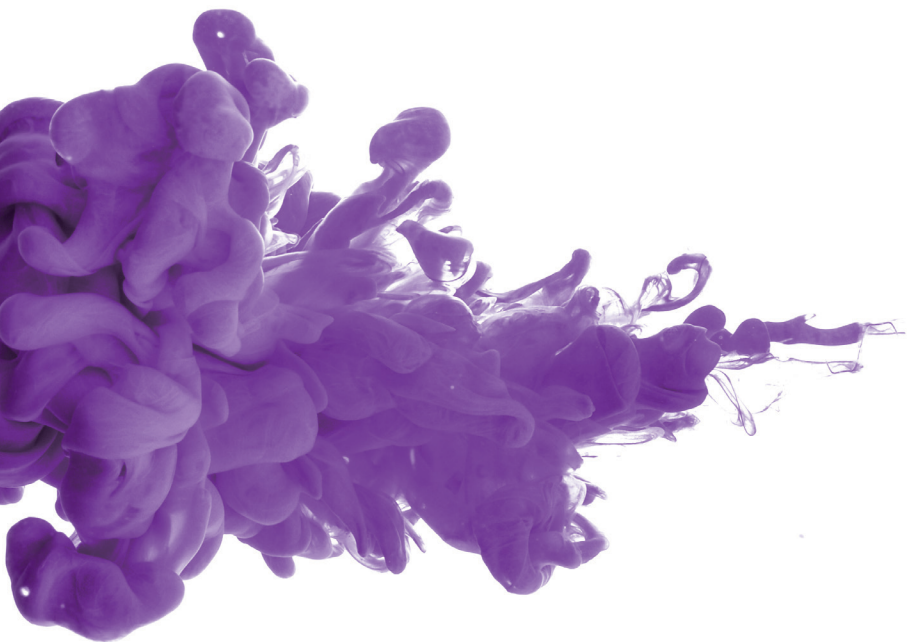


GADO

GUÍA PARA EL ABORDAJE INTERDISCIPLINAR DEL DOLOR ONCOLÓGICO



DECLARACIÓN SOBRE EL USO RESPONSABLE DE LOS FÁRMACOS OPIOIDES (v. Marzo 19, 2024)

Consideraciones generales para el abordaje del dolor con cualquier fármaco que contenga un mecanismo de acción opioide.

No todos los fármacos opioides están autorizados para todos los tipos de indicación del dolor. Consulte siempre la información de la ficha técnica del medicamento.

Es esencial un abordaje individualizado y centrado en el paciente para el diagnóstico y tratamiento del dolor con el fin de establecer una alianza terapéutica entre el paciente y el clínico. Se deben considerar aspectos del paciente que puedan afectar a la dosis de opioide antes de iniciar el tratamiento con el mismo.¹

Para optimizar el tratamiento con opioides:

- Es importante utilizar óptimamente abordajes multimodales no-opioides tanto en dolor agudo como en dolor crónico antes de escalar a analgésicos opioides o de combinar con terapia con opioides.¹
- Los opioides sólo deben utilizarse cuando se prevea que los beneficios para el dolor y la funcionalidad superan a los riesgos.²
- Evaluar las variables de cada paciente que pueden afectar a la dosis de opioides antes de su uso.¹
- Durante el tratamiento continuo con opioides, el profesional sanitario debe trabajar con los pacientes para evaluar y valorar los beneficios y riesgos de una terapia continua con opioides, y ser cuidadoso a la hora de aumentar, continuar o reducir la dosis de opioides.²
- Seleccionar cuidadosamente a los pacientes, evaluar los factores de riesgo de abuso, y llevar a cabo una monitorización regular para asegurar que los opioides se utilizan de forma apropiada y alineada con los objetivos de tratamiento (intensidad de dolor y funcionalidad) acordados con el paciente.^{4,5}
- Concienciar a los pacientes de los potenciales efectos adversos de los opioides, así como de su potencial de desarrollar tolerancia, dependencia y adicción.^{4,5}
- La adicción es posible incluso cuando los opioides se toman según lo indicado.⁶
- Los signos de trastorno de uso de opioides deben ser monitorizados y abordados.^{4,5}

Si se elige un opioide para el dolor agudo, tenga en cuenta:

- El uso de la medicación debería ser por el menor tiempo necesario.¹

Si se elige un opioide para el dolor crónico, tenga en cuenta:

- Continuar con el tratamiento opioide sólo si hay una mejoría clínicamente significativa del dolor y de la funcionalidad que supere los riesgos para la seguridad del paciente.²
- En el tratamiento con opioides a largo plazo se requiere realizar revisiones clínicas regulares, para evaluar, por ejemplo, el control del dolor, el impacto en el estilo de vida, bienestar físico y psicológico, efectos adversos y necesidad de continuar el tratamiento.³⁻⁵
- La forma de discontinuar el tratamiento con opioides si los beneficios no superan los riesgos,² incluyendo la reducción gradual de la dosis cuando sea posible.^{4,5}

Los pacientes y el público en general se pueden beneficiar de materiales educativos claros y de iniciativas de concienciación para favorecer el uso racional de los opioides.⁷

1. Pain management best practices Inter-Agency Task Force report: Updates, gaps, inconsistencies, and recommendations. [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2019. [Citado 19 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pmtf-final-report-2019-05-23.pdf> 2. CDC Clinical Practice Guideline for prescribing opioids for pain — United States, 2022. [Internet]. Recommendations and Reports / November 4, 2022 / 71(3);1–95 [Citado 19 Mar 2024]. Disponible en: CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022 | MMWR 3. O'Brien T, Christrup L, Drewes A, Fallon M, Kress H, McQuay H, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017;21(1):3-19. 4. Opioids aware. [Internet]. Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists. [Citado 19 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware> 5. Kosten T, George T. The neurobiology of opioid dependence: Implications for treatment. Sci Pract Perspect. 2002;1(1):13-20. 6. Rosenblum A, Marsch L, Joseph H, Portenoy R. Opioids and the treatment of chronic pain: Controversies, current status, and future directions. Exp Clin Psychopharmacol. 2008;16(5):405-416. 7. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Addressing problematic opioid use in OECD countries. OECD Health Policy Studies. Paris: OECD Publishing; 2019. [Citado 19 Mar 2024]. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a1828680-en.htm>



Acceso a la declaración de uso responsable

Escanee con la cámara de su dispositivo móvil para acceder a ella. Necesita conectividad a internet.



ÍNDICE DE AUTORES

Coordinadores

Dra. Concepción Pérez Hernández

Jefa de la Unidad de Dolor.
Hospital Universitario de la Zarzuela. Madrid.

Dr. Alberto Alonso Babarro

Unidad de Cuidados Paliativos.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Dr. Alfredo Ramos Aguerri

Oncólogo Radioterápico.
Presidente Comisión Nacional de Oncología Radioterápica.

Dr. Francisco Villegas Estévez

Unidad de Dolor.
Consortio Hospital Provincial de Castellón. Castellón.

Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu

Oncólogo Médico.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Quirónsalud. Sevilla.

Colaboradores

Dra. Carmen Álamo de la Gala

Oncóloga Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Dr. Jorge Contreras Martínez

Oncólogo Radioterápico. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

Dra. María De Madariaga Muñoz

Unidad de Dolor. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid.

Dr. Francisco Gil Moncayo

Psicooncólogo. Instituto Catalán de Oncología. Barcelona.

Dra. Dolores López Alarcón

Unidad del Dolor. Hospital General Universitario. Valencia.

Dr. Fernando López Campos

Oncólogo Radioterápico. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Dr. César Margarit Ferri

Unidad del Dolor. Hospital General Universitario. Alicante.

Dr. Ángel Montero Luis

Oncólogo Radioterápico. Hospital Universitario Madrid Sanchinarro. Madrid.

PRÓLOGO

El seguimiento de las guías terapéuticas existentes y el uso de la Escalera analgésica de la OMS no están dando los resultados esperados en el tratamiento de los pacientes con dolor oncológico.

Los estudios más recientes demuestran prevalencias del 24-60% en pacientes en tratamiento activo del cáncer y del 62-86% en casos más avanzados¹.

La idea de escribir una Guía sobre Dolor Oncológico dirigida a todos los profesionales que participan en el manejo de estos pacientes, surge a partir de las Jornadas sobre Avances en el Dolor Oncológico, llevadas a cabo durante el año 2016.

El objetivo principal de esta guía, a la que se le ha puesto el nombre de GADO por sus siglas, Guía para el Abordaje interdisciplinar del Dolor Oncológico, es ampliar el conocimiento de todos los profesionales involucrados en el cuidado del paciente oncológico, creando una interacción transversal y multidisciplinar entre todas las especialidades, con el fin de mejorar su manejo.

GADO pretende también servir de ayuda para la correcta clasificación del dolor oncológico, especialmente el de componente neuropático y poder diseñar tratamientos analgésicos acordes con cada tipo de dolor que consigan el equilibrio ideal entre eficacia y seguridad.

Para la elaboración de esta Guía han tenido lugar reuniones en las que han participado miembros de las cuatro Sociedades Médicas que representan a los profesionales que habitualmente manejan el dolor del paciente oncológico: SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica), SED (Sociedad Española del Dolor) y SECPAL (Sociedad Española de Cuidados Paliativos). Todos ellos han vertido su larga experiencia y dedicación profesional para, de forma consensuada, unificar criterios e integrar procesos, con el fin de optimizar el manejo del dolor en los pacientes oncológicos.

Su contenido es eminentemente práctico y traduce lo que el médico conoce de primera mano ayudándole a tomar la decisión más eficiente. Abarca desde el diagnóstico de la enfermedad hasta los últimos momentos de la vida del paciente con cáncer.

Esperamos que GADO tenga una gran repercusión clínica entre los profesionales que en su día a día participan en el cuidado de estos pacientes y redunde, este es nuestro principal objetivo, en el beneficio de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Marieke H.J, Van den Beuken-van E., De Rijke J., Kessels A, Schouten C, Van Kleef M, Patijn J. High prevalence of pain in patients with cáncer in a large population-based study in the Netherlands. Pain 132 (2007) 312-320.

SUMARIO

1. Introducción: Tratamiento Interdisciplinar del Paciente Oncológico	7
2. Epidemiología	9
3. Evaluación del Dolor Oncológico	23
4. Tipos de Dolor Oncológico	43
4.1. Dolor Somático	43
4.2. Dolor Visceral	55
4.3. Dolor Neuropático	65
4.4. Dolor Mixto	131
4.5. Dolor Irruptivo	139
5. Tratamiento del Dolor Oncológico	163
5.1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base	163
5.2. Tratamiento con analgésicos tradicionales	179
5.3. Coanalgésicos y coadyuvantes. Tratamiento del dolor neuropático y asociaciones	213
5.4. Tratamiento intervencionista	229
6. Abordaje psicológico	245
7. Situaciones especiales	269
7.1. Paciente con comorbilidades	269
Insuficiencia Renal (IR)	269
Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)	283
Insuficiencia Hepática (IH)	288
Deterioro Cognitivo	302
7.2. Dolor en largos supervivientes	317
7.3. Final de la vida	353

1

INTRODUCCIÓN: TRATAMIENTO INTERDISCIPLINAR DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

A pesar del creciente interés y de las múltiples iniciativas para el manejo adecuado del dolor oncológico, éste permanece sin control en cerca del 50% de los pacientes. Las consecuencias del manejo subóptimo del dolor son devastadoras tanto para la funcionalidad como la calidad de vida de los pacientes¹.

La formación continuada de los médicos a cargo de pacientes oncológicos es vital para poder llevar a cabo sus tareas asistenciales con un nivel de calidad máximo, cumpliendo al mismo tiempo con las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia.

En la actualidad existen numerosas guías que abordan el manejo del dolor en pacientes con cáncer, elaboradas por las distintas Sociedades Médicas de las especialidades involucradas en su manejo²⁻³. Sin embargo, no se dispone de una guía de consenso que aúne la experiencia de trabajo de todos los distintos especialistas.

En el manejo del dolor del paciente oncológico juegan un papel clave tanto los oncólogos médicos, cirujanos, los oncólogos radioterápicos, los médicos de Atención Primaria, los psicólogos/terapeutas ocupacionales, los paliativistas y los especialistas en dolor. Es, por tanto, crítico que se establezca entre todos ellos una comunicación fluida para, con ello, conseguir el manejo óptimo del dolor.

Los **objetivos comunes del abordaje consensuado del dolor oncológico** incluyen:

1. **Posicionar al paciente como centro** de ese tratamiento y promover que sea **parte activa** del proceso.
2. **Adecuar el tratamiento a la fase de la enfermedad** en que el paciente se encuentre: tratamiento quirúrgico, tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia; tratamiento paliativo o terminal, largo superviviente.

3. Constituir el tratamiento del dolor en uno de los pilares básicos y más importantes del tratamiento de soporte, ya que está demostrado que la mejora del dolor, en su faceta de abordaje tridimensional (bio-psico-social), mejora la calidad de vida de todos los pacientes en general, con especial énfasis en los pacientes con cáncer, produciendo un aumento en la supervivencia.
4. Realizar una valoración integral psicológica del paciente, así como de su entorno familiar.
5. Incluir el cuidado y manejo domiciliario para proporcionar una atención óptima, evitando en lo posible los ingresos innecesarios.

Bibliografía

1. Smith T, Saiki C. Cancer Pain Management. Mayo Clin. Proc 2015; 90: 1428-39.
2. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, *et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13: e58-68.
3. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Clin Transl Oncol 2012;14:499-504.

2

EPIDEMIOLOGÍA

La importancia del dolor en el paciente oncológico viene dada por¹⁻⁴:

- Su elevada prevalencia, alcanzando el 90% en fases terminales.
- La frecuente asociación con progresión tumoral.
- El aumento de la incidencia, consecuencia del mayor número de casos detectados anualmente.
- La afectación de la calidad de vida del paciente.

Se estima que un 41% de la población será diagnosticado de cáncer en algún momento de su vida⁵. Todos los registros poblacionales en España han mostrado un importante incremento de la incidencia de tumores malignos. Junto a ello, el envejecimiento de la población y la mayor supervivencia de los pacientes oncológicos, han influido en el aumento de la prevalencia de pacientes con cáncer en España⁴. Teniendo en cuenta que la incidencia de casos nuevos de cáncer en 2008, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fue de 12.667.470 y que la estimación de cáncer para el 2020 es de más de 15 millones y siendo el dolor un síntoma tan prevalente en esta enfermedad, el tratamiento del mismo es o debería ser enfocado como un problema en los sistemas de salud⁶.

DEFINICIÓN

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial. Destaca su carácter multidimensional con vinculación fisiológica, afectiva, sensorial, cognitiva, conductual, así como sociocultural.

La percepción del dolor es dependiente de la interacción entre los impulsos nociceptivos en las vías ascendentes y la modulación en las vías inhibitorias descendentes⁷.

CLASIFICACIÓN

Según su etiología, el dolor presente en los pacientes oncológicos se puede clasificar como⁸:

- **Derivado de la enfermedad.** Es el más frecuente (40-80%). Está causado directamente por la enfermedad, por ejemplo, el causado por infiltración tumoral de órganos y estructuras nerviosas.
- **Asociado a la enfermedad.** Aparece en el 10-25% de los pacientes. Está asociado indirectamente a la enfermedad. Dentro de este tipo se englobarían, por ejemplo, los dolores musculoesqueléticos (lumbalgias) por encamamientos prolongados.
- **Asociado al tratamiento oncológico.** Tiene una prevalencia del 15-20% e incluye el dolor agudo postoperatorio, las secuelas quirúrgicas (cicatrices dolorosas), la enfermedad injerto contra huésped así como el dolor asociado a quimioterápicos, terapias hormonales, o al tratamiento radioterápico.
- **Independiente del cáncer.** Tiene una baja prevalencia (3-10%) y está relacionado con las comorbilidades presentes en el paciente oncológico, como por ejemplo, osteoartritis y polineuropatía diabética **(Figura 1)**⁸⁻¹⁷.

A veces pueden coexistir varios de estos tipos de dolor, sobre todo los relacionados con la enfermedad y su tratamiento.

Figura 1. Tipos de dolor según etiología.



Según su localización. El dolor oncológico puede afectar a distintas zonas anatómicas⁸:

- Cabeza y cuello.
- Tórax.
- Columna vertebral.
- Abdomen y pelvis.
- Extremidades (p. ej. plexopatía braquial u ósea).

Según la cronología. El dolor oncológico puede ser:

- Agudo.
- Crónico.
- Episódico.

