diferente? ¿Soñar estando despierto? ¿Como que alguien lo tocara? Así como también las preguntas puntuales para el test de screening.
- Realizaremos además un contacto telefónico a las 24-48 horas y una nueva evaluación a la semana.

¿Realizamos las indicaciones de manera clara para que María y su entorno las comprendan?

- Morfina 10 mg: ½ comprimido (5 mg) cada 4 horas.
- Si dolor: Administrar rescates de ½ comprimido hasta cada 1 hora hasta 3 veces por día.
- Si continúa con dolor después del tercer rescate avisar.
- Metoclopramida (10 mg) 40 gotas o 1 comprimido cada 6 horas por 3 días.
- Si presenta náuseas o vómitos: metoclopramida igual dosis con una hora de diferencia. Si no ceden: contactarse telefónicamente.
- Lactulosa 10 ml / día o Bisacodilo 2 comprimidos día e ir regulando según catarsis.
- Mantener una hidratación adecuada, no menor de 1 litro diario.
- Control telefónico en 48 hs.

Parte 2: Retitulación

A la semana, María refiere que continúa con dolor. Intensidad promedio 7/10. Ha recibido 3 rescates de 5 mg cada uno en las últimas 25 horas. Se descartan signos de NTIO. Se constata función renal y resto de parámetros normales en laboratorio solicitado la semana anterior.

Calculamos entonces:

- Dosis día fija 30 mg + dosis de rescates 15 mg: Dosis total 45 mg.
- Ascendemos un 30%: 60 mg/día.

Indicamos:

- Morfina 10 mg (un comprimido) cada 4 horas.
- Si dolor: rescates con morfina 5 mg (1/2 comprimido) hasta cada 1 hora, hasta 3 veces/día

Parte 3: Rotación de opioide

A las 3 semanas, María reinicia con dolor basal severo (8/10) de iguales características. Se han realizado ascensos de dosis por indicación telefónica los últimos días. Se encuentra con una dosis basal de 20 mg de morfina oral cada 4 horas y rescates de 10 mg. En las últimas 24 horas ha tomado 2 rescates que no calmaron el dolor (decidió no tomar un tercer rescate por dolor).

Recibe bisacodilo 3 comprimidos/día con respuesta adecuada. Niega tomar algún otro fármaco. Ingiere adecuada cantidad de líquido.

Marta la hija de María le comenta que está preocupada porque la ve más desatenta y en varias ocasiones presentó episodios de desorientación, con mayor somnolencia durante el día y mayor inquietud por las noche e insomnio.

María nos cuenta que se siente “rara” y que le cuesta mucho concentrarse o pensar claramente, lo cual le provoca angustia. Se realiza un MDAS 14/30 (recordar que el MDAS es un test diagnóstico de delirium que se considera positivo si es mayor de 7/30). En la pregunta dirigida, se detecta que también presenta alucinaciones visuales y táctiles.

Interpretamos que María presenta delirium. Solicitamos un laboratorio con resultados dentro de parámetros normales. Decidimos cambiar el opioide a oxicodona. ¿Cómo lo realizamos?

- Dosis de morfina fija: 120 mg.
- Dosis de rescates: 20 mg.

- DEMO: 140.
- Dosis equivalente de oxicodona: 140/1,5 es 93,3 mg (redondeamos a 90).
- Descenso del 30% por tolerancia cruzada incompleta: 90 mg menos 27 mg: 63 mg (redondeamos a 60 mg).

Indicamos:

- Oxicodona comp 10 mg cada 4 horas VO de LR (liberación rápida) o comp 30 mg cada 12 hs de LP (liberación prolongada).
- Si dolor: rescates con oxicodona de LR, 5 mg hasta cada 1 hora, hasta 3 veces/día.
- Si náuseas o vómitos: metoclopramida 10 mg (1 comprimido o 40 gotas).
- Bisacodilo 1 comprimido cada 8 hs VO.
- Haloperidol 15 gotas (1,5 mg) por la noche. Si hay alucinaciones, inquietud o insomnio: rescates con haloperidol 15 gotas, pudiendo repetir dosis a los 30 minutos. Si no ceden o empeoran: contacto telefónico.
- Control a las 24 horas. Evaluar internación.