Otro tipo de dolor frecuente asociado al cáncer es el **dolor irruptivo**^{18,19}. Desde un **punto de vista fisiopatológico**, el más importante a la hora de su tratamiento, lo podemos clasificar en **nociceptivo** (somático y visceral) y **neuropático** (central o periférico), **idiopático** y **psicógeno**²⁰⁻²².

Según su temporalidad. El dolor es⁸:

- **Intermitente** en un 53% de los casos.
- **Constante**, el resto de los casos.

Además, el dolor **puede estar presente en todas las fases de la enfermedad**. Así, el 53% de los pacientes presentan dolor independientemente de su estadio.

La tasa de supervivencia relativa a cinco años para el conjunto de cánceres diagnosticados en los últimos 10 años es superior al 60%. Esto refleja que hay un número importante de pacientes curados de esta enfermedad que presentan dolor crónico residual. Este subgrupo de pacientes denominados "*long survivors*" o supervivientes de larga duración, tiene gran importancia. Es vital coordinar y establecer las responsabilidades en el tratamiento y seguimiento de su dolor (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación del dolor oncológico⁸.

Clasificación etiológica	• Causada principalmente por cáncer. • Por tratamiento de cáncer. • Por debilidad. • Por patología actual.
Por la localización del dolor canceroso	• Cabeza y cuello. • Torácico. • Vertebral. • Abdominal o pélvico. • Extremidades (p. ej., plexopatía braquial u ósea).
Clasificación fisiopatológica	• Nociceptivo (somático, visceral). • Neuropático. • Mixto. • Psicogénico.
Clasificación temporal	• Intermitente. • Constante.
Clasificación basada en la intensidad	• Leve. • Moderado. • Intenso.

PREVALENCIA

El cáncer se caracteriza por ser un **proceso cambiante**, por lo cual los datos epidemiológicos variarán a lo largo del tiempo y no serán los mismos al inicio que durante el tratamiento activo o en los pacientes que sobreviven largo tiempo frente a los que están en situación terminal.

Por lo tanto, se desconoce la prevalencia real del dolor en los pacientes oncológicos, aunque se estima que se sitúa alrededor del 53% de manera global, pudiendo variar entre el 30% en el momento del diagnóstico y el 90% en estadios avanzados de la enfermedad²³⁻²⁵. Asimismo, la prevalencia oscila entre el 64% en aquellos con afectación metastásica y del 33% en pacientes con largo tiempo de supervivencia²⁶. En este último grupo de pacientes la prevalencia puede ser diferente **según el tipo de tumor**: alrededor del 41% en tumores de mama a los 5 años, un 54% en los tumores de próstata y en un 27% en los tumores colorrectales²⁷.

La prevalencia del dolor es diferente **según la localización del tumor**, siendo más frecuente en los tumores de cabeza y cuello (70%), seguido de tumores ginecológicos y gastrointestinales (60%) así como tumores de mama, pulmón y urogenitales (50-55%)¹⁷.

Por otro lado, entre el 54% y el 59% de los pacientes que reciben tratamiento oncológico también presentan dolor.

Finalmente, también se ha reportado la presencia de dolor en el 35% de los pacientes que, habiendo recibido tratamiento oncológico anteriormente, se encuentran en fase de resolución completa o curativa de su enfermedad^{23-25,28-30} **(Tabla 2)**.

Tabla 2. Estudios de prevalencia de dolor oncológico en pacientes en tratamiento activo²⁸.

Autor/Año	Degner (1995)	Kehen (1995)	Pignon (2004)	Portenoy (1992)	Rummans (1998)	Stevens (1995)	Wang (1999)
Población	Ingresados	Ambulantes Ingresados	Ambulantes	Ambulantes	Ambulantes	Ambulantes	Ambulantes Ingresados
Edad (años)	59	63	60		59, 60	51	48
Localización del tumor	1	2	2, 3, 4, 5	2, 4	5, 7	5	1
Tamaño muestra	434	130	28, 15, 8, 15	181, 145	63, 51	95	216
Sin dolor (%)	77 (*)					65	20
Dolor leve (%)							17
Dolor moderado (%)	23 (**)		29				18
Dolor severo (%)			9				45
Prevalencia dolor (%)		78	71, 85, 38, 47	29, 39	70, 63	35	80

Tipo de cáncer: 1: cualquier localización; 2: gastrointestinal; 3: cabeza y cuello; 4: pulmón; 5: tórax; 6: urogenital; 7: ginecológico. (*): Ausencia de dolor o dolor leve; (**): Dolor moderado o intenso.

IMPACTO DEL DOLOR

El dolor, aparte de por su elevada prevalencia, es un problema importante en el paciente oncológico ya que **repercute en su calidad de vida y disminuye su estado de ánimo** y los pacientes con un bajo estado de ánimo o mal estado emocional tienen menos respuesta al tratamiento, lo cual influirá en la evolución de su enfermedad³¹. Además, cerca del 30% de las visitas a urgencias de los pacientes oncológicos está relacionado con el dolor.

En los largos supervivientes, el dolor repercute asimismo en la capacidad para recuperar su vida laboral³².

El dolor oncológico y su mal tratamiento están relacionados, no solo con la calidad de vida globalmente, sino con la funcionalidad y con la supervivencia³³. El **estrés emocional** se incrementa cuando existe dolor y se reduce cuando este es tratado³⁴.

“El control adecuado del dolor está asociado a la satisfacción del paciente con la atención médica”

La asociación entre **depresión y dolor** ha sido ampliamente establecida, estando relacionada con la duración y la intensidad del mismo^{32,35,36}. En cuanto a los tipos de dolor, el **dolor neuropático** parece estar asociado a una **peor calidad de vida** y a una mayor repercusión comparado con el no neuropático³⁷.

INFRATRATAMIENTO DEL DOLOR

Al menos un 30-40% de los pacientes tienen un **mal control del dolor, especialmente en el último año de su vida**^{38,39}. Esto puede ser debido a múltiples razones, entre otras, el que a menudo no se considere una prioridad en ellos y que el tratamiento correcto sea difícil debido a que la toxicidad o efectos secundarios de los fármacos analgésicos aumentan en pacientes que ya son frágiles, con frecuencia polimedicados y con déficits nutricionales e incluso caquéticos⁴⁰.

Por otro lado, aunque esta tendencia está mejorando sigue siendo frecuente el infratratamiento especialmente en pacientes en tratamiento curativo, con comorbilidades o grupos minoritarios^{39,41-45} (**Tabla 3 y Figura 2**).

Pero son, sin lugar a dudas, la **falta de anamnesis** en las historias clínicas de oncología sobre la existencia y características del dolor junto a que frecuentemente **se desconoce la fisiopatología** que lo produce, las causas más importantes en el infratratamiento del dolor^{38,44,46}.

“La evaluación, el control y la gestión eficaces del dolor oncológico son factores determinantes para el tratamiento”

Tabla 3. Barreras al adecuado tratamiento del dolor oncológico.

Factores dependientes del paciente	Factores dependientes del prescriptor	
• Se resiste a informar sobre su dolor. • Escaso cumplimiento terapéutico. • Alteraciones cognitivas y estrés afectivo que limitan la información • Temor a la adicción o desarrollo de tolerancia. • Temor a los efectos secundarios. • Esfuerzos por ser un “buen paciente” tolerando el dolor. • Creencia de que el doctor debe centrarse en el tratamiento del cáncer en lugar de aliviar su dolor. • Preocupación sobre la impresión negativa de la familia, amigos, si el paciente utiliza medicación para el dolor. • Estoicismo o fatalismo sobre la enfermedad. • Creencia de que el dolor no puede ser mejor tratado. • Problemas para financiar el tratamiento analgésico.	• Escasa comunicación acerca del dolor que sufre el paciente. • Preferencia de uso de analgésicos no potentes. • Fallo en la evaluación del dolor o en el uso rutinario de herramientas que miden el dolor. • Conocimiento no adecuado sobre el manejo del dolor. • Falta de tiempo en la evaluación del paciente. • Excesiva preocupación sobre los efectos secundarios de los opioides, depresión respiratoria y adicción. • Falta de multidisciplinaridad.	
	<th data-bbox="536 1298 936 1332">Factores dependientes del sistema</th>	Factores dependientes del sistema
	• Falta de especialistas en dolor.	

Figura 2. Pasos necesarios para un manejo óptimo del dolor oncológico⁴⁷.



El tratamiento adecuado de cualquier tipo de dolor (incluido el oncológico) debe estar en función de su mecanismo fisiopatológico, ya que es diferente basándonos en esta circunstancia. La **neurofisiología del dolor oncológico es compleja**, incluye mecanismos múltiples y en diferentes localizaciones de tipo inflamatorio, neuropático, isquémico y de compresión. El conocimiento y la habilidad para reconocer estos mecanismos (somáticos, viscerales o neuropáticos) subyacentes o la combinación de los mismos mejora u optimiza el tratamiento adecuado del dolor. Por ello, y aunque la Escalera analgésica de la OMS es un instrumento útil en el tratamiento de estos pacientes, es insuficiente en aquellos que tienen un dolor complejo. En la actualidad se recomienda un modelo de tratamiento más comprensivo, basado en los mecanismos de producción del mismo (su fisiopatología), y multimodal y un tratamiento multidisciplinar e intervencionista en pacientes refractarios^{39,47}.

El dolor es el mayor indicador independiente de supervivencia⁴³. Se ha demostrado que el tratamiento agresivo del dolor incrementa la supervivencia frente a los que no tienen el dolor controlado⁴⁸.

“El tratamiento inadecuado del dolor provoca un aumento de las hospitalizaciones evitables”

Es muy importante, por tanto, la educación de profesionales sanitarios, pacientes y familias en el diagnóstico y abordaje del dolor oncológico, así como la mejora en la comunicación médico-paciente.

El obviar un tratamiento adecuado del dolor es antiético, desfavorable económicamente y, por todo ello, se recomienda considerar el dolor como el quinto signo vital⁴⁴.

Take-home messages

- » La prevalencia general de dolor relacionado con el cáncer es >50%. La prevalencia varía en función del tipo de cáncer y estado de la enfermedad.
- » El control adecuado del dolor está asociado a la satisfacción del paciente con la atención médica.
- » Las discrepancias entre las evaluaciones del paciente y del personal relacionadas con la calidad de la atención ponen de relieve la necesidad de considerar los resultados informados por el paciente en el manejo del dolor.
- » La evaluación, el control y la gestión eficaces del dolor oncológico son determinantes importantes del tratamiento.
- » El dolor relacionado con el cáncer puede tener un impacto negativo sustancial en los pacientes en términos de calidad de vida, adherencia al tratamiento y satisfacción con el tratamiento.
- » Las iniciativas para evaluar la calidad del tratamiento del dolor en la práctica clínica ya se han aplicado ampliamente en otros tipos de dolor con resultados positivos.
- » El tratamiento inadecuado del dolor crónico provoca un aumento de las hospitalizaciones evitables.
- » El infratratamiento del dolor oncológico ha sido ampliamente documentado. Su principal causa es la falta de formación y valoración.
- » El dolor es un predictor importante e independiente de supervivencia en pacientes con cáncer.

Bibliografía

1. Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT *et al.* Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. *Cancer* 1992; 70: 1616-24.
2. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996; 335: 1124-32.
3. Khosravi Shahi P, Del Castillo Rueda A y Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An Med Interna* 2007; 24: 553-6.
4. Cruz Hernández JJ, Carulla Torrent J, de Castro Carpeño J, *et al.* Aula de Oncología médica en control del Dolor: Manual de Dolor. Coordinador: J. J. Cruz Fernández. Ed: Gráficas Enar, 2007.
5. <http://ser.cancer.gov/> SEER Cancer Statistics Review 1975-2010 Updated June 14, 2013, acceso 2 de Febrero de 2017.
6. Frankish H. 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO. *The Lancet* 2003; 361: 1278.
7. Eidelman A, Carr D. Taxonomy of cancer Pain. En: *Cancer pain: Pharmacological, interventional and palliative care approaches*. De: De León-Casasola O. A; Ed Elsevier, 2006; Pg : 3-11.
8. Gutgsell T, Walsh D, Zhukovsky DS, Gonzales F, Lagman R. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. *Am J Hosp Palliat Care*. 2003;20:140-8.
9. Martin LA and Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: Mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 99-117.
10. Caraceni A and Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *IASP task force on cancer pain*. International association for the study of pain. *Pain* 1999; 82: 263-74.
11. Gutgsell T, Walsh D, Zhukovsky DS, Gonzales F, Lagman R. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. *Am J Hosp Palliat Care* 2003;20:140-8.
12. Stute P, Soukup J, Menzel M, Sabatowski R and Grond S. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26: 1123-31.
13. Chang VT, Janjan N, Jain S and Chau C. Update in cancer pain syndromes. *J Palliat Med* 2006;9:1414-34.
14. Khosravi Shahi P, Del Castillo Rueda A y Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An Med Interna* 2007; 24: 553-6.
15. Jost L, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009;20:170-3.2015;49:595-610.
16. Del Barco Morillo E, Rodríguez Sánchez CA, Cruz Hernández JJ. Cuidados continuos en oncología (II): Dolor en el paciente con cáncer. En: *Oncología clínica*. Edición: 5ª; Editor: Cruz Hernández JJ. Ed: Aula Médica; 2012; Pg: 259-295.
17. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, *et al.* Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.

18. International Association for the Study of Pain (IASP). Subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptors of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain 1986; 3 (suppl): S1-S225.
19. Koh M, Portenoy RK. Cancer pain syndromes. In Bruera ED, Portenoy RK (eds), Cancer pain. assessment and management. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2010; 53-85.
20. Del Barco Morillo E, Rodríguez Sánchez CA, Cruz Hernández JJ. Cuidados continuos en oncología (II): Dolor en el paciente con cáncer. En: Oncología clínica. 5ª Edición; De: Cruz Hernández JJ; Ed Aula Médica; 2012; Pg: 259-295.
21. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. Future Oncol. 2016 Nov 23.
22. Hjermstad MJ, Kaasa S, Caraceni A, Loge JH, Pedersen T, Haugen DF, Aass N; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Characteristics of breakthrough cancer pain and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer. BMJ Support Palliat Care 2016;6:344-52.
23. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain The Oncologist 2010, 15:3-8.
24. Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT, *et al*. Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. Cancer 1992; 70: 1616-24.
25. Khosravi Shahi P, Del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. An Med Interna 2007; 24: 553-6.
26. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, *et al*. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol. 2007;18:1437-49.
27. Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors – a systematic review. Int J Psychiatry Med 2010; 40:163-81.
28. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, *et al*. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol. 2007;18:1437-49.
29. Van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2016 ;51:1070-90. En “Counselling y psicoterapia en cáncer”, editor Francisco Gil, Editorial Elsevier, Barcelona, pp. 225-233, 2015.
30. Pérez C, Sánchez-Martínez N, Ballesteros A, Blanco T, Collazo A, González F, Villoria J. Prevalence of pain and relative diagnostic performance of screening tools for neuropathic pain in cancer patients: A cross-sectional study. Eur J Pain. 2015 Jul;19:752-61.
31. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anesth 2013; 111(1): 105-11.
32. Wang CH, Lee SY. Undertreatment of cancer pain. Acta Anaesthesiol Taiwan 2015;53:58-61.
33. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. Health Qual Life Outcomes 2009;7:102.
34. O'Mahony S, Goulet JL, Payne R. Psychosocial distress in patients treated for cancer pain: a prospective observational study. J Opioid Manag. 2010;6:211-22.

35. Agüera-Ortiz L, Failde I, Mico JA, Cervilla J, López-Ibor JJ. Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *J Affect Disord* 2011;130:106-12.
36. Laird BJ, Boyd AC, Colvin LA, Fallon MT. Are cancer pain and depression interdependent? A systematic review. *Psychooncology*. 2009;18:459-64.
37. Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N, Kaasa S, Caraceni A, Strasser F, Heitzer E, Fainsinger R, Bennett MI; On behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Neuropathic cancer pain: Prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med* 2012;27:714-21.
38. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008;19:1985-91.
39. Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, Barrie J, *et al*. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 2010;11:872-96.
40. Sinnott C. Problems recruiting cancer patients to a comparative clinical trial of drug treatments for neuropathic pain in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23: 270-2.
41. Greco MT, Roberto A, Corli O, *et al*. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4149-54.
42. Herr K, Titler MG, Schilling ML, *et al*. Evidence based assessment of acute pain in older adults: Current nursing practices and perceived barriers. *Clin J Pain* 2004;20:331-40.
43. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol* 2016 Nov 23. [Epub ahead of print].
44. Breuer B, Chang VT, Von Roenn JH, von Gunten C, *et al*. Neugut AI, *et al*. How well do medical oncologists manage chronic cancer pain? A national survey. *Oncologist* 2015;20:202-9.
45. Adam R, Bond C, Murchie P. Educational interventions for cancer pain. A systematic review of systematic reviews with nested narrative review of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns* 2015;98:269-82.
46. Herr K, Titler MG, Schilling ML, *et al*. Evidence based assessment of acute pain in older adults: Current nursing practices and perceived barriers. *Clin J Pain* 2004; 20:331-40.
47. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review *Pain* 2012;153: 359-65.
48. Smith TJ, Staats PS, Deer T *et al*. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J. Clin. Oncol* 2002;20:4040-49.

3

EVALUACIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO

El dolor en pacientes con cáncer es considerado como el **quinto signo vital**, así como **el más urgente de todos los síntomas**¹.

Existen diferentes factores que dificultan el correcto abordaje del dolor oncológico de los cuales, su evaluación, es uno de los principales. La incorrecta evaluación origina tratamientos subóptimos que impiden la resolución del problema de forma adecuada.

La correcta valoración del dolor es, por tanto, uno de los aspectos claves a la hora de indicar un determinado tratamiento con el objetivo de controlar el dolor y mejorar la calidad de vida del paciente. Un tratamiento correcto solo es posible cuando va precedido de una adecuada evaluación.

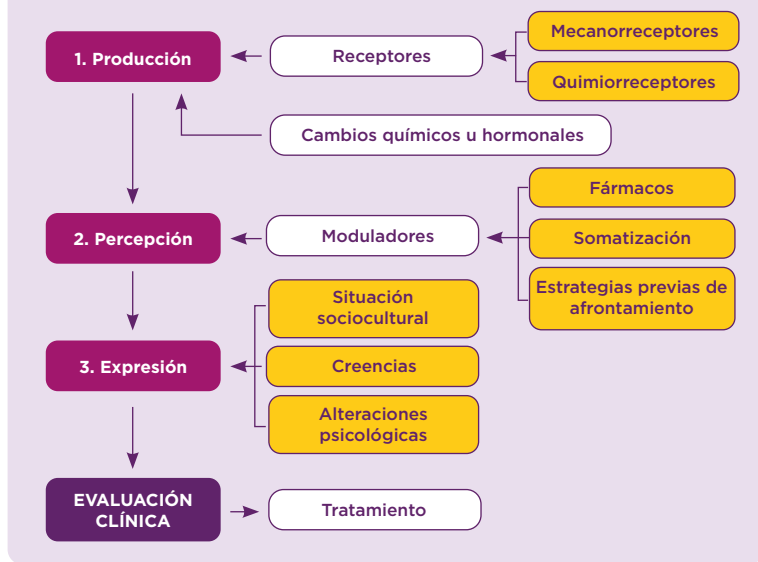
“La correcta valoración del dolor se considera uno de los aspectos claves a la hora de indicar un determinado tratamiento con el objetivo de controlarlo así como mejorar la calidad de vida del paciente”

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL DOLOR

Los síntomas son inherentemente subjetivos, son percepciones, generalmente expresadas mediante el lenguaje. Tanto el proceso de percepción de los síntomas como su expresión, son fenómenos modulados por una gran cantidad de variables. El reto es descubrir no solo el síntoma que refiere el paciente sino los fenómenos que están influyendo en la percepción y expresión de ese síntoma **(Figura 1)**².

Conocerlos nos permitirá elaborar un plan de tratamiento con mayores posibilidades de éxito. La naturaleza multidimensional de los síntomas requiere una estrategia de evaluación y tratamiento multidisciplinar para poder afrontar con éxito las complejas necesidades del paciente y sus familiares.

Figura 1. Producción, percepción y expresión de síntomas².



Evaluar es, mucho más que cuantificar un síntoma, es ayudar al paciente a verbalizar.

En la evaluación inicial del paciente es imprescindible realizar una **anamnesis** adecuada, ya que aporta información complementaria desde el punto de vista clínico como comorbilidades, antecedentes, medicación, síntomas acompañantes del dolor, agravantes y atenuantes del mismo o limitaciones de las actividades de la vida diaria y **exploración física** completa solicitando las pruebas adicionales que se consideren necesarias en función de la sospecha diagnóstica^{3,4} (**Tabla 1**).

“En la evaluación inicial del paciente se debe realizar una anamnesis adecuada y una exploración física completa, seguida de una revisión sistematizada de las características del dolor”

Tabla 1. Pilares de la valoración del dolor oncológico⁴.

• Anamnesis. Autoinforme
• Exploración física y neurosensorial
• Uso de escalas y test: - Analgésias - Calidad de vida - De valoración psicológica
• Pruebas complementarias diagnósticas: - Imagen - Neurofisiológicas - Otras

Una vez obtenida dicha información, se ha de considerar la revisión de forma sistematizada de las **características del dolor** como proceso central de la evaluación. La **Tabla 2** resume las dimensiones a considerar en la evaluación del mismo⁵.

Tabla 2. Dolor oncológico: Dimensiones a considerar en su evaluación⁵.

Importancia	Dimensión	Descripción
1	Intensidad	Cantidad de dolor
2	Patrón temporal	Variaciones en intensidad y frecuencia
3	Factores que alivian o empeoran	Farmacológicos y no farmacológicos
4	Localización	Dónde duele
5	Interferencia	Impacto en la calidad de vida
6	Calidad	Sensación específica asociada
7	Efecto	Significado del dolor
8	Duración	Tiempo de evolución
9	Creencias	Actitudes, estrategias de afrontación
10	Historia	Experiencias dolorosas previas

No hay que olvidar que el paciente oncológico, especialmente el avanzado, experimenta gran cantidad de síntomas, estando a menudo asociados. La identificación de estas agrupaciones de síntomas es importante para el tratamiento.

Así, lo más indicado es dirigir los tratamientos no solo contra un síntoma sino contra el denominado “dolor total”, que engloba todos los síntomas⁶. Hay que orientar, por tanto, el esfuerzo terapéutico hacia el control de todos los síntomas asociados, tanto físicos como psicológicos. Por ejemplo, un paciente con dolor intenso puede experimentar ansiedad, depresión, insomnio, anorexia y pérdida de peso. De igual forma, un paciente con gran ansiedad respecto a la progresión de su enfermedad, suele manifestar una mayor intensidad del dolor⁶.

HERRAMIENTAS DE SOPORTE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR

Los instrumentos de evaluación permiten, por un lado, el diagnóstico y valoración de la intensidad del síntoma y, por otro, monitorizar la efectividad del tratamiento y valorar los efectos secundarios de las medicaciones empleadas. Además, el uso de estas herramientas permite comparar el conjunto de enfermos seguidos en nuestro lugar de trabajo con poblaciones semejantes y comunicar nuestros resultados⁶.

Aunque el diagnóstico del dolor es clínico, la utilización de estos instrumentos de medida es válida tanto para los ensayos clínicos de nuevos fármacos o técnicas analgésicas, como para la práctica clínica diaria, considerándose su correcta medición uno de los avances más significativos en el estudio y tratamiento del dolor⁷.

Los métodos más utilizados en la valoración del dolor oncológico tienen su origen en la **información subjetiva** que el propio paciente aporta sobre la intensidad del dolor. No existe ninguna escala perfecta, ya que esta debería de reunir gran cantidad de requisitos: ser precisa, válida, fiable, sencilla, reproducible, útil en dolor agudo y dolor crónico, y en la valoración inicial y final⁸.

“Los métodos más utilizados en la valoración del dolor oncológico tienen su origen en la información subjetiva que el propio paciente aporta, incluyendo siempre la intensidad del dolor”

Escalas para la evaluación del dolor

Existen, en la actualidad, diversos tipos de escalas, tanto unidimensionales como multidimensionales, que se emplean de rutina en la evaluación de paciente oncológico:

1. Escalas unidimensionales

Cuantifican el dolor, miden su intensidad. Son fáciles de aplicar y su fiabilidad es aceptable pero no contemplan la naturaleza multidisciplinaria del dolor.

- Escalas que valoran la intensidad del dolor:
 - Escala Verbal Simple (EVS).
 - Escala Numérica (EN).
 - Escala Visual Analógica (EVA).
 - Escala de Expresión Facial (EEF).
 - Escala de grises de Luesher.
 - Escala luminosa analógica (Nayman).
 - Termómetro del dolor de Iowa (IPT).
- Escalas de duración:
 - Escala categórica.

2. Escalas multidimensionales

Estas escalas incluyen términos psicométricos; están desarrolladas para evaluar distintos componentes del dolor. Son especialmente útiles en el caso de pacientes con dolor crónico.

- Escalas de cualidades:
 - McGill Pain Questionnaire.
- Escalas de interferencias:
 - BPI-IS.

3. Escalas de pronóstico del control del dolor

Determinan el grado de dificultad del control del dolor.

- Escala NIPAC.

4. Otras escalas

- Escalas que valoran los factores que alivian o empeoran el dolor:
 - Escala de alivio del dolor.

- Escalas de patrón temporal:
 - Evaluación del dolor irruptivo. Escala ABPAT.
- Escala de evaluación del dolor del Memorial.
- Escalas de creencias:
 - Significado del dolor para el paciente³.

5. Escalas diagnósticas de dolor neuropático

Las escalas de dolor neuropático son de *screening* de fisiopatología, buscan discernir si es probable que la fisiopatología del dolor tenga un componente neuropático.

- Escalas que valoran el dolor neuropático:
 - DN4.
 - LANSS.
 - ID-PAIN.
 - NPQ.
 - PainDETECT.

Descripción de algunas de las escalas más utilizadas

• Escala Verbal Simple (EVS)

Conocida también como descriptiva simple. Fue descrita por Keele en 1948, aunque admite variantes. Se trata de una escala categórica verbal del dolor, en la cual el sujeto debe elegir la palabra que mejor cuantifica la intensidad del dolor. Habitualmente, se asocia a cada palabra un valor numérico (0, 1, 2, 3, 4,...) para cuantificarlo y registrarlo⁹.

Su sensibilidad es baja, su rango de respuestas escaso y tiene un uso limitado en la investigación:

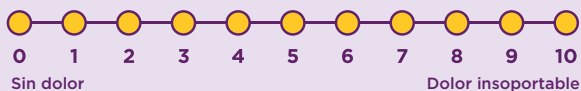
- a) NADA - POCO - BASTANTE - MUCHO;
- b) LIGERO - MODERADO - INTENSO - ATROZ;
- c) NO HAY DOLOR - LEVE - MODERADO - INTENSO - INSOPORTABLE.

Es útil y bien aceptada en ancianos, ya que se trata de una escala simple, fácil de usar y comprender, aunque puede resultar difícil su uso en pacientes con deterioro cognitivo y trastorno del lenguaje al tener que expresar su grado de dolor en términos verbales, a pesar de las equivalencias descritas¹⁰.

- **Escala Numérica (EN)**

Introducida por Downie en 1978, el paciente asigna un valor numérico a su dolor en función del grado de intensidad que considere marcando con una X la casilla elegida (**Figura 2**). Se utiliza una escala del 0 al 10 o desde el 0 al 100 con intervalos iguales, en función de la exactitud que queramos obtener, siendo el 0 la ausencia de dolor y el 10 o el 100 el máximo dolor imaginable⁸. Las escalas pueden presentarse en horizontal o en vertical.

Figura 2. Escala Numérica.

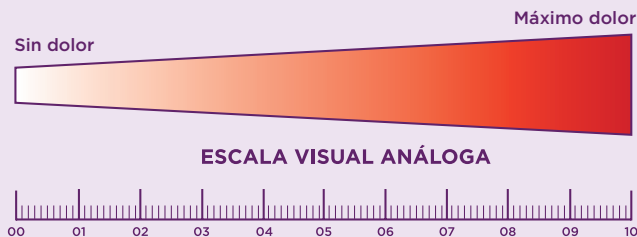


La escala numérica a menudo se utiliza en el contexto de escalas multidimensionales que evalúan varios síntomas con la misma metodología. Esto resulta importante porque, como se ha dicho antes, el dolor no suele ser un síntoma aislado en estos pacientes y se pueden establecer asociaciones de síntomas que son importantes a la hora de planificar el tratamiento.

- **Escala Visual Analógica (EVA)**

Descrita inicialmente por Scott Huskinson en 1976. Está formada por una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud dispuesta entre dos puntos donde figuran las expresiones “no dolor” y “máximo dolor imaginable” que corresponden a las puntuaciones de 0 y 10 respectivamente (**Figura 3**).

Figura 3. Escala Visual Analógica.



La distancia entre el extremo de la escala y el punto marcado por el paciente en milímetros establece la puntuación del dolor. El dolor es variable en cuanto a intensidad a lo largo del día, razón por la cual, se ha planteado que una aproximación adecuada podría ser evaluar la media de dolor en el marco de tiempo de 24 horas antes de la consulta, en vez de hacer valoraciones múltiples. Se evaluarían, así, una media de dolor y después una intensidad máxima y mínima de dolor. No parecen ser útiles las medidas que engloban un tiempo de medida mayor, puesto que son difíciles de precisar por el paciente y, las puntuales, son muy poco significativas¹¹.

La EVA se considera de uso universal en la medición unidimensional del dolor, independiente del idioma y aplicable en diversos ámbitos culturales, sus ventajas son múltiples: simplicidad, fiabilidad, sensibilidad y fácil reproducibilidad. Entre los inconvenientes destaca la imposibilidad, por parte de algunos pacientes, para marcar el punto de intensidad del dolor, por lo que no es fiable en pacientes con deterioro cognitivo u otras situaciones especiales. Existen instrumentos de evaluación del dolor para adultos de edad avanzada con demencia (p. ej. Escala PAINAD¹²).

- **Escala de Expresión Facial (EEF)**

La escala facial de Wong y Baker se utiliza fundamentalmente en la edad pediátrica, muestra la representación de una serie de caras con diferentes expresiones que van desde la alegría al llanto, a cada una de las cuales se le asigna un número del 0 (no dolor) al 6 (máximo dolor) **(Figura 4)**.

Figura 4. Escala de Expresión Facial.



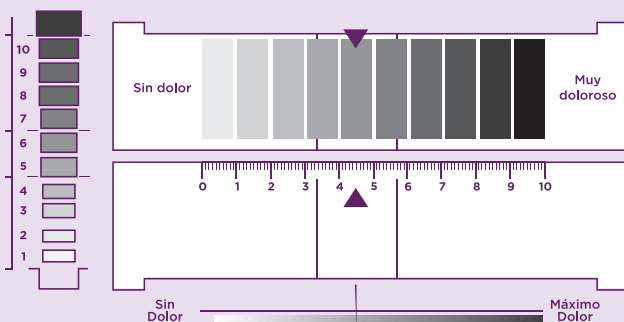
- **Escalas de colores**

- Escala de grises de Luesher**

Utiliza una escala de grises como variante de la intensidad del dolor empleando diferentes tonalidades en una barra horizontal

o vertical. Oscila entre la ausencia del dolor del blanco y el dolor máximo del negro (**Figura 5**).

Figura 5. Escala de grises de Luesher.



Escala luminosa analógica (Nayman)

Esta escala emplea colores en una gradación de intensidad de luz que van desde la ausencia de dolor (blanco) al dolor máximo (violeta) (**Figura 6**).

Figura 6. Escala Luminosa Analógica (Nayman).

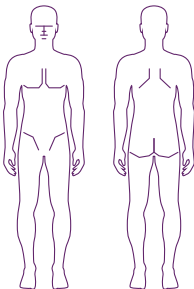


- McGill Pain Questionnaire

Este cuestionario (Melzack, 1975) mide la dimensión sensorial, afectiva y cognitiva. Está compuesto por 20 subclases de descriptores verbales de dolor incluyendo 87 palabras distribuidas en tres categorías más una cuarta categoría de términos misceláneos, además de un esquema corporal para que el paciente indique la ubicación del dolor (**Figura 7**). El paciente señala los términos que mejor describen su dolor, recibiendo una puntuación por cada palabra y obteniendo un resultado total tras la suma de los mismos.

Figura 7. McGill Pain Questionnaire.