Accesibilidad de opioides en Argentina

Argentina tuvo y tiene una amplia disponibilidad de analgésicos opioides débiles y fuertes recomendados para el uso crónico en dolor por cáncer y cuidados paliativos. Entre ellos podemos citar: codeína, tramadol, buprenorfina, morfina, oxicodona, metadona y fentanilo. Sin embargo, la disponibilidad no siempre fue proporcional a la accesibilidad de los mismos. Diferentes razones determinaron esta problemática. Entre ellas podemos citar, la insuficiente capacitación de profesionales prescriptores, el tabú de algunos profesionales de la salud del área médica y farmacéutica (hospitalaria u oficinal) y el costo elevado para las personas sin cobertura social.

Muchas instituciones de salud desde el inicio del desarrollo de los cuidados paliativos en Argentina, (1982-85 en adelante), comenzaron con la preparación de formulaciones magistrales de opioides para garantizar el acceso de bajo costo a los pacientes que asisten. Ejemplos de estas estrategias para facilitar la accesibilidad de opioides para el dolor por cáncer, al Programa de LALCEC de Cuidados Paliativos de San Nicolás provincia de Buenos Aires, los hospitales Garrahan, Gutiérrez, Roffo y Tornú de la Ciudad de Buenos Aires y las provincias de Neuquén, Río Negro, Mendoza, entre otros.

Estrategia de provisión de analgésicos opioides (PrAO) Programa Nacional de Cuidados Paliativos

Para promover la equidad en el acceso al tratamiento del dolor severo en cuidados paliativos, comenzó en 2018 la dispensa de medicación a las diferentes jurisdicciones del país, de la estrategia PrAO del Programa Nacional de Cuidados Paliativos.

Esta consiste en la provisión sin costo para los pacientes de opioides fuertes morfina (comprimidos de 10 mg) y metadona (comprimidos de 5 mg), en efectores del sistema de salud pública capacitados para su prescripción.

Los opioides son fabricados en un laboratorio de producción pública de medicamentos y distribuidos por el estado nacional a los efectores de las distintas jurisdicciones.

La provisión es sin costo para los pacientes y la dispensa nominalizada es registrada en el Sistema integrado de información sanitaria argentino (SIISA).

Bibliografía del capítulo

1 - Fainsinger R et al. *Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP) Administration Manual*
Original: October 2014 Updated: June 30, 2019.
<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/peolc/if-peolc-ed-ecs-cp-admin-manual.pdf>

2 - Caraceni A, Hanks G, Kaasa S. *Use of Opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from EAPC. Lancet Oncol* 2012;13: e58-68

3 - Fallon M, Giusti R, Aielli F. *Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology* 2018;29(4):166–191

4 - Mc Pherson M, Constantino R, Mc Pherson A. *Methadone. Maximizing Safety and Efficacy for Pain Control in Patients with Cancer. Hematol Oncol Clin N Am* 2018; 32(3):405-415

5 - Lawlor PG, Nekolaichuk C, Gagnon B. *Clinical utility, factor analysis, and further validation of the memorial delirium assessment scale in patients with advanced cancer: Assessing delirium in advanced cancer. Cancer* 2000;88(12):2859-67

6 - Sands MB, Dantoc BP. *Single Question in Delirium (SQiD): Testing its efficacy against psychiatrist interview, the Confusion Assessment Method and the Memorial Delirium Assessment Scale. Palliat Med* 2010;24(6):561-5

7 - Fainsinger R, Nekolaichuk Ch, Fainsinger L. *What is stable pain control? A prospective longitudinal study to assess the clinical value of a personalized pain goal. Palliat Med.* 2017;31(10):913-920

8 - Up to Date 2020. *Morphine: Drug information. Disponible online en:*
https://www.uptodate.com/contents/morphine-drug-information?topicRef=350&source=see_link#F8776768

9 - Up to Date 2020. *Hydromorphone: Drug information Disponible on line en:*
https://www.uptodate.com/contents/hydromorphone-drug-information?source=see_link#F52867133

10 - Mc Pherson M, Walker K, Davis M et al. *Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper. JPSM* 2018; 57 (3): 635.

11 - Bruera E. and Watenabe S. *Psychostimulants as Adjuvant Analgesics. JPSM* 1994; 9:412-415

12 - Mercadante S. *The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80(3):460-465

13 - Zeppetella G, Davies AN. *Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 10. Art. No.: CD004311

14 - Mercadante S, Valle A, Porzio G, et al. *Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. Curr Med Res Opin* 2013;29(6):667-671

15 - Mercadante S, Caraceni A, Breakthrough Cancer Pain in Patients Receiving Low Doses of Opioids for Background Pain. *The Oncologist* 2020;25:156–160

16 - Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(1):45-52

17 - Garzón Rodríguez C, Farriols Danés C. Guía práctica para el manejo del Dolor irruptivo oncológico. *Societat Catalano balear de Cures Palliatives* 2013. Disponible online: <https://www.academia.cat/files/204-5902-FITXER/GUIACastellanov1.pdf>

18 - Augusto Caraceni M; Andrew Davies, Guidelines for the Management of Breakthrough Pain in Patients With Cancer NCCN 2013

19 - Mercadante S, Radbruch L, Davies A. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2805–2815

20 - Andrew Neil Davies, Frank Elsner, Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines *BMJ Supportive & Palliative Care* 2018; 8(3):241-249

21 - Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 31;2015.

22 - Mellar D, Pasternak G, Behm B. Treating Chronic Pain: An Overview of Clinical Studies Centered on the Buprenorphine Option. *Drugs*. 2018;78(12):1211-1228

23 - Ahn J, Lin J, Ogawa S. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res*. 2017; 18;10:1963-1972

24 - Cancer Pain-Adult- MD Anderson Cancer Center Guidelines 2017- p 14

25 - Candy B, Jones L, Goodman ML. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003448

26 - Swarm R, Paice J, Anghelescu D. *National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain, version 3.2019*

27 - Sande T, Laird B, Fallon M. The Management of Opioid-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Journal of Palliative Medicine* 2019;22 (1)

28 - Donnelly S, Davis MP, Walsh D. World Health Organization: Morphine in cancer pain management: A practical guide. *Support Care Cancer* 2002; 10:13–35

29 - Lawlor P, Bush S. Delirium diagnosis, screening and management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8:286–295. Internet. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162328/pdf/cospa-8-286.pdf>

30 - Bush S; Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. *The Oncol* 2009; 14:1039-1049. Internet. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/14/10/1039.full.pdf+html>

- 31 - Marion Lee, Sanford Silverman, Hans Hansen. *A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia*. *Pain Phys* 2011; 14:145-161
- 32 - Peter Yi, Peter Pryzbylowski. *Opioid Induced Hyperalgesia*. *Pain Med* 2015; 16:32-36
- 33 - Fine P, Portenoy R. *Establishing "Best Practice" for Opioid Rotation: Conclusion of an Expert Panel*. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:418-425
- 34 - Philip E Shaheen, Declan Walsh, Wael Lasheen. *Opioid Equianalgesic Tables: Are They All Equally Dangerous ?*. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:409-417
- 35 - Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Palastrri D, Stavrakis A De Conno F. *Switching from Morphine to Methadone in Treating Cancer Pain: What is the Equianalgesics Dose Ratio?*. *J Clin Oncol* 1998; 16:3216-3221
- 36 - Walker P, Palla S, Pei B, Kaur G, Zhang K, Munsell N, Bruera E. *Switching from Methadone to a Different Opioid: What Is the Equianalgesic Dose Ratio?*. *J Palliative med* 2008; 11:1103-1108
- 37 - McLean S and Twomey F. *Methods of Rotation from Another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the Available Evidence* *J Pain Symptom Manage* 2015; 50:248-259
- 38 - Mammana G y Bertolino M. *Guía para la prescripción de opioides* 2004;Cap 6, p123-124
- 39 - Reddy A, Tayjasanant S, Haider A. *The opioid Rotation Ratio of Strong Opioids to Transdermal Fentanyl in Cancer Patients*. *Cancer* 2016; 122:149-56.