Nombre paciente _____		Fecha _____		Hora _____ am/pm	
PRI: S _____ A _____ E _____ M _____		PRI (T) _____		PPI _____	
(1-10)		(11-15)		(16) (17-20) (1-20)	

1 Espasmódico Temblor Palpitante Latente Golpeteo 2 Creciente Repentino Provocado 3 Punzante Taladrante Perforante Puñalada Lancinante 4 Agudo Cortante Lacerado 5 Pellizcante Prensante Picante Calambres Aplastante 6 Tirante Tracción Desgarrador 7 Caliente Quemazón Escaldado Quemadura 8 Punción Picazón Escozor Picadura 9 Insensibilidad Sensibilidad Hiriente Dolorido Fuerte 10 Blando Tenso Áspero Terrible	11 Cansado Exhaustivo 12 Nauseabundo Sofocante 13 Temeroso Espantoso Terrorífico 14 Agotador Debilitador Cruel Perverso Mortal 15 Desdichado Cegador 16 Incómodo Perturbador Abatido Intenso Inaguantable 17 Difuso Irradiante Penetrante Que traspasa 18 Apretado Entumecido Estirante Abrumador Desgarrador 19 Fresco Frio Helado 20 Persistente Nauseabundo Agonizante Horroso Torturante PPI 0 Sin Dolor 1 Suave 2 Incómodo 3 Angustioso 4 Horrible 5 Agudísimo	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Breve Momentáneo Transitorio</td> <td style="width: 33%;">Rítmico Periódico Intermitente</td> <td style="width: 33%;">Continuo Estable Constante</td> </tr> </table>  E = Externo I = Interno Comentarios:	Breve Momentáneo Transitorio	Rítmico Periódico Intermitente	Continuo Estable Constante
Breve Momentáneo Transitorio	Rítmico Periódico Intermitente	Continuo Estable Constante			

Ha sido validado al español mostrando su reproducibilidad para la evaluación del dolor crónico. Este cuestionario es útil para evaluar los aspectos cualitativos y relacionados con el estado emocional, no obstante, los sistemas de puntuación resultan complicados, lo que genera dudas sobre la fiabilidad de las puntuaciones obtenidas¹³.

- Cuestionario Brief Pain Inventory short form (BPI)

El Brief Pain Inventory short form se caracteriza por ser un cuestionario multidimensional que utiliza una escala numérica para cuantificar del 1 al 10 los ítems del cuestionario^{14,15} (**Figura 8**). Consta de 7 escalas numéricas verbales que evalúan tanto la intensidad del dolor como distintos elementos relacionados con la actividad general, sueño, trabajo, estado de ánimo, capacidad de andar, relaciones sociales y disfrutar de la vida. En la práctica clínica diaria, puede ser tediosa su realización, por lo que se recomienda centrarse en el impacto del dolor en el estado de ánimo, en la capacidad funcional y en el descanso nocturno. Hoy en día, se encuentra muy extendido su uso en ensayos clínicos, unida a una adecuada evaluación de la calidad de vida de los pacientes.

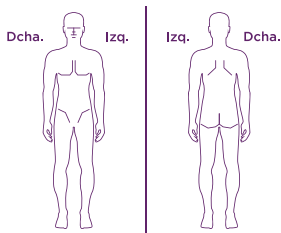
Figura 8. Brief Pain Inventory short form.

BREVE INVENTARIO DE DOLOR (FORMA ABREVIADA)

1. A lo largo de nuestras vidas, la mayoría de nosotros hemos tenido dolor de vez en cuando (como dolores de cabeza, esguinces y dolores de muelas menores). ¿Ha tenido o tiene un dolor diferente de estos tipos a diario?

Sí ☐ No ☐

2. En los diagramas, sombree las áreas donde usted siente dolor. Ponga una X en el área que más le duele.



3. Califique su dolor marcando la casilla junto al número que mejor describe su dolor en su peor momento en las últimas 24 horas.

Sin dolor ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 El peor dolor que puede imaginar

4. Califique su dolor marcando la casilla junto al número que mejor describe su dolor al menos en las últimas 24 horas.

Sin dolor ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 El peor dolor que puede imaginar

5. Califique su dolor marcando la casilla junto al número que mejor describa su dolor en el promedio.

Sin dolor ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 El peor dolor que puede imaginar

6. Califique su dolor marcando la casilla junto al número que le indica cuánto dolor tiene ahora.

Sin dolor ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 El peor dolor que puede imaginar

- **Escala NIPAC**

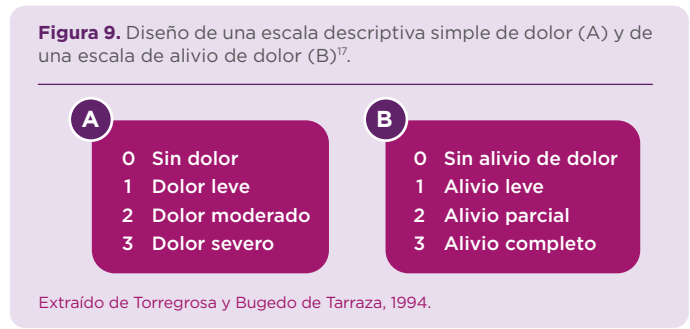
En el proceso de evaluación del dolor, puede determinarse el pronóstico de control del mismo, es decir, el grado de dificultad en su control a partir de los datos obtenidos. Desarrollada desde el Instituto Catalán de Oncología, esta escala se considera una adaptación pronóstica de la escala ECSCP (Edmonton Classification System for Cancer Pain), útil desde el punto de vista clínico en la práctica clínica diaria¹⁶ **(Tabla 3)**.

Tabla 3. Escala NIPAC para la clasificación del pronóstico del control del dolor.

Mecanismo del dolor		Conducta adictiva	
N0	Sin dolor	A0	Sin conducta adictiva
N1	Visceral o somático	A1	Conducta adictiva presente
N2	Neuropático	Ax	Sin información suficiente
Nx	Sin información suficiente	Deterioro cognitivo	
Dolor irruptivo		C0	Sin deterioro cognitivo
I0	Sin dolor irruptivo	C1	Deterioro parcial
I1	Dolor irruptivo presente	C2	Deterioro completo
I2	Sin información suficiente	Cx	Sin información suficiente
Distrés psicológico			
P0	Sin distrés psicológico		
P1	Distrés psicológico presente		
P2	Sin información suficiente		

- **Escala de alivio del dolor**

Categoriza el dolor según la necesidad de analgésicos y se suele confrontar con una escala verbal simple **(Figura 9)**¹⁷.



- Escala The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool (AB-PAT)

Herramienta validada para evaluar el dolor irruptivo de forma estándar y fiable apoyando la realización de ensayos clínicos en esta tipología de dolor. Consta de 15 preguntas de respuesta múltiple. El objetivo es que el paciente distinga hasta tres diferentes tipos de dolor irruptivo. Ha sido validada al castellano y debe ser cumplimentada junto con el paciente por su complejidad¹⁸.

- Tarjeta de evaluación del dolor del Memorial

Documento que mide 27 x 21,5 cm, se presenta doblado por la mitad y se ha consolidado como una medida válida, eficiente y sensitiva¹⁹ (**Figura 10**). Consta de tres escalas visuales analógicas (EVA) que miden la intensidad del dolor, alivio del dolor y humor, más un grupo de adjetivos de intensidad del dolor adaptado de la **escala de clasificación de Tursky**. Útil para diferenciar el peso específico de la intensidad del dolor y del alivio del dolor en el sufrimiento del paciente. Se completa de forma rápida aportando una evaluación multidimensional y ayudando a diferenciar al enfermo entre el dolor y el estado anímico.

Figura 10. Tarjeta de evaluación del dolor del Memorial.



- **Escala Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECSCP)**

Escala autoadministrable, diseñada para su utilización repetida en un mismo paciente. Se usa para la evaluación de los síntomas más frecuentes en el paciente oncológico. Originalmente, fue diseñada como una escala visual analógica pero en versiones posteriores, se añadió una escala numérica para facilitar su comprensión. Este cuestionario puede ser completado por el paciente, un familiar o el personal sanitario cuando el deterioro del paciente lo incapacite. Es el instrumento más utilizado internacionalmente y el que cuenta con mayor cantidad de estudios que corroboran su validez y fiabilidad^{17,120-22} **(Figura 11).**

Figura 11. Cuestionario de Evaluación de Síntomas (ESAS)²².

Nada de dolor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	El peor dolor que se pueda imaginar
Nada agotado (cansado, débil)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo más agotado que se pueda imaginar
Sin náuseas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Las peores náuseas que se pueda imaginar
Nada desanimado	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo más desanimado que se pueda imaginar
Nada nervioso (intranquilo, ansioso)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo más nervioso que se pueda imaginar
Nada somnoliento	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo más somnoliento que se pueda imaginar
Ninguna dificultad para respirar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor dificultad para respirar que se pueda imaginar
El mejor apetito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Nada de apetito
Duelmo perfectamente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor dificultad para dormir que se pueda imaginar
Sentirse perfectamente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Sentirse lo peor que se pueda imaginar
Otro problema	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Especificar otro problema _____		

Adaptado de Carvajal Valcárcel A *et al.* 2013.

- Escalas de detección de dolor neuropático

Escala DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions)

Esta escala fue desarrollada por el Grupo Francés de Dolor Neuropático. Consta de 7 preguntas que pueden ser autoadministradas referidas a síntomas y de otras 3 que son de exploración física. Su principal diferencia consiste en que incorpora un síntoma negativo como es la hipoestesia. Su sensibilidad y especificidad se sitúa alrededor del 80-90%²³ y su punto de corte es 4 o más (Bouhassira *et al.* 2005). Ha sido validada en 15 idiomas, entre ellos el castellano²⁴.

Escala Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

Esta escala evalúa los síntomas neuropáticos (LANSS Pain Scale). Se basa en la identificación y el diagnóstico de pacientes con una experiencia dolorosa en la que predominen los mecanismos neuropáticos. Incluye una serie de descriptores del dolor junto con una exploración de la disfunción sensorial. La primera parte de la escala puede ser autoadministrada, pero la segunda parte (exploración) requiere la intervención de un médico.

El nivel de corte para el dolor neuropático se ha establecido en 12 puntos o superior. La escala de dolor LANSS es un instrumento breve, fiable, que ha demostrado propiedades adecuadas clinimétricas para discriminar el dolor neuropático del dolor nociceptivo. Se encuentra validada al castellano²⁵. Sin embargo, la parte instrumental (la exploración) de la escala, hace que sea difícil la libre aplicación y también dificulta su uso en centros clínicos de baja disponibilidad de tiempo de consulta. Para evitar este problema, se ha realizado una adaptación posterior que obvia la parte de exploración y que es autoadministrada (S-LANSS)²⁶.

Escala ID-PAIN

Cuestionario breve, simple, autoadministrado y de fácil aplicación, para la detección del dolor neuropático. Consta de 8 campos, de los cuales 6 son de dolor neuropático y 2 generales. No requiere exploración. La puntuación total que oscila entre -1 y 5. Validada al castellano²⁷.

Escala Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)

Compuesta por 12 ítems que incluyen 10 referidos a sensaciones o respuestas sensoriales y 2 relacionados con el afecto. La forma corta del NPQ mantiene propiedades discriminativas similares con solo tres ítems²⁸.

Escala PainDETECT

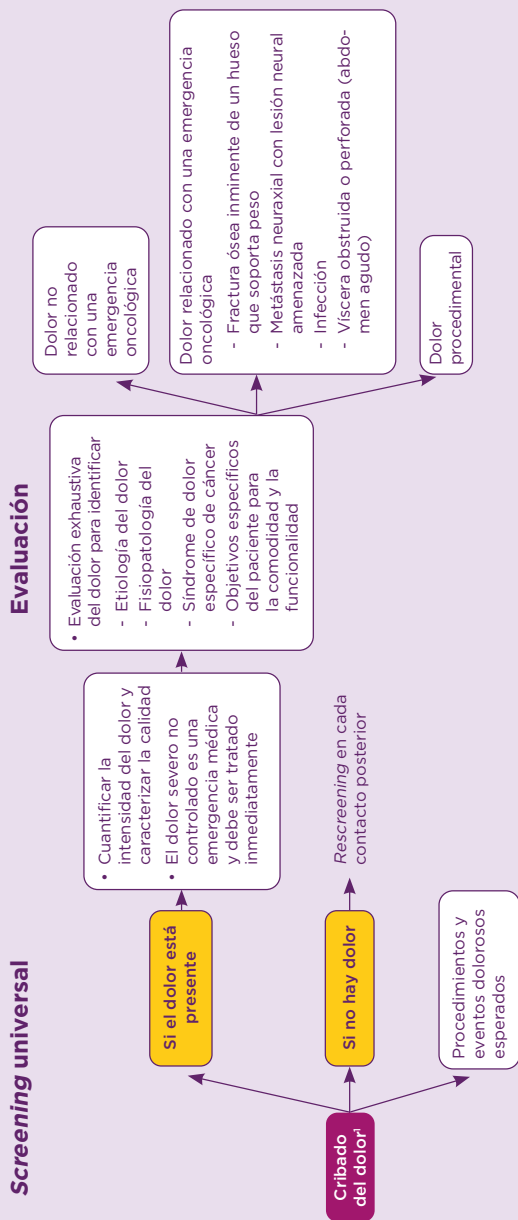
Desarrollada y validada inicialmente en alemán, se trata de una escala autoadministrable con nueve ítems que no requiere examen clínico. Detecta la intensidad del dolor neuropático y discrimina los síntomas y la presencia de dolor nociceptivo (puntuación menor de 12), dolor neuropático posible (entre 12 y 19) y dolor neuropático seguro (puntuaciones por encima de 19). Está validada a 22 idiomas, incluido el castellano²⁸.

En un reciente artículo publicado en abril en la revista *Br J Anesthesia*, basado en un metaanálisis, se evaluó el rendimiento de las herramientas de cribado para identificar el dolor neuropático en pacientes con cáncer.

Se encontró que la precisión general de las herramientas de evaluación LANSS, DN4 y PainDETECT variaba desde 73% al 94%. Se observó que las escalas LANSS y DN4 discriminan significativamente el dolor neuropático del dolor no neuropático. Podemos, por tanto, recomendar ambas escalas para la realización de un diagnóstico clínico más riguroso del dolor neuropático en los pacientes con cáncer²⁹.

A continuación se resumen en un algoritmo adaptado de las Guías en Oncología de la NCCN Clinical Practice las pautas de evaluación del dolor producido por cáncer en paciente adulto (**Figura 12**)³⁰.

Figura 12. Pautas de evaluación del dolor producido por cáncer en el paciente adulto³⁰.



1. Para el dolor crónico en supervivientes de cáncer, ver las Guías de supervivencia de NCCN. Adaptado de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016.

Take-home messages

- » La correcta valoración del dolor se considera uno de los aspectos claves a la hora de indicar un determinado tratamiento con el objetivo de controlarlo así como mejorar la calidad de vida del paciente.
- » En la evaluación inicial del paciente se debe realizar una anamnesis adecuada y una exploración física completa, seguida de una revisión sistematizada de las características del dolor.
- » Los métodos más utilizados en la valoración del dolor oncológico tienen su origen en la información subjetiva que el propio paciente aporta, incluyendo siempre la intensidad del dolor.
- » Existen diversos tipos de escalas, tanto unidimensionales como multidimensionales, para la evaluación del dolor en el paciente oncológico.
- Escalas unidimensionales de valoración del dolor. Pueden registrar:
 - la **intensidad**: escala verbal simple; escala numérica; escala visual analógica; escala de expresión facial; escala de grises de Luesher; escala luminosa analógica; termómetro del dolor de Iowa,
 - los **factores que alivian o empeoran el dolor**: maniobras antiálgicas; escala de alivio del dolor,
 - el **patrón temporal**: evaluación del dolor irruptivo,
 - la **duración**: escalas categóricas,
 - la **localización**: dibujo de esquema corporal.
- Escalas multidimensionales de valoración del dolor: McGill Pain Questionnaire; BPI.
- Escalas de pronóstico del control del dolor: Escala NIPAC.
- Escalas de detección de dolor neuropático, especialmente aplicables la DN4 y la LANSS.
- Otras escalas evalúan: los factores que alivian o empeoran el dolor (Escala de Alivio del Dolor) , el patrón temporal, para el dolor irruptivo (Escala ABPAT), el significado del dolor para el paciente (Escala de creencias) y la Escala de evaluación del Memorial que mide la intensidad del dolor, el alivio y el humor entre otros factores.