Capítulo 7

Conclusión

CONCLUSIÓN

Atentos a la escasa e inadecuada utilización de opioides y otros medicamentos destinados al abordaje físico del dolor en nuestro país, es importante y necesario remarcar que la concientización en el entrenamiento para su manejo adecuado es determinante.

Se impone la importancia de la implementación de políticas públicas destinadas a facilitar la accesibilidad y disponibilidad de estos fármacos en todos los ámbitos de atención del país.

Frecuentemente el dolor es la expresión de sufrimiento de una persona. No se traduce directamente de un daño físico causado por la enfermedad, es consecuencia en cambio, de una compleja interacción entre sus dimensiones físicas, socioculturales, psico-emocionales y espirituales.

Cuando la vida de un individuo es atravesada por una enfermedad amenazante, se ponen en juego en su máxima expresión sus recursos y su capacidad intrínseca de superación para poder afrontarla.

Quienes acompañamos en procesos tan complejos, tenemos el desafío de comprender la vida de cada persona, como ser único, ayudar a maximizar y reconocer sus recursos favorables, así como realizar un abordaje integral, integrado e interdisciplinario que permita afrontar y/o superar obstáculos. Se debe además poner en valor la importancia de reivindicar su propia capacidad superadora.

Anexos

ANEXO I

ECS-CP: Edmonton Classification System for Cancer Pain

Rosa L, es una paciente con diagnóstico de cáncer de mama avanzado, dolor óseo secundario a lesión vertebral metastásica y neuropático asociado (radiculopatía por compromiso de raíz). El dolor aumenta de intensidad cuando cambia de posición bruscamente y con maniobras de Valsalva. Rosa tiene antecedentes de depresión y de intento de suicidio hace dos años, en contexto de separación. No tiene amigos. Escasa red. MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale) 2.

Nombre del Paciente: ROSA L

Para cada una de las siguientes características, marque la respuesta más apropiada basada en la evaluación clínica del paciente:

Mecanismo del Dolor

- No** Sin dolor.
Nc Cualquier combinación de dolor nociceptivo visceral y/o óseo o de partes blandas.
Ne *Dolor neuropático con o sin dolor nociceptivo.* ✓
Nx Información insuficiente para clasificar.

Dolor Incidental

- Io** Sin dolor incidental.
Ii *Dolor incidental presente.* ✓
Ix Información insuficiente para clasificar.

Distrés Psicológico

- Po** Sin distrés psicológico.
Pp *Distrés psicológico presente.* ✓
Px Información insuficiente para clasificar.

Comportamiento Adictivo

- Ao** Sin comportamiento adictivo.
Aa Comportamiento adictivo presente.
Ax *Información insuficiente para clasificar.* ✓

Función Cognitiva

- Co** *Sin deterioro cognitivo. El paciente es capaz de proveer su historia de dolor presente y pasada en forma precisa.* ✓
Ci Deterioro cognitivo parcial. Suficiente deterioro como para afectar la habilidad del paciente para proveer su historia de dolor presente y pasada en forma precisa,
Cu Deterioro cognitivo total. Paciente incapaz de proveer su historia presente o pasada de dolor (Delirium grave o demencia en etapa avanzada).
Cx Información insuficiente para clasificar.

Perfil de ECS-CP: **Ne I i P p A x C O** (combinación de las cinco respuestas, una de cada categoría)

Evaluador: _____

Fecha: _____

ANEXO II

Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)

Breitbart W., Rosenfeld B., Roth A., et al: The Memorial Delirium Assessment Scale. J Pain Symptom Manage 1997; 13:128-137

Instrucciones: Calificar con un número según la severidad de los siguientes síntomas de delirium en base a la actual interacción con el paciente o según la evaluación del comportamiento observado o experimentado en las últimas horas (o según en el tiempo que se indique en cada ítem).

Ítem 1: Reducción del nivel de conciencia (alerta)

Calificar el nivel actual de alerta y de interacción con el entorno (entrevistador, otras personas/objetos en la habitación; por ejemplo, pedirle que describa su entorno)

- **0:Nada** (paciente espontánea y completamente consciente del entorno e interactúa apropiadamente).
- **1:Leve** (el paciente no es consciente de la presencia de algunos elementos del ambiente, o no interactúa en forma espontánea apropiadamente con el entrevistador; se vuelve completamente alerta cuando se lo induce firmemente; la entrevista se prolonga pero no llega a interrumpirse seriamente).
- **2:Moderado** (el paciente no es consciente de la presencia de algunos elementos del ambiente, o no interactúa en forma espontánea apropiadamente con el entrevistador; se vuelve incompletamente alerta cuando se lo induce firmemente; la entrevista se prolonga pero no llega a interrumpirse seriamente).
- **3:Severo** (el paciente no es consciente de la presencia los elementos del ambiente, sin interacción espontánea o conocimiento de la presencia del entrevistador; por lo que la entrevista es de difícil a imposible aún con una fuerte estimulación).

Ítem 2: Desorientación

Califique el estado actual preguntando los 10 ítems siguientes: día; fecha; mes; año; estación; piso; nombre del hospital; ciudad; provincia; y país.

- **0:Nada** (el paciente conoce 9-10 ítems).
- **1:Leve** (el paciente conoce 7-8 ítems).
- **2:Moderado** (el paciente conoce 5-6 ítems).
- **3:Severo** (el paciente conoce no mas de 4 ítems).

Ítem 3: Alteración de la memoria reciente

Califique el estado actual utilizando la repetición y el recuerdo de 3 palabras [el paciente debe repetir inmediatamente y recordar las palabras 5 minutos mas tarde de finalizado este ítem. Utilizar distinta

serie de 3 palabras para las evaluaciones sucesivas (por ejemplo, manzana, mesa, mañana; cielo, cigarro, justicia).

- **0:Nada** (repite las 3 palabras y las recuerda).
- **1:Leve** (repite las 3 palabras y falla al recordar 1).
- **2:Moderado** (repite las 3 palabras y falla al recordar 2-3).
- **3:Severo** (falla al repetir 1 o mas palabras).

Ítem 4: Alteración de la prueba de retención de dígitos

Califique el rendimiento solicitando al paciente que repita 3, 4, y luego 5 dígitos hacia delante y luego que realice la enumeración para atrás de 3 dígitos, 4; continuar al siguiente solo si el paciente realiza correctamente el anterior.

- **0:Nada** (el paciente puede enumerar por lo menos 5 números hacia delante y 4 hacia atrás).
- **1:Leve** (el paciente puede enumerar por lo menos 5 números hacia delante y 3 hacia atrás).
- **2:Moderado** (el paciente puede enumerar por lo menos 4-5 números hacia delante y no puede hacerlo con 3 números hacia atrás).
- **3:Severo** (el paciente no puede enumerar 3 números hacia delante).

Ítem 5: Reducción en la habilidad para mantener y cambiar el foco de atención

Observada durante la entrevista, la necesidad de repetir las preguntas o explicar las frases debido a que el paciente pierde la atención, el hilo de la conversación, se distrae por estímulos externos o por estar profundamente absorto en una tarea.

- **0:Nada** (nada de lo anterior; el paciente mantiene y cambia el foco de atención con normalidad).
- **1:Leve** (las alteraciones en la atención descritas ocurren una o dos veces sin prolongar la entrevista).
- **2:Moderado** (las alteraciones en la atención descritas ocurren frecuentemente prolongando la entrevista sin interrumpirla seriamente).
- **3:Severo** (las alteraciones en la atención descritas ocurren constantemente prolongando y haciendo imposible la entrevista).

Ítem 6: Pensamiento desorganizado

Observado durante la entrevista, a través de un discurso incoherente, irrelevante o con vagabundeo, o razonamiento defectuoso, divergente o disperso. Formule al paciente una pregunta compleja (por ejemplo: "describa su situación médica actual").

- **0:Nada** (el discurso del paciente es coherente y dirigido hacia el tema de conversación).
- **1:Leve** (el discurso del paciente es difícil de seguir; las respuestas a las preguntas están ligeramente fuera del tema en cuestión, pero no lo suficiente como para prolongar la entrevista).
- **2:Moderado** (tanto el discurso como el pensamiento están claramente desorganizados por lo que se prolonga la entrevista pero no llegan a interrumpirla).
- **3:Severo** (la evaluación es muy difícil o imposible debido a la desorganización del pensamiento o del discurso).