Bibliografía

1. Ripamonti CI *et al.* Comparison between numerical rating scale and six-level verbal rating scale in cancer patients with pain: a preliminary report. *Support Care Cancer* 2009;17:1433-4.
2. Dalal S, Del Fabbro E, Bruera E. Symptom control in palliative care--Part I: oncology as a paradigmatic example. *J Palliat Med* 2006;9:391-408.
3. Higginson IJ, *et al.* Clinical Pain Management: Cancer Pain. Arnold. 2003;21-32.
4. Cruz Hernandez JJ, Alamo C, de Castro J, Contreras J, Galvez R, Garcia Mata J, Jara C, Llombart A, Lopez Muñoz F, Perez C, Sanchez Rovira P. En: Monografía Aula de dolor paciente oncológico. Evaluación del dolor ; pg: 45-80. Ed Graficas Enar. ISBN: 978-84-695-4897-4.
5. Cid J *et al.* ¿Qué y cómo evaluar al paciente con dolor crónico? Evaluación del paciente con dolor crónico. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25:687-697.
6. Bruera E *et al.* Routine symptom assessment: good for practice and good for business. *Support Care Cancer* 2008;16:537-538.
7. Holen JC, Polit C *et al.* *J Pain Symptom Manage* 2006;32:567-580.
8. Garzón C, Martínez E, Juliá J *et al.* *Medicina Paliativa* 2010;17:348-359.
9. Porta J, Tuca A, Gómez-Batiste X. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Aran Ediciones. 2008.
10. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, *et al.* Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:17-24.
11. Dalal S, Hui D, Nguyen L *et al.* Achievement of personalized pain goal in cancer patients referred to a supportive care clinic at a comprehensive cancer center. *Cancer* 2012;118:3869-3877.
12. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4:9-15.
13. Lazaro C, Caseras X, Whizar-Lugo V, *et al.* Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clin J Pain* 2001;17:365-74.
14. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adult with cancer. *J Pain*. 2003;4:2-21.
15. Badia X, Muriel C, Gracia A *et al.* Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin* 2003;120: 52-9.
16. Garzón-Rodríguez C, Martínez Losada E, Juliá J, *et al.* Herramientas para la evaluación multidimensional de uso para médicos de Cuidados Paliativos: Proyecto ICO-Tool Kit. *Med Pal (Madrid)* 2010;17:348-59.
17. Torregrosa S, Bugedo G. *Boletín Esc. de Medicina*, P. Universidad Católica de Chile 1994;23: 155-158.
18. Hagen N, Stiles C, Nekolaichuk C, *et al.* The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for Cancer Patients: A Validation Study Using a Delphi Process and Patient Think-Aloud Interviews. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:136-152.
19. Fishman B *et al.* The Memorial Pain Assessment Card: a valid instrument for evaluation of cancer pain. *Cancer* 1987;60:1151-8.

20. Nekolaichuk C, Watanabe S, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System: a 15-year retrospective review of validation studies (1991--2006). *Palliat Med* 2008;22:111-22.
21. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG, *et al.* A multicenter study of the revised Edmonton Staging System for classifying cancer pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:224-37.
22. Carvajal Valcárcel A, Martínez García M, Centeno Cortés C. Versión española del Edmonton Symptom Assessment Sytem (ESAS): un instrumento de referencia para la valoración sintomática del paciente con cáncer avanzado. *Medipal* 2013;20:143-149.
23. Bouhassira D, *et al.* *Pain* 2005; 114: 29-36.
24. Perez C *et al.* Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:66.
25. Pérez C, Gálvez R, Insausti J, *et al.* Adaptación lingüística y validación al español de la escala LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) para el diagnóstico diferencial del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)* 2006;127:485-491.
26. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS store for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005;6:149-58.
27. Gálvez R *et al.* Adaptación al castellano y validación psicométrica del cuestionario ID-PAIN© para la detección de dolor neuropático. *Med Clin (Barc)* 2008;131:572-578.
28. Gálvez R, Mateos S. *Manual Práctico de Dolor Neuropático*. Elsevier, Barcelona 2009;págs:97-103.
29. Mulvey MR, Boland E, Bouhassira D, *et al.* Neuropathic pain in patients with cancer: performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *British Journal of Anaesthesia*. 2017 ISSN 0007-0912 (In Press).
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2016. Available from: <http://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/pain.pdf>.

4

TIPOS DE DOLOR ONCOLÓGICO

4.1. DOLOR SOMÁTICO

DEFINICIÓN

Se define dolor somático como el **producido como consecuencia de la afectación de órganos densos como huesos, músculos y tejido celular subcutáneo**. Se caracteriza por¹:

- estar localizado en la zona afectada,
- incrementarse con la presión de dicha área,
- ser sordo y continuo (aunque pueden presentarse exacerbaciones temporales en su intensidad).

El mejor ejemplo de dolor somático en paciente con cáncer es el dolor producido por una **metástasis ósea**¹. El 30-90% de los pacientes con cáncer avanzado desarrollarán metástasis óseas, siendo los tumores más frecuentemente asociados a su desarrollo el de mama, seguido de próstata y pulmón.

Más de dos tercios de los pacientes con metástasis ósea tienen manifestaciones clínicas: dolor, fracturas patológicas, compresión medular e hipercalcemia². El dolor óseo está presente en el 58-73% de las metástasis líticas y en el 42% de las metástasis osteoblásticas².

El **incremento en la reabsorción ósea** es probablemente el factor más importante en la **génesis del dolor**. Otros factores asociados a su génesis pueden ser: la liberación de mediadores químicos, el aumento de presión intraósea, las microfracturas, el estrechamiento del periostio, espasmo muscular reactivo, la infiltración de la raíz nerviosa o compresión.

Es un dolor de características nociceptivas, muy localizado por la rica inervación del periostio. El dolor puede ser funcional, por debilidad mecánica o mecánico, por pérdida ósea. Es un dolor típicamente incidental y se asocia con relativa frecuencia a eventos esqueléticos, fundamentalmente fracturas patológicas³.

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR SOMÁTICO

La transmisión normal del dolor es el proceso por el cual los estímulos nocivos periféricos son trasladados al cerebro de forma que se pueda localizar la señal topográficamente y permita generar una respuesta apropiada e inmediata para reducir el daño tisular real o potencial. No existe una estructura específica histológica que actúe como receptor nociceptivo. Las neuronas sensitivas aferentes son la puerta de entrada a través de la cual se transmite la información sensorial desde los tejidos periféricos. Las fibras A δ y C son las encargadas de inervar estructuras somáticas. Estas fibras son de pequeño diámetro, no mielinizadas en el caso de las fibras C o finamente mielinizadas en el caso de las A δ .

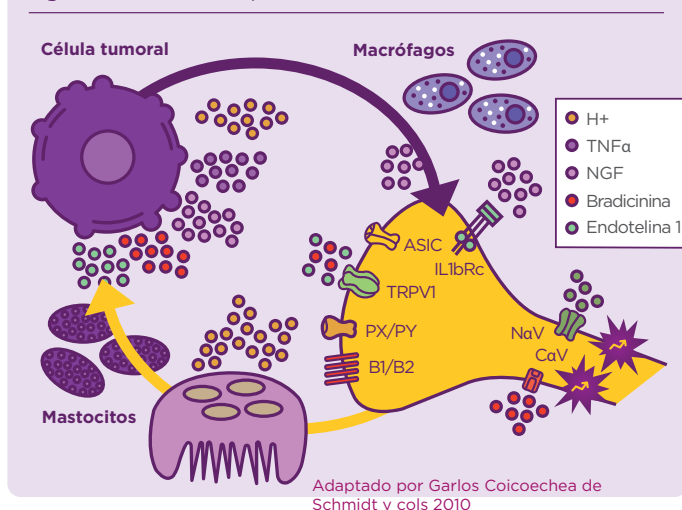
“Los fenómenos de sensibilización periférica y central están implicados en la cronificación del dolor”

Los estímulos mecánicos, químicos o térmicos cutáneos que inducen daño tisular activan transductores polimodales unidos a las fibras A δ y C. La principal función de estas fibras es detectar esos estímulos ambientales, físicos o químicos y convertirlos en señales eléctricas que son transmitidas al sistema nervioso central. El umbral de activación de las fibras varía de forma que existe una especialización para recoger señales de diferente intensidad y mecanismo de producción.

Los estímulos sostenidos o el daño tisular producido por el cáncer pueden alterar el perfil de algunos péptidos, como la sustancia P, contenidos en las neuronas aferentes. La sustancia P induce la producción de óxido nítrico y la degranulación de los mastocitos. De esta forma, se genera vasodilatación con la consecuente liberación de bradisinina. A su vez, la bradisinina es un potente activador de los nociceptores a través de la prostaglandina E2 y de las citoquinas que contribuyen al proceso inflamatorio que, a su vez, produce una mayor sensibilización de los nociceptores.

Todos estos mediadores contribuyen, por tanto, a la sensibilización periférica de los nociceptores, reduciendo el umbral de activación, incrementando la respuesta a estímulos y, finalmente, conduciendo a la **hiperalgesia** denominada **primaria o periférica**^{4,5} (**Figura 1**).

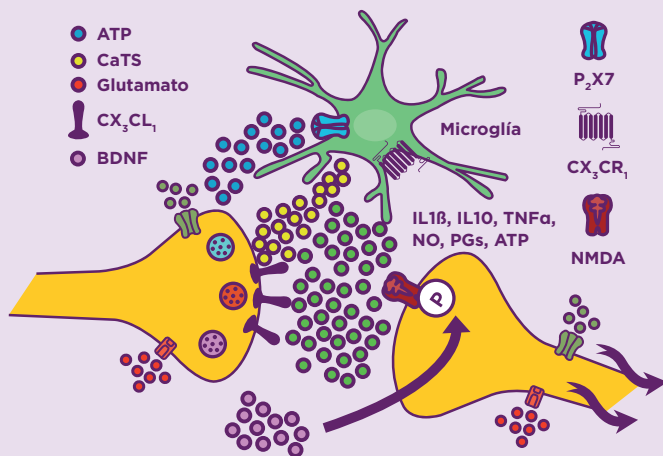
Figura 1. Sensibilización periférica⁵.



La estimulación de los receptores de las fibras Aδ y C produce una **despolarización neuronal**. Esta señal eléctrica es transmitida por la primera neurona, situada en los ganglios raquídeos, al asta dorsal de la médula espinal. En el asta dorsal las sinapsis de las neuronas aferentes permiten la transmisión y modulación del estímulo doloroso. Los neurotransmisores que intervienen en la transmisión pueden ser excitatorios (glutamato, sustancia P) o inhibitorios (encefalinas, GABA) y actúan pre y postsinápticamente, no solo sobre otras neuronas, sino también sobre la glía. La respuesta final es el resultado de la modulación intensa y dinámica que tiene lugar en el asta dorsal.

Los mecanismos que conducen a la hiperalgesia primaria también se producen a nivel central cuando existen estímulos dolorosos mantenidos en el tiempo³. La hiperalgesia secundaria o central está relacionada con la sensibilización central. La **sensibilización central** es la **respuesta aumentada de las neuronas nociceptivas del Sistema Nervioso Central a estímulos normales o “subumbrales”**^{4,6-8} (**Figura 2**).

Figura 2. Sensibilización Central⁷.



Adaptado por Garlos Coicoechea de Bao et al. Mol Pain. 2014 y Clark & Malcangio. Front Cell Neurosci. 2014

El asta dorsal está conectado al cerebro a través de varias vías. Las espinotalámicas llevan la información a las áreas corticales cerebrales, lo que permite valorar la topografía e intensidad del estímulo doloroso de forma consciente. Las espinobraquiales conectan con el hipotálamo y la amígdala, áreas cerebrales responsables de las emociones, elaborando las señales correspondientes a los componentes de la sensación desagradable del dolor. Las vías ascendentes están interconectadas con la memoria y áreas eferentes del cerebro que modulan la señal con diversos factores.

“El conocimiento de los mecanismos implicados en la sensibilización periférica y central ha facilitado el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y permitirá el desarrollo de nuevos fármacos”

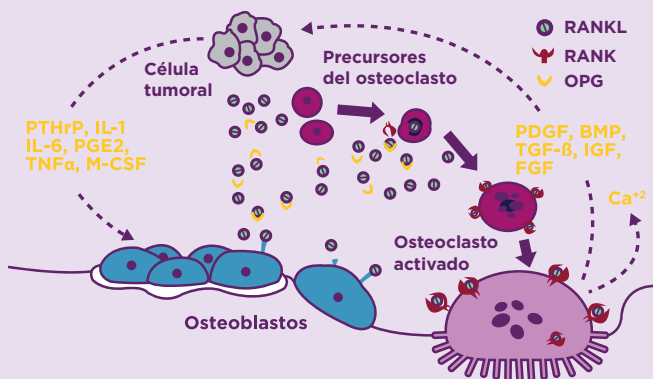
El cerebro también modula la transmisión de la señal a nivel del asta dorsal a través de las vías descendentes. Estas vías tienen tres componentes interrelacionados: sistema opioide, sistema noradrenérgico y sistema serotoninérgico. Además, las vías descendentes pueden ser inhibitorias y excitatorias⁹. La señal es, por tanto, intensamente modulada de forma central⁴.

Los modelos animales de dolor óseo por cáncer han demostrado la existencia de fibras C (con sustancia P y TrkA) en el tejido trabecular y médula ósea. Esto demuestra que los estímulos nociceptivos pueden ser iniciados sin daño perióstico¹⁰. A medida que el cáncer crece dentro del hueso, se induce una gran respuesta inflamatoria y se activa el eje osteoclasto/osteoblasto alterándose su equilibrio. El resultado es una progresiva destrucción ósea, con remodelación ósea aberrante, muerte celular, inflamación y destrucción de fibras aferentes primarias.

“La sensibilización periférica y la alteración del metabolismo óseo contribuyen muy significativamente a las dificultades de tratamiento del dolor óseo”

El dolor óseo se perpetúa en un círculo vicioso por las propias células tumorales que, a través de la producción de diversos factores inflamatorios continúan activando los osteoblastos. Las células osteoblásticas, por su parte, producen una citoquina, conocida como RANKL, cuya unión a los precursores de las células osteoclasticas conducen a su vez a la activación de estas células aumentando la lisis ósea y la producción de sustancias que favorecen la implantación y anidación de la metástasis¹¹ (**Figura 3**). A su vez, toda esta respuesta desencadena mayor inflamación y neuropatía (NP) produciéndose la sensibilización periférica que conducirá a la hiperalgesia primaria¹². La respuesta desencadenada a nivel central por el dolor óseo de origen oncológico difiere de la producida en el dolor inflamatorio o neuropático. La alteración de la excitación neuronal es mayor y existe una mayor actividad glial. Todo ello conduce a fenómenos más precoces de **sensibilización central**¹⁰.

Figura 3. Círculo vicioso en la génesis y progresión del dolor óseo¹¹.



Adaptado por Javier Cassiniello de Boyle WJ et al. Nature 2003

RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear kB; **RANK:** receptor activador del factor nuclear KB; **OPG:** osteoprotegerina.

TRATAMIENTO DEL DOLOR SOMÁTICO

El dolor óseo es la principal manifestación clínica de las metástasis óseas. El objetivo del tratamiento no es solo controlar el dolor sino también preservar la funcionalidad y reducir la morbilidad asociada.

Las estrategias de manejo del dolor óseo incluyen como tratamientos de base, por una parte, **optimizar el tratamiento específico de la neoplasia** y, por otra, **seguir el esquema de la Escalera analgésica**. Los **AINE** y los **corticoides** parecen tener un importante papel como adyuvantes. Dado el frecuente componente incidental del dolor, resulta fundamental el empleo de dosis de rescate de opioides.

“El objetivo del tratamiento no es solo controlar el dolor sino también preservar la funcionalidad y reducir la morbilidad asociada”

Además de los tratamientos de base, el dolor óseo debe ser manejado con otros tratamientos más específicos. Fundamentalmente los agentes modificadores del metabolismo óseo, la radioterapia, los radiofármacos y, en algunos casos, técnicas quirúrgicas.

Agentes modificadores del metabolismo óseo

Los agentes modificadores del metabolismo óseo incluyen los bifosfonatos y el denosumab.

Los **bifosfonatos** reducen el recambio óseo y están indicados en pacientes con cáncer para la disminución del número total de complicaciones esqueléticas, el manejo de dolor por metástasis óseas y la hipercalcemia¹³. El bifosfonato de elección actualmente es el **ácido zoledrónico** utilizado en dosis de 4 mg IV/4 semanas. Las principales complicaciones son la nefrotoxicidad que obliga a asegurar la hidratación adecuada de los pacientes, y la osteonecrosis de mandíbula, que hace necesario realizar una revisión bucodental antes de iniciar el tratamiento y tener especial cuidado con las extracciones dentarias.

El **denosumab** es un anticuerpo monoclonal que inhibe RANKL, el ligando de la proteína osteoprotegerina y actúa regulando el proceso de remodelación ósea. Se utiliza por vía SC en dosis de 120 mg/4 semanas. Tiene las mismas indicaciones y complicaciones que los bifosfonatos salvo la nefrotoxicidad¹³. En la **Tabla 1** se señalan las diferencias principales entre los bifosfonatos y el denosumab.

Tabla 1. Diferencias principales entre los bifosfonatos y el denosumab.

	Denosumab	Bifosfonatos
Diana molecular	RANK-L	Enzima farnesil pirofosfato sintetasa
Efecto sobre el osteoclasto	Inhibe formación, función y supervivencia	Inhiben su actividad
Otros Efectos		Inducen apoptosis Inhiben la adhesión células de tumorales al hueso
Estructura	Anticuerpo humano monoclonal, subtipo IgG2	Pequeñas moléculas
Administración	Subcutánea	Intravenosa
Eliminación	Sistema retículo-endotelial	Renal

Los estudios que han comparado el tratamiento con denosumab y con bifosfonatos demuestran la **superioridad del denosumab**, tanto para prevenir eventos esqueléticos¹⁴ como para, específicamente, mejorar el control del dolor¹⁵. Sin embargo, el mayor coste del denosumab ha hecho que se cuestione su papel como tratamiento de primera elección ya que podría no ser coste-efectivo. La indicación más clara como primera elección para el denosumab son los **pacientes que presentan insuficiencia renal**.

“La utilización de los agentes modificadores del metabolismo óseo debe iniciarse desde el momento del diagnóstico de las metástasis óseas y prolongarse indefinidamente o hasta que existan efectos secundarios”

La mejoría sobre el control del dolor derivada de la utilización de bifosfonatos y denosumab no parece solo una consecuencia de la disminución de eventos esqueléticos. En los pacientes en tratamiento con estos fármacos, no se eleva tanto la dosis del opioide y permanecen más tiempo en tratamiento con fármacos del segundo escalón¹⁶. Sin embargo, este papel analgésico de los bifosfonatos y denosumab ha sido puesto en duda recientemente en los pacientes con cáncer avanzado/terminal en los que este fármaco se indica específicamente para el dolor¹⁷.

En la actualidad, los datos disponibles orientan a **iniciar la utilización de los agentes modificadores del metabolismo óseo desde el momento del diagnóstico de las metástasis óseas y a prolongar su uso indefinidamente** o hasta que existan efectos secundarios¹⁸. Otra cuestión es si los intervalos de tratamiento podrían aumentarse. Un reciente estudio pone de manifiesto que los resultados del tratamiento son iguales utilizando ácido zoledrónico cada 4 semanas o cada 12 semanas¹⁹.

Radioterapia

La radioterapia **es el tratamiento de elección cuando el dolor óseo está localizado en un número reducido de metástasis**²⁰

(Ver Capítulo 5.1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base).

Radiofármacos

Cuando el dolor es causado por metástasis múltiples (>2), el tratamiento con radioterapia puede estar limitado y se debe considerar el tratamiento con radiofármacos (Ver Capítulo 5.1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base).

Cirugía

En las fracturas patológicas de huesos largos hay que plantearse siempre la intervención quirúrgica como mejor método para reducir el dolor. La decisión de intervenir quirúrgicamente debe tener en cuenta el pronóstico de vida del paciente y su funcionalidad. En muchos pacientes, el control del dolor y la preservación de la función justifican la intervención (Ver Capítulo 5.1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base).

Generalmente, se realiza fijación quirúrgica con clavo intramedular. Debe considerarse la sustitución protésica si la fractura se localiza cerca de la articulación. Posteriormente, hay que realizar estabilización ortopédica, si procede y radioterapia.

En fracturas vertebrales producidas por metástasis óseas, la **vertebroplastia** o la **cifoplastia** son los tratamientos de elección cuando han fracasado otras medidas²¹ (Ver Capítulo 5.4. Tratamiento intervencionista).

“En las fracturas patológicas de huesos largos hay que plantearse siempre la intervención quirúrgica como mejor método para reducir el dolor”

Ambas técnicas reducen significativamente el dolor, disminuyendo la necesidad de opioides y mejorando la funcionalidad²¹.

Take-home messages

- » Los fenómenos de sensibilización periférica y central están implicados en la cronificación del dolor.
- » El conocimiento de los mecanismos implicados en la sensibilización periférica y central ha facilitado el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y permitirá el desarrollo de nuevos fármacos.
- » El dolor óseo es el principal síntoma de las metástasis óseas.
- » La sensibilización periférica y la alteración del metabolismo óseo dificultan el tratamiento del dolor óseo.
- » El objetivo del tratamiento no es solo controlar el dolor sino también preservar la funcionalidad y reducir la morbilidad asociada.
- » Las estrategias de manejo del dolor óseo incluyen como tratamientos de base la optimización del tratamiento específico de la neoplasia y el manejo según el esquema de la Escalera analgésica.
- » Los diferentes tratamientos para el dolor óseo deben utilizarse de forma combinada para potenciar su efecto.
- » La utilización de los agentes modificadores del metabolismo óseo debe iniciarse desde el momento del diagnóstico de las metástasis óseas y prolongarse indefinidamente o hasta que existan efectos secundarios.
- » La radioterapia es el tratamiento de elección cuando el dolor óseo está localizado en un número reducido de metástasis.
- » Los radiofármacos están indicados cuando el dolor es causado por metástasis múltiples (>2).
- » En las fracturas patológicas de huesos largos hay que plantearse siempre la intervención quirúrgica como mejor método para reducir el dolor.
- » En fracturas vertebrales producidas por metástasis óseas la vertebroplastia o la cifoplastia son los tratamientos de elección cuando han fracasado otras medidas.

Bibliografia

1. Carver AC, Foley KM. Types of Pain. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, *et al.*, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
2. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165-76.
3. Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M, Yong M, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer* 2011;11:29.
4. Besson JM. Te neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353:1610-15.
5. Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA, Wilcox G. Mechanism of Cancer Pain. *Mol Interv* 2010; 10:164-178.
6. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 2009; 10:895-926.
7. Bao Y, Hou W, Liu R, *et al.* PAR2-mediated upregulation of BDNF contributes to central sensitization in bone cancer pain. *Mol Pain*. 2014; 10:28.
8. Clark AK, Malcangio M. Fractalkine/CX3CR1 signaling during neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2014; 8:121.
9. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: Descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:613-7.
10. Currie GL, Delaney A, Bennett MI *et al.* Animal models of bone cancer pain: systematic review and meta-analyses. *Pain*. 2013; 154:917-26.
11. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
12. Mantyh WG, Jimenez-Andrade JM, Stake JL *et al.* Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain. *Neuroscience*. 2010; 171:588-98.
13. Wong MH, Stockler MR, Pavlaklis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2):CD003474.
14. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT *et al.* Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer* 2016; 53:75-83.
15. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A *et al.* Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 2013; 119:832-8.
16. Von Moos R, Body JJ, Egerdie B *et al.* Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Support Care Cancer* 2016; 24:1327-37.
17. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. 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 Care guidelines project. *Palliat Med* 2017; 31:5-25.

18. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J; ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3:iii124-37.
19. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017 Jan 26. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6316. [Epub ahead of print].
20. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:2913-9.
21. Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016; 16:1-202.

4.2.

DOLOR VISCERAL

DEFINICIÓN

Se define dolor visceral como aquel que es producido por estimulación de los receptores de dolor a nivel de las vísceras siendo una de las formas de dolor más frecuente ocasionada por diferentes enfermedades.

Los órganos más frecuentemente afectados suelen ser el pulmón, el intestino, el hígado y el páncreas¹.

El dolor visceral es considerarlo como una variante simple del dolor somático, con una visión basada en la creencia de que existe un único mecanismo neurológico responsable para la producción de todo tipo de dolor. Sin embargo, cuanto más aprendemos sobre los mecanismos de producción del dolor somático y visceral, más consciencia tomamos de que, a pesar de tener muchas cosas en común, hay otras muchas que los diferencian claramente. Aunque el dolor visceral es parte del repertorio sensorial normal de los seres humanos, además puede ser un síntoma muy importante de muchas patologías o enfermedades, incluidas las oncológicas, aunque hay que reconocer que no hay muchos trabajos clínicos publicados sobre este tema. Son pocos los especialistas clínicos que tienen experiencia en su manejo por lo que, en general, es abordado por un grupo variado de médicos con diferentes formas o técnicas, a veces no complementarias, por lo que el resultado en muchas ocasiones no es satisfactorio.

“El dolor visceral es producido por estimulación de los receptores de dolor a nivel de vísceras”

En esta revisión consideramos el dolor visceral como una entidad particular de dolor, con propiedades distintas o especiales.

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR VISCERAL

El sistema nervioso simpático tiene una serie de funciones sensoriales y aferentes, pudiendo regular el flujo autónomo asociado a determinados órganos o vísceras; por ejemplo, las aferencias sensoriales que inervan el tracto gastrointestinal y urinario, que regulan funciones como la absorción, secreción, propulsión y contribuyen a sensaciones conscientes como el dolor y la plenitud. Estos órganos tienen una baja densidad de inervación sensorial y una extensa divergencia de receptores a nivel del sistema nervioso central, lo que hace que la percepción sea más difusa que la que se percibe cuando se estimulan los receptores cutáneos en lo que se refiere a la localización y el tiempo. Las fibras aferentes que inervan las vísceras se proyectan a nivel del SNC a través del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático¹. Generalmente, el dolor visceral es percibido en la línea media del cuerpo, a nivel de la parte baja del esternón o en el abdomen superior, aunque **puede ser un dolor referido y percibirse en zonas corporales concretas alejadas del lugar donde se originó**, como ocurre con el dolor del infarto de miocardio que se irradia a hombro y brazo izquierdo, el hepático que se irradia a hombro o escápula derecha o el dolor vesical a nivel perineal.

Con frecuencia se describe como **continuo, sordo y profundo**. Puede ser también un dolor cólico, con exacerbaciones intermitentes, debido a la obstrucción de una víscera hueca como uréteres, intestino, etc. Además, con frecuencia se asocia a cortejo vegetativo, apareciendo sudoración fría, náuseas o vómitos y cambios en la tensión arterial y en la frecuencia cardíaca. **El dolor visceral, al igual que el somático, responde bien al tratamiento con opioides.**

TIPOS DE DOLOR VISCERAL

Como se ha comentado anteriormente, el dolor visceral se produce por **invasión de órganos huecos** como el tracto gastrointestinal o genitourinario, por invasión del parénquima, del peritoneo o de los tejidos blandos del retroperitoneo. La obstrucción de las vísceras huecas causa dolor nociceptivo visceral, mientras que el dolor retroperitoneal puede ser mixto nociceptivo y neuropático, dado que puede afectar a estructuras somáticas y nerviosas.

Síndrome por distensión hepática

Las estructuras capaces de producir dolor son la cápsula hepática, los vasos sanguíneos y el tracto biliar.

Las aferencias nociceptivas que inervan estas estructuras viajan por el plexo celiaco, el nervio frénico y los nervios intercostales bajos y, lesiones como las metástasis intrahepáticas extensas o la hepatomegalia debida a colestasis, pueden producir dolor en la región subcostal y, con menos frecuencia, en la región media baja abdominal o en el flanco. El dolor puede irradiarse hacia el lado derecho ya sea del hombro o del cuello.

En la exploración podemos encontrar hepatomegalia que puede sobrepasar el reborde costal y la flexión anterior del tronco exacerba el dolor debido a la presión costal sobre el hígado. Si el dolor visceral se hace crónico, en muchas ocasiones, se puede combinar con un dolor irruptivo subcostal desencadenado por la respiración.

Síndrome de la línea media retroperitoneal

Cualquier alteración o patología en la región retroperitoneal que afecte la parte superior del abdomen puede causar dolor por daño sobre estructuras somáticas profundas de la pared abdominal posterior, la distorsión de estructuras sensitivas de tejidos conectivos y estructuras vasculares, inflamación local e infiltración del plexo celiaco. A nivel oncológico, la causa más frecuente que lo produce es el carcinoma de páncreas y las adenopatías retroperitoneales, especialmente, las del plexo celiaco.

El **carcinoma pancreático** causa obstrucción del conducto pancreático principal, dando lugar hipertensión ductal que produce dolor sobre epigastrio que se puede irradiar en hemicinturón hacia adelante o a región dorsal o a ambas localizaciones. El dolor suele ser difuso, intenso y mal localizado, empeora con el decúbito supino y mejora con la flexión anterior del tronco; puede disminuir con la colocación de prótesis en el conducto pancreático y, si no responde a analgesia, debe realizarse un bloqueo del plexo celiaco.

Dolor pélvico y perineal

Los tumores que tienen su origen en el colon y recto, en el sistema reproductor femenino y en el sistema genitourinario distal, son las causas principales del dolor perineal.

El dolor perineal severo, después de la resección de los tumores pélvicos, con frecuencia precede al diagnóstico de una recidiva. Suele ser debido a invasión microscópica perineural, es constante y se agrava con la sedestación. Con frecuencia se asocia a tenesmo o espasmo vesical. La invasión tumoral de la musculatura profunda de la pelvis da lugar a dolor o sensación de pesadez que se exacerba con el decúbito. La afectación de la pared posterior de la pelvis causa plexopatía lumbosacra. La afectación más caudal puede producir tenesmo y urgencia defecatoria. Tras la amputación abdominoperineal, se puede producir un dolor fantasma, de características neuropáticas en la zona donde estaba el ano.

Obstrucción ureteral

La obstrucción ureteral con frecuencia se origina por compresión tumoral o infiltración del tumor dentro de la pelvis. Con menos frecuencia la obstrucción es proximal, en general por adenopatías retroperitoneales. Los tumores que se asocian con más frecuencia a la obstrucción ureteral son los de cérvix, ovario y próstata. El dolor que produce no suele ser muy intenso y generalmente se describe más como una sensación de molestia en el flanco que se irradia a región inguinal o hacia los genitales.

Dolor torácico

Suele ser producido, en la inmensa mayoría de las situaciones, por cáncer de pulmón, porque los carcinomas de pulmón, incluso en ausencia de afectación de la pared torácica o de la pleura parietal, pueden producir síndrome de dolor visceral. Suele ser unilateral y puede estar referido a escápula o esternón. Los tumores del lóbulo superior pueden producir dolor referido a hombro y los del inferior a la parte inferior del tórax. También se ha descrito dolor facial ipsilateral en algunos tumores avanzados de cáncer de pulmón².

EVALUACIÓN DEL DOLOR VISCERAL

A nivel clínico, los aspectos básicos que caracterizan al dolor visceral y que nos permiten hacer un buen diagnóstico diferencial incluyen^{1,2}:

- No todas las vísceras evocan dolor, porque en general los órganos sólidos no son sensibles al dolor.
- Los estímulos que causan dolor visceral son distintos de los que causan dolor somático; así, los que causan dolor visceral se relacionan, típicamente, con los cambios isquémicos, la presencia de patógenos o sustancias que activan el sistema inmune o aquellas situaciones que alteren el estado funcional de la víscera.
- El dolor visceral suele ser difuso y poco localizado en las fases iniciales.
- El dolor visceral produce una reacción emocional y del sistema nervioso autónomo que es más acusada que los dolores de origen somático.
- El dolor visceral presenta patrones de dolor referido a estructuras somáticas superficiales.

TRATAMIENTO DEL DOLOR VISCERAL

En la actualidad no existe una pauta única ni fármacos específicos para el abordaje del dolor visceral. Disponemos de múltiples guías de práctica clínica para el tratamiento del dolor oncológico y, en todas ellas, se reconoce a **los fármacos** como **la piedra angular del tratamiento analgésico**, cuyo objetivo es conseguir una adecuada remisión del dolor con unos efectos secundarios tolerables. (Ver Capítulo 5.2. Tratamiento con analgésicos tradicionales).

“En la actualidad no existe una pauta única ni fármacos específicos para el abordaje del dolor visceral”

El **tratamiento de este tipo de dolor debe ser interdisciplinar** dada la dificultad de su manejo y la variabilidad en la respuesta a los diferentes tipos de tratamientos. Siguiendo la Escalera analgésica de la OMS (**Ver Capítulo 5.2. Tratamiento con analgésicos tradicionales**), se consiguen analgesias adecuadas en un 70-90% de los pacientes, pero queda un grupo de casos que no se controlan. Cuando los pacientes no responden a las recomendaciones farmacológicas de la OMS, el dolor puede controlarse incorporando ciertas técnicas intervencionistas, generalmente empleadas en las Unidades del Dolor³. (**Ver Capítulo 5.4. Tratamiento intervencionista**).

Cirugía antiálgica

Este tipo de planteamiento terapéutico se vincula frecuentemente con las expectativas de vida en estos pacientes. (**Ver Capítulo 5.1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base**).

En general, debe ser considerada en⁴:

- pacientes con una esperanza de vida superior a 6 meses,
- pacientes que tengan un estado general lo suficientemente bueno para poder llevar a cabo la intervención,
- siempre después de que se hayan agotado tratamientos menos agresivos que implican el uso de medicación analgésica y/o la realización de bloqueos nerviosos.

Radioterapia

La radioterapia paliativa con intención antiálgica puede tener un papel importante en tumores de páncreas, tumores de pulmón con infiltración de pared costal (tumores de Pancoast), lesiones tumorales que obstruyen el uréter, carcinomatosis peritoneal con infiltración de asas intestinales, etc. (**Ver Capítulo 5.1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base**).

En estas situaciones, se busca tratar volúmenes de irradiación muy localizados con el menor número de sesiones posible, con dosis altas de irradiación por cada sesión (5-8Gy), con el objetivo de intentar alcanzar el mayor beneficio antiálgico lo antes posible produciendo los menores efectos secundarios. Para ello, se recomienda emplear, siempre que se pueda, técnicas de

irradiación precisas con sistemas avanzados de inmovilización para recibir el tratamiento^{5,6}.

Quimioterapia paliativa

Se utiliza en casos de tumores sólidos en las que no es posible un tratamiento locorregional (quirúrgico o radioterápico) con intención curativa, porque la enfermedad esté muy avanzada o porque se han producido metástasis. En estas situaciones, el objetivo del tratamiento con quimioterapia será reducir el tamaño del tumor para que mejoren los síntomas, en este caso el dolor y, con ello, puede conseguirse de forma marginal un beneficio en cuanto a la supervivencia esperable del paciente y sobre todo mejorar la calidad de vida esperable en esas situaciones. El empleo de un esquema u otro de quimioterapia va a depender de muchos factores (tipo de tumor, estado general del paciente, sensibilidad a los diferentes fármacos) pero siempre buscando administrar el esquema de tratamiento que menos efectos secundarios esperados produzca. El beneficio que se consiga se debe medir más con la mejoría de los síntomas que con las pruebas de imagen⁷ (Ver Capítulo 5.1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base).

Terapias biológicas e inmunoterapia

Los fármacos biológicos inhiben las vías de señalización y la proliferación celular, induciendo con ello la muerte celular tumoral e impidiendo la diseminación metastática. Pueden actuar:

- a nivel de la membrana celular (anticuerpos monoclonales e inhibidores de las tirosina quinasas),
- a nivel intracelular (inhibidores de tirosina quinasas, del proteosoma, de la farnesiltransferasa, de mTOR, del ciclo celular, de la deacetilasa de histonas y terapia génica),
- atacando el entorno del tumor (inhibidores de la angiogénesis, de las metaloproteasas y de la matriz extracelular),
- activando el sistema inmunológico del huésped.

Esta estrategia terapéutica es muy atractiva ya que actúa directamente sobre las dianas moleculares del cáncer, consiguiendo con ello una acción citostática, a diferencia de la quimioterapia que lleva asociada una acción citotóxica.

La posible selección de estos fármacos, mediante unos determinados biomarcadores, es la mejor opción para evitar toxicidades innecesarias e incrementar la eficacia al seleccionar la población con más opciones de responder.

Los fármacos que tienen biomarcador predictivo de respuesta son los que tienen más interés clínico, aunque hay otros fármacos que también tienen gran impacto clínico como son los antiangiogénicos (bevacizumab, aflibercept, regorafenib, sunitinib) a pesar de no disponer de ningún biomarcador específico. Para estos fármacos, el criterio final de evaluación de eficacia es la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad.

La tasa de respuestas no se considera un criterio para la valoración de eficacia y, como consecuencia de esta actividad citostática, estos fármacos también pueden actuar controlando el dolor. Dichos fármacos pueden ser eficaces tanto de forma individual como en combinación con la quimioterapia convencional, incrementando con ello la eficacia de estos esquemas incluyendo el control de síntomas como el dolor.

La inmunoterapia utiliza el sistema inmune para combatir el cáncer intentando minimizar los posibles efectos secundarios que presentan los citostáticos convencionales^{8,9} (Ver Capítulo 5.1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base).

“Los fármacos biológicos inhiben las vías de señalización y la proliferación celular, induciendo la muerte celular tumoral e impidiendo la diseminación metastática. Esta estrategia terapéutica actúa directamente sobre las dianas moleculares del cáncer (acción citostática), a diferencia de la quimioterapia (acción citotóxica)”

Take-home messages^{10,11}

- » El dolor visceral es producido por estimulación de los receptores de dolor a nivel de vísceras. Se produce por invasión de órganos huecos.
- » En la actualidad no existe una pauta única ni fármacos específicos para el abordaje del dolor visceral.
- » En las guías de práctica clínica se reconoce a los fármacos como la piedra angular del tratamiento analgésico del dolor visceral cuyo objetivo es conseguir una adecuada remisión del dolor con unos efectos secundarios tolerables.
- » Es imprescindible que los profesionales conozcan en profundidad las medidas terapéuticas que emplean, tengan experiencia en la utilización de los fármacos analgésicos (especialmente los opioides) y conocimientos en oncología que les permitan identificar aquellas situaciones que pudieran requerir el uso de otros tratamientos específicos (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia).
- » Otras terapias utilizadas son: los fármacos biológicos que inhiben las vías de señalización y la proliferación celular, induciendo con ello la muerte celular tumoral e impidiendo la diseminación metastática y la inmunoterapia.

Bibliografía

1. Cervero F, Meyer RA, and Campbell JN. A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input from nociceptors. *Pain* 1994;58:21-28.
2. Ripamonti CI and Brunelli C. Comparison between numerical rating scale and six-level verbal rating scale in cancer patients with pain: a preliminary report. *Support Care Cancer* 2009;17:1433-34.
3. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011;377:2236-47.
4. Cifuentes P, Henderson DP, Ozaki R. Palliative surgery for cancer pain. *West J Med* 2002; 176: 110-14.
5. Culleton S, Kwok S, Chow E. Radiotherapy for pain. *Clin Oncol* 2011;23:399-406.
6. Rockhill JK. Advances in radiation therapy for oncologic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11:270-5.
7. García Alfonso P, Páez Ramírez S, Muñoz Martín A. Manual SEOM cuidados continuos. 2ª Edición. Sociedad Española Oncología Médica 2014;Pg: 65-72.
8. American Society of Clinical Oncology. Provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30: 880-87.
9. Gómez-Roca C, Delord JP. Emerging new anticancer therapies. *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 357-62.
10. Cervero F. Visceral versus somatic pain: similarities and differences. *Dig Dis* 2009; 27 (suppl.1):S3-10.
11. A Carregal Rañó y cols. Capítulo Dolor visceral, en *Manual de Medicina del Dolor*, pags 385-393, Ed. Panamericana. 2016.

4.3. | DOLOR NEUROPÁTICO

A pesar del creciente interés y de las múltiples iniciativas para el manejo adecuado del dolor oncológico, éste permanece sin control en cerca del 50% de los pacientes. Las consecuencias del manejo subóptimo del dolor son devastadoras tanto para la funcionalidad como para la calidad de vida de los pacientes.¹

La formación continuada de los médicos y Enfermería a cargo de pacientes oncológicos es vital para poder llevar a cabo sus tareas asistenciales con un nivel de calidad máximo, cumpliendo al mismo tiempo con las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia.

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) se utiliza para codificar diferentes diagnósticos en el sistema sanitario de muchos países del mundo. Existe una clasificación, (CIE11), con influencia sobre el dolor y cuyo objetivo es crear un sistema de clasificación aplicable tanto en Atención Primaria como en entornos clínicos, para el tratamiento especializado del dolor. En esta categoría de la CIE para el “dolor crónico”, se identificaron 7 grupos, incluido el dolor crónico por cáncer que se subdivide según su localización en visceral, óseo (o musculoesquelético) y somatosensorial (neuropático) y se describe como continuo (dolor de fondo) o intermitente (dolor episódico).²

Los especificadores opcionales para registrar el curso temporal y la gravedad del dolor, así como la presencia de factores psicosociales, se incluyen en las recomendaciones sobre la medición del dolor relacionado con el cáncer. Los códigos de dolor crónico relacionados con el cáncer están pensados para que se den como diagnósticos de las condiciones oncológicas subyacentes.²

DEFINICIÓN

Se define el dolor neuropático (DN) como el **dolor producido como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial.**³

El término enfermedad se refiere a una enfermedad o entidad nosológica identificable, mientras que el término lesión se refiere al daño identificable macro o microscópicamente. La restricción al sistema somatosensorial es necesaria al existir enfermedades o lesiones de otras partes del sistema nervioso que producen dolor nociceptivo, no estando incluidas dentro del DN.⁴

El hecho de estar producido por una lesión del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) hace que el DN:

- Englobe múltiples patologías, las cuales a menudo tienen poco en común excepto la alteración del sistema somatosensorial (p. ej., neuropatía diabética y lesiones medulares).
- Pueda darse un espectro clínico muy amplio, con signos y síntomas que difieren según los pacientes (p. ej., las diferentes expresiones clínicas de la neuropatía diabética).
- Tenga una complejidad intrínseca, pues las distintas patologías pueden coincidir en la expresión de signos y síntomas (misma expresión clínica en patologías distintas como la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética (NPH) o la lesión medular).

El DN puede definirse también como un **proceso somatosensorial aberrante** (más allá de la plasticidad normal que sucede tras una lesión en un sistema nociceptivo normal) lo que permite clasificar el dolor como **posible, probable o definitivo** (haciendo una graduación según un árbol diagnóstico).³

Este sistema de calificación incluye **cuatro criterios específicos** y está destinado a ser utilizado tanto para fines clínicos como de investigación:

Criterio 1: Dolor con una distribución neuroanatómica plausible distinta.

Criterio 2: Historia de una lesión o enfermedad relevante que afecta al sistema somatosensorial.

Criterio 3: Pruebas de confirmación que demuestran la presencia de signos sensoriales negativos y positivos confinados al territorio de inervación de la estructura nerviosa lesionada.

Criterio 4: Otras pruebas diagnósticas que confirmen la lesión o entidad que subyace al DN.

Los criterios 1 y 2 deben cumplirse para mantener una hipótesis de DN “posible”. Adicionalmente, o bien el criterio 3 o el criterio 4 deben cumplirse para alcanzar el grado de DN “probable”. Si se cumplen ambos criterios 3 y 4, se logra el grado de DN “confirmado”.

Al completar el **sistema de clasificación NeuPSIG**, algunas pruebas pueden tener un doble propósito. Por ejemplo, la determinación de la distribución del dolor (criterio 1) y la confirmación de las anomalías sensoriales (criterio 3) se pueden lograr mediante el uso de un monofilamento de Von Frey o una aguja para delinear un área de hiperalgesia de pinchazo o pérdida de sensación de pinchazo (hipoalgesia).

Del mismo modo, los criterios 2 y 4 pueden satisfacerse simultáneamente mediante el uso de una tomografía computarizada que muestre el crecimiento del tumor comprimiendo una estructura nerviosa que inerva la región dolorosa relevante (p. ej., en el caso de un dolor neuropático oncológico). Esto demuestra un historial de una enfermedad/ lesión relevante (criterio 2) y proporciona una prueba confirmatoria objetiva adicional (criterio 4).⁵

A diferencia del dolor nociceptivo (donde hay un estímulo obvio, bien localizado y que disminuye con el tiempo), en el DN ningún estímulo nociceptivo suele ser localizado y, con frecuencia, aumenta con el tiempo la afectación de la sensibilidad.⁶

El paciente se queja de un dolor **extraño, intenso, evocado o espontáneo**, que se describe como **“dolor agudo, ardor, entumecimiento y calambres”** y que con frecuencia, aumenta con el tiempo la afectación de la sensibilidad.^{7,8}

El DN se caracteriza por **síntomas positivos**, debido a la excesiva actividad neuronal (disestesias, parestesias, dolor, alodinia, hiperalgesia) y déficit de las funciones y **síntomas negativos** (hipoestesia, anestesia, hipoalgesia, analgesia, entumecimiento).^{9,10}

Sus características (signos y síntomas) pueden ser expresadas en la mayoría de las patologías que cursan con DN, lo que indica que, a pesar de las diferencias obvias en las etiologías, es una entidad con importante consistencia clínica.¹¹

Además, existen numerosas patologías que pueden tener un **patrón mixto o evolucionar en el tiempo presentando**, por ello, síntomas parciales de DN.

El DN es, en definitiva, percibido como desagradable, contribuyendo de manera notoria a disminuir la calidad de vida de los pacientes y, con ello, aumentando el consumo de recursos sanitarios.¹²⁻¹⁶

DEFINICIÓN DE DOLOR NEUROPÁTICO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

En el cáncer, el DN es frecuente y devastador, pudiendo producirse como secuela o consecuencia del propio tumor y/o de su tratamiento. Es considerado, actualmente, una entidad propia dentro de los síndromes dolorosos oncológicos.

El dolor neuropático oncológico (DNO) **puede ser clasificado en periférico o central** y su **etiología es muy variada**.¹⁷

Los pacientes con cáncer experimentan DN que puede estar relacionado con **(Tablas 1 y 2)**.¹⁸

- El tumor, a menudo multifactorial e implica una combinación de mecanismos inflamatorios y neuropáticos.
- El tratamiento (particularmente postquirúrgico o postquimioterapia).
- Enfermedades comórbidas como la neuropatía diabética.

Los pacientes oncológicos con DN tienen un funcionamiento cognitivo, físico y social más pobre que los pacientes sin rasgos de dolor neuropático, lo que produce un mayor impacto en su vida diaria.¹⁹

Tabla 1. Síndromes neuropáticos en el cáncer.¹⁰

Plexopatías
Plexopatía cervical
Plexopatía braquial
Plexopatía lumbosacra
Plexopatía coccígea
Mononeuropatías periféricas dolorosas
Polineuropatías dolorosas por neurotoxicidad
Neuropatía sensorial paraneoplásica
Metástasis leptomeníngea
Neuralgias craneales
Neuralgia glossofaríngea
Neuralgia trigeminal
Radiculopatías (metastásicas directa o indirectamente)

Adaptado de Fallon MT. (2013)

Tabla 2. Causas de DN (puro o mixto) secundarias al tratamiento del cáncer.¹⁰

Dolor relacionado con el tratamiento del cáncer		
Cirugía	Quimioterapia	Radioterapia
• Síndrome doloroso postmastectomía • Síndrome doloroso postoracotomía • Dolor postdissección radical cervical • Dolor postcirugía suelo pélvico • Dolor difuso • Dolor fantasma	• Neuropatía periférica dolorosa • Síndrome de Raynaud • Complicaciones óseas por tratamiento prolongado de esteroides • Necrosis avascular (aséptica) de la cabeza del fémur o del húmero • Fracturas por compresión vertebral	• Plexopatía braquial • Mielopatía crónica • Enteritis y proctitis crónica • Linfodema doloroso • Síndrome doloroso del periné • Osteoradionecrosis

Adaptado de Fallon MT. (2013)

Por ello, es fundamental un diagnóstico y abordaje precoz, ya que se asocia con una peor respuesta al tratamiento analgésico convencional, debiendo ser tratado con fármacos adyuvantes específicos asociados o no a opioides.

Como ya se ha comentado, el dolor en el cáncer puede ser causado por la enfermedad y/o por las consecuencias de los tratamientos antineoplásicos. Cuando el dolor es causado por el propio tumor, se produce un gran número de procesos inflamatorios e inmunológicos que se combinan con mecanismos neuropáticos para dar lugar a un tipo de dolor mixto, que fenotípicamente puede ser diferente de las condiciones clásicas del DN, como la NPH.

Este estado de dolor mixto se conoce como **“dolor con un componente neuropático”** que, a menudo, se adopta en los sistemas de clasificación del dolor por cáncer. La identificación de este componente neuropático puede no ser fácil aunque, por lo general, los clínicos buscan características subjetivas como una calidad ardiente o lancinante o si el dolor se asocia con disestesia, parestesia y/o alodinia.²⁰

PREVALENCIA

Existen pocos estudios y poco concordantes sobre la prevalencia del DNO, oscilando entre el 5% y el 39,7%.²¹⁻²⁵ Esta elevada variabilidad se debe a que es frecuente la aparición de dolor múltiple y de naturaleza mixta,²⁶⁻²⁸ siendo su diagnóstico más frecuente en estadios más avanzados de la enfermedad.²⁹

Existen estudios recientes que demuestran la existencia de **dolor mixto** en un tercio de pacientes con dolor crónico oncológico. Además, sabemos que los pacientes con DNO tenían con más frecuencia depresión e insomnio en comparación con los que tenían dolor nociceptivo. Los pacientes con mayor incidencia de dolor irruptivo e incidental tenían más probabilidades de haber recibido quimioterapia (QT) y/o haberse sometido a una intervención quirúrgica, y estar tomando analgésicos adyuvantes.³⁰

En un segundo estudio de más de 1.000 pacientes, un tercio tenía dolor neuropático. El descriptor más común de este tipo de dolor fue “como alfileres y agujas” (65%) y se asoció con mayor gravedad que el dolor nociceptivo y con una peor calidad de vida.³¹

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE DN

Los factores de riesgo para padecer dolor neuropático incluyen: sexo femenino, edad más joven, mayor índice de masa corporal, estadio de cáncer más avanzado, invasión perineural, quimioterapia o tratamiento con radiación, polimorfismos genéticos asociados con un aumento de la sensibilidad al dolor, depresión, ansiedad, estrés, trastornos del sueño, bajo nivel socioeconómico, cirugías más invasivas, dolor multifocal y alta intensidad del dolor perioperatorio.

Otros factores que también pueden predecir el desarrollo de DN relacionado con el tratamiento del cáncer, incluyen la alteración de la modulación/inhibición del dolor dentro del SNC, los procesos cognitivos inadaptados y la exposición previa a eventos traumáticos y la falta de locus interno de control (tendencia a la catástrofe).³² **(Tabla 3)**

En el caso de dolor asociado a procedimientos quirúrgicos, también serán factores de riesgo: una duración prolongada de la cirugía, cirugías abiertas, el uso de drenajes y la retracción o la destrucción de nervios.³³

Con respecto al riesgo de desarrollar **neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQT)**, parece existir un componente genético con polimorfismos en genes que gobiernan los mecanismos de reparación e inflamación en el sistema nervioso periférico³⁴ y alteraciones que implicarían una disfunción mitocondrial.³⁵

Tabla 3. Factores predisponentes de DNO.

Factores predisponentes de DNO		
Mujeres	Cirugías invasivas	Genética
Jóvenes	Dolor múltiple	Disfunción de locus coeruleus
↑ IMC	↑ Dolor postoperatorio	Neuropatías previas
Estadio avanzado	Bajo nivel social	Alteración de sueño
Invasión perineural	Ansiedad	

Adaptado de Bridges EM, et al. (2014)

Serían también factores de riesgo de NIQT: la existencia de una neuropatía de base, el hábito tabáquico, un aclaramiento de creatinina bajo y la existencia de alteraciones sensitivas durante la quimioterapia.³⁶

En la neuropatía inducida por paclitaxel, se han visto como factores predisponentes: la edad (por cada aumento de 1 año de edad, el riesgo de modificación de la dosis y de neuropatía de grado 3 aumentó un 4% y un 5%, respectivamente); el uso de antagonistas beta-adrenérgicos; el número total de medicamentos concomitantes; y los síndromes de compresión nerviosa preexistentes.³⁷

Por otro lado, en estudios con pruebas sensoriales cuantitativas (*Quantitative Sensory Test*, QST) se han identificado déficits subclínicos en pacientes con cáncer antes de comenzar la quimioterapia, en comparación con los controles sanos, con mayor riesgo de desarrollar una NIQT clínicamente significativa. También se han detectado cambios estructurales y funcionales en el procesamiento del dolor a nivel cerebral antes de comenzar la quimioterapia, lo que podría indicar una vulnerabilidad preexistente a desarrollar NIQT.³⁸

FISIOPATOLOGÍA

Coexistencia con otras condiciones dolorosas

Lo más frecuente en el dolor oncológico es la **coexistencia** con otras condiciones dolorosas con **fisiopatología de tipo inflamatoria, visceral, isquémica y/o nociceptiva** que incluyan una o más localizaciones anatómicas. Por ejemplo, en una metástasis ósea suele haber mecanismos fisiopatológicos neuropáticos añadidos, aunque la aproximación clínica los obvie y se dirija hacia los aspectos de dolor nociceptivo exclusivamente.

Por lo tanto, **en el DNO van a predominar los síndromes mixtos donde el dolor puede producirse por mecanismos distintos y coexistir con distintas etiologías y fisiopatologías.**^{39,40}

Transmisión nociceptiva

En la transmisión nociceptiva, intervienen los receptores especializados en las fibras A y C, localizados en las terminaciones nerviosas libres de la periferia. Transfieren estímulos químicos y mecánicos nocivos en una señal eléctrica. Las **fibras Aδ** transmiten dolor agudo y bien localizado, mientras que el dolor opaco y difuso se transmite por las **fibras C**. El potencial transitorio del receptor vaniloide (TRPV) y el ácido de detección de canales de iones (ADCI) están principalmente involucrados en la transducción química pero los mecanismos de transducción mecánica siguen siendo en gran parte desconocidos.

Los **receptores TRPV** son canales catiónicos transmembranales no específicos y son activados por la temperatura y el cambio químico. Los **canales ADCI** son también canales catiónicos y son activados por protones. Ambos permiten que el flujo transmembrana de Na^+ y Ca^{2+} desencadene la despolarización dando como resultado un potencial de acción una vez alcanzado el umbral de voltaje.

Los nociceptores primarios terminan en la lámina I y II (Aδ y C) y V (Aδ solamente) del asta dorsal de la médula espinal. En este caso, la señal nociceptiva está sujeta a una modulación significativa, ya sea excitatoria o inhibitoria. Posteriormente, la información se transmite mediante proyecciones espinotalámicas y espinoparabraquiales al tálamo, y a otras estructuras supraspinales, antes de que la percepción consciente se produzca a nivel de la corteza. El **tracto espinotalámico** finaliza en el tálamo, con neuronas sinapsando con fibras corticales, terminando en la corteza somatosensorial. Esto determina el aspecto sensorial-discriminativo de la percepción del dolor, permitiendo que la información sobre el sitio y el carácter del estímulo nociceptivo alcance la conciencia. El **tracto espinoparabraquial** tiene conexiones con el hipotálamo ventromedial, la ínsula, la amígdala, el cíngulo anterior y la corteza prefrontal. Es el principal responsable del componente cognitivo-afectivo de la experiencia del dolor, transmitiendo “desagrado” y aspectos emocionales. La vía espinoparabraquial también es importante para facilitar las respuestas autonómicas al dolor y para regular las neuronas inhibitoras y facilitadoras descendentes para modular el tráfico nociceptivo a nivel del cuerno dorsal de la médula espinal.⁴¹

En el cáncer, se producen **células anormales**, metabólicamente muy activas y que se dividen rápidamente. Las demandas metabólicas celulares pueden exceder el suministro de nutrientes y oxígeno disponibles, resultando en **áreas de necrosis** que se desarrollan particularmente hacia el centro de la masa tumoral en expansión. Las células cancerosas pueden secretar activamente una gama de productos químicos que inducen el dolor en el entorno circundante, incluyendo principalmente **las interleuquinas, el factor de necrosis tumoral α y el factor de crecimiento nervioso**. Además, el tumor puede provocar una respuesta inflamatoria local y quedar rodeado por un manguito de macrófagos y linfocitos.

Estos factores producen cambios en el medio intersticial circundante, la denominada **“sopa sensibilizante”**, con sustancias que inducen el dolor como **H^+ , K^+ , histamina, adenosina trifosfato (ATP), bradiquinina, interleuquinas, prostaglandinas y leucotrienos** que actúan para sensibilizar el nervio periférico. Además, el edema local impide el transporte de oxígeno y nutrientes de los vasos sanguíneos y a través del intersticio. El tumor puede ejercer una compresión mecánica directa en las terminaciones nerviosas o axones por efecto de masa, comprometiendo los vasos nerviosos, lo que puede conducir a la estimulación de las fibras del dolor mecanorreceptor o dañarlas causando dolor neuropático.

Este daño neuropático lleva a la sensibilización periférica o central, con el reclutamiento de canales periféricos de sodio, canales de calcio y receptores. Esto provoca la disminución del umbral de potencial de acción, las descargas espontáneas, la desmielinización, la alteración neurosináptica y la activación del **receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)** del asta dorsal.

Todo ello genera una ganancia global en la función y una mayor sensibilidad del sistema nociceptivo.

La **fisiopatología del DN es compleja y en gran parte desconocida**. Podemos diferenciar un primer momento de **sensibilización periférica (reversible)** que si se perpetúa conlleva una **sensibilización central (difícilmente reversible)**.

En un principio, después de una lesión nerviosa periférica, la fibra A δ y las neuronas aferentes primarias de fibra C, se vuelven anormalmente sensibles y desarrollan una actividad espontánea patológica, lo que conduce a la sensibilización periférica. Esto

desencadena la expresión de los canales de sodio y calcio, la liberación de diversas proteínas receptoras y factores de crecimiento de las fibras nerviosas lesionadas. Esta actividad provoca cambios secundarios en el procesamiento sensorial central, lo que lleva a la hiperexcitabilidad de la médula espinal y a la sensibilización central. Las vías descendentes también exacerbaban la excitación del asta dorsal después de la lesión del nervio periférico ya que hay un aumento en la actividad excitatoria descendente del tronco encefálico, así como una reducción de los controles inhibitorios descendentes.⁴²

El mecanismo fisiopatológico preciso que subyace a esta transición de la neuropatía (NP) aguda a la NP crónica no se entiende completamente. Sin embargo, se cree que varios cambios en la estructura y función del sistema nervioso ocurren cuando las vías del dolor son crónicamente activadas.

Dos manifestaciones comunes de dolor crónico y del fenómeno de la sensibilización central son la **hiperalgesia y la alodinia**.

La hiperalgesia puede ser primaria (en el sitio de lesión) o secundaria (fuera del área de lesión).³²

En la actualidad, se está observado la importancia de las mitocondrias en el desarrollo del DNO. Los **RNA mitocondriales** (RNAmi) regulan la expresión de los genes impidiendo su traducción. Sabemos que las lesiones neuropáticas modifican los **RNAmi neuronales**. Por otro lado, la desregulación también influye en la expresión de los canales iónicos, receptores de glutamato y receptores opioides y modula la actividad de la microglía. Esto hace que los **RNAmi** circulantes sean prometedores biomarcadores de diagnóstico del dolor y potenciales dianas analgésicas.^{43,44}

SÍNTOMAS Y SIGNOS

El infradiagnóstico del DN en pacientes con cáncer es una causa común de dolor mal tratado.^{45,46} **El diagnóstico del DN en pacientes con cáncer es esencial para:**⁴⁷

- Detectar la causa del cáncer en un estado temprano.
- Evitar o disminuir los eventos neurotóxicos después del tratamiento oncológico, especialmente cuando se administra la quimioterapia.

- Facilitar un enfoque basado en la fisiopatología, así como proponer un tratamiento óptimo del dolor.

En el diagnóstico, es fundamental **la búsqueda de síntomas y signos que evidencien la lesión del sistema somatosensorial**. Podremos encontrar síntomas positivos y negativos:

- **Síntomas positivos:** aquellos producidos por un aumento de la función o una función aberrante (p. ej., un aumento de las descargas ectópicas). Son síntomas y signos: disestesias, parestesias, el dolor espontáneo y el evocado.
- **Síntomas negativos:** aquellos que son producidos por una disminución de la función o una ausencia de la misma (p. ej., un déficit sensorial o una hipoestesia). Son signos y síntomas negativos: hipoestesia, analgesia.

Desde el punto de vista clínico, en la anamnesis del DN diferenciamos entre los signos y síntomas que aparecen de manera espontánea y aquellos que se producen como respuesta a un estímulo (evocados).

- **Síntomas espontáneos:** son los comunicados por el paciente. Entre ellos se encuentran: el dolor lancinante o paroxístico, el dolor urente quemante o continuo, las parestesias y las disestesias.

El dolor espontáneo (no producido por estímulos) puede ser **continuo o paroxístico**. Los descriptores de los pacientes para este tipo de dolor espontáneo continuo son: en ráfagas (como disparos), quemante, eléctrico, calambres, escozor, aplastante y profundo. Habitualmente, el dolor espontáneo paroxístico es de corta duración y es descrito por el paciente como un disparo, una corriente eléctrica, un calambre, etc. (p. ej., la neuralgia del trigémino o las descargas eléctricas espontáneas producidas en el miembro fantasma).

- **Síntomas de dolor evocado:** pueden ser explorados o desencadenados en la exploración.

El dolor evocado puede ser desencadenado ante cualquier tipo de estímulo (químico, mecánico o térmico) o solo ante alguno de ellos. Por lo tanto, podremos ver

pacientes que presenten alodinia o hiperalgesia al frío y/o al calor (térmica) coincidiendo o no con hiperalgesia o alodinia a la presión (mecánica) o a un estímulo químico.

Como el dolor evocado se desencadena por un estímulo, éste dependerá de las características del mismo.

El dolor evocado habitualmente es de corta duración, permaneciendo solo un breve período de tiempo tras la estimulación pero, a veces, puede permanecer tras cesar el estímulo desencadenante incluso durante horas y ser difícil de diferenciar del dolor espontáneo.

HIPERALGESIA Y ALODINIA

La **hiperalgesia** es un aumento de la percepción dolorosa por estímulos nocivos que habitualmente desencadenan “dolor” (es una respuesta exagerada).

La **alodinia** es la percepción dolorosa frente a un estímulo no doloroso o nocivo.

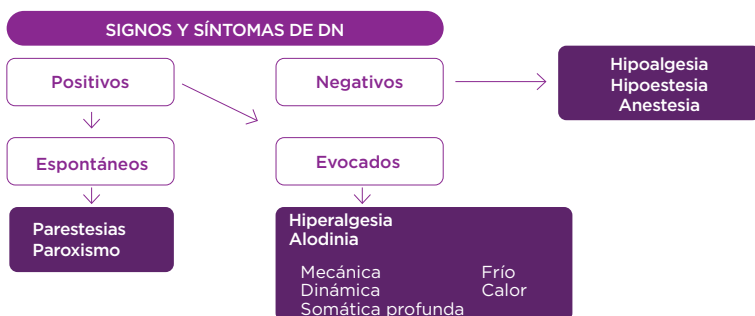
La **hiperpatía** es una variante de la hiperalgesia y la alodinia que se produce por pérdida axonal (desaferenciación). Se caracteriza por un dolor evocado brusco, por una estimulación cutánea que supera el umbral sensitivo (cuando se comprime la piel unos segundos, el dolor aparece repentinamente).^{48,49} **(Figura 1)**

ESCALAS DIAGNÓSTICAS

Como entidad neurológica, el **diagnóstico de DN** requiere la demostración de una lesión al sistema somatosensorial. En algunos estudios, el diagnóstico de certeza de DN solo se da en menos del 50%, ya que el uso de pruebas sensoriales cuantitativas (QST), biopsias cutáneas, potenciales evocados, etc., son frecuentemente inviables en la práctica clínica habitual. **(Tabla 4 y Figura 2)**^{50,51}

Existen pocos estudios que hayan valorado las alteraciones en QST en pacientes oncológicos, la mayoría son en NIQT, existiendo muchos menos datos en DNO producido por el tumor. El 50% de los pacientes tienen anomalías sensoriales de detección térmica (frío y calor), el 44% de umbrales de detección mecánica utilizando filamentos de von-Frey y el 39% encontraron umbrales anormales de pinprick.⁵³

Figura 1. Signos y síntomas en el DN.



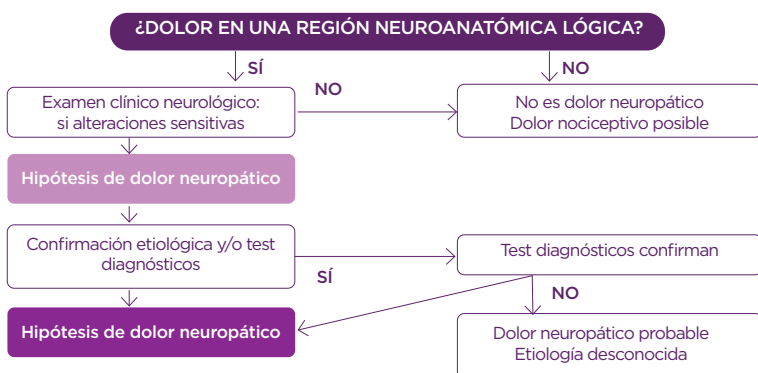
El paciente lo describe como: dolor tipo descarga eléctrica, ráfaga de corriente, fogonazo. Sensación de quemazón, calor, ardiente, frialdad. Hormigueos. Picores. Zona dormida, entumecida. Pinchazos, agujetas, tirantez, opresión. Lancinante, incisión, fulgurante.

Tabla 4. Diagnóstico de DN basado en la nueva definición y gradación.⁵²

Historia y escalas	Síntomas y exploración