Ítem 7: Alteraciones de la percepción

Ilusiones, alucinaciones inferidas por un comportamiento inapropiado del paciente durante la entrevista o reconocido por él, como también aquellos referidos por enfermería /familia/ hoja de la historia clínica de las últimas horas o al momento de la última evaluación.

- **0:Nada** (ausencia de ilusiones o alucinaciones).
- **1:Leve** (ilusiones relacionadas con el sueño, alucinaciones fugaces en 1-2 ocasiones sin comportamiento inapropiado).
- **2:Moderado** (alucinaciones o frecuentes ilusiones en varias ocasiones con mínimo comportamiento inapropiado que no interrumpe la entrevista).
- **3:Severo** (frecuentes o intensas ilusiones o alucinaciones con persistente comportamiento inapropiado que interrumpe la entrevista o interfiere con la atención médica).

Ítem 8: Ideas delirantes

Califique las ideas delirantes inferidas de un comportamiento inapropiado durante la entrevista o admitidas por el paciente, como así también aquellas detectadas por enfermería/familia/hoja de la historia clínica de las últimas horas o al momento de la última evaluación.

- **0:Nada** (no evidencia de ideas delirantes).
- **1:Leve** (actitud desconfiada sin una clara ideas delirantes o comportamiento inapropiado).
- **2:Moderado** (presencia de delusiones reconocidas por el paciente o evidenciadas por su comportamiento que no interrumpe la entrevista o solo lo hace marginalmente o interfiere con la atención médica).
- **3:Severo** (persistentes y/o intensas delusiones que resultan en un comportamiento inapropiado que interrumpe la entrevista o interfiere seriamente con la atención médica).

Ítem 9: Actividad psicomotora aumentada o disminuida

Calificar la actividad durante las últimas horas, como así también durante la entrevista haciendo un círculo según corresponda: a) hipoactivo, b) hiperactivo, o c) mixto.

- **0:Nada** (actividad psicomotora normal).
- **1:Leve a-b-c** (la hipoactividad es apenas notable, se expresa como un discreto enlentecimiento en el movimiento. La hiperactividad es apenas notable o aparece como una leve inquietud).
- **2:Moderado a-b-c** (la hipoactividad es evidente con una marcada reducción en el número de los movimientos o marcada lentitud en los movimientos; el paciente raramente se mueve o habla en forma espontánea. La hiperactividad es innegable: el paciente se mueve casi constantemente. En ambos casos, por lo ya expresado, se prolongan la entrevista o el examen).
- **3:Severo a-b-c** (la hipoactividad es severa: el paciente no se mueve o habla sin una estimulación; se encuentra catatónico. La hiperactividad es severa: el paciente se mueve constantemente, reacciona exageradamente a los estímulos requiere vigilancia y/o medidas de contención; completar el examen es difícil o imposible).

Ítem 10: Trastornos en el ciclo sueño-vigilia (desorden del despertar)

Califique la habilidad del paciente de dormir o quedarse despierto según los tiempos apropiados. Utilice la observación directa durante la entrevista, como así también el reporte de enfermería, familia u hoja de la historia clínica que describa alteraciones en el ciclo sueño-vigilia durante las últimas horas o desde la última evaluación. Utilice las observaciones de la noche anterior solo para las evaluaciones de la mañana.

- **0:Nada** (duerme bien a la noche; durante el día no tiene problemas para permanecer despierto).
- **1: Leve** (desviación leve del sueño normal y del estado de despertar: a la noche, dificultad para conciliar el sueño o despertares nocturnos transitorios, necesidad de tomar medicación para dormir bien; durante el día presenta períodos de somnolencia o, durante la entrevista, está somnoliento pero se lo puede despertar fácilmente).
- **2:Moderado** (desviación moderada del sueño normal y del estado de despertar: a la noche, repetidas y prolongadas interrupciones del sueño; durante el día se reportan presenta períodos prolongados de siestas o, durante la entrevista, solo se lo puede despertar completamente con un estímulo vigoroso).
- **3:Severo** (desviación severa del sueño normal y del estado de despertar: a la noche, repetidas y prolongadas interrupciones del sueño; durante el día se reportan presenta períodos prolongados de siestas o, durante la entrevista, no se lo puede despertar completamente con ningún estímulo).

Sobre las autoras

SOBRE LAS AUTORAS

JACQUELINE CIMERMAN

Médica especialista en Medicina Interna.

Certificada en Cuidados Paliativos.

Médica Adjunta de Urgencias del Hospital Sant Joan de Reus. Tarragona, España.

Docente de Curso de Posgrado de Cuidados Paliativos, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, Flacso Argentina.

Docente del Programa de Medicina Paliativa de la Fundación FEMEBA. Argentina.

VICTORIA REY

Médica especialista en Medicina Interna.

Certificada en Cuidados Paliativos.

Coordinadora del Equipo de Cuidados Paliativos Hospital Zonal Ramón Carrillo, San Martín de los Andes. Neuquén, Argentina.

Docente de Curso de Posgrado de Cuidados Paliativos, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, Flacso Argentina.

Docente del Programa de Medicina Paliativa de la Fundación FEMEBA. Argentina.

VALERIA TEDESCHI

Médica especialista en Medicina Interna.

Certificada en Cuidados Paliativos.

Médica de planta de la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital Sommer. Buenos Aires, Argentina.

Docente de Curso de Posgrado de Cuidados Paliativos, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, Flacso Argentina.

Docente del Programa de Medicina Paliativa de la Fundación FEMEBA. Argentina.

GABRIELA PEIRANO

Médica especialista en Medicina Interna.

Certificada en Cuidados Paliativos.

Médica de la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital Tornú. Buenos Aires, Argentina.

Docente de Curso de Posgrado de Cuidados Paliativos, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, Flacso Argentina.

Docente del Programa de Medicina Paliativa de la Fundación FEMEBA Argentina.

MARIELA BERTOLINO

Médica especialista en Medicina Interna.

Certificada en Cuidados Paliativos.

Coordinadora de la Unidad de Cuidados Paliativos Hospital E. Tornú. Buenos Aires, Argentina.

Directora adjunta del Curso de Posgrado de Cuidados Paliativos, Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, Flacso Argentina.

Directora del Programa de Medicina Paliativa de la Fundación FEMEBA Argentina.

Vicepresidente de Icalma, Fundación de Cuidados Integrales.

**Sobre la
Asociación Argentina
de Medicina y
Cuidados Paliativos**

SOBRE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MEDICINA Y CUIDADOS PALIATIVOS

La Asociación Argentina de Medicina y Cuidados Paliativos se creó en 1994 con el objetivo de promover, favorecer y fortalecer el desarrollo de los Cuidados Paliativos en nuestro país, desde todas las ópticas posibles, pasando por lo académico, la asistencial y por supuesto, la gestión, todas herramientas fundamentales para mejorar la calidad de atención de las personas en el final de la vida.

La misión de la Asociación Argentina de Medicina y Cuidados Paliativos es promover, favorecer y fortalecer el desarrollo de los Cuidados Paliativos en la República Argentina, en los ámbitos académico, asistencial y de gestión, brindando asesoramiento técnico específico para mejorar la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades que amenazan o limitan la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana, evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos, sociales y espirituales.

La visión de la Asociación es la de constituirse en una sociedad científica sólida y referente sobre la que se apoye cada profesional y equipo de Cuidados Paliativos del país.

www.aamycp.com.ar



Manual de **DOLOR ONCOLÓGICO DE DIFÍCIL MANEJO**

CIMERMAN, Jacqueline | PEIRANO, Gabriela | REY, Victoria
TEDESCHI, Valeria | BERTOLINO, Mariela

Diseño: Vic Ribnikov | KIBU

Editado en Septiembre de 2021.

Asociación Argentina de Medicina y Cuidados Paliativos

Av. Rivadavia 1255, Of. 309., 1033

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



www.aamycp.com.ar
asoc.arg.mycp@gmail.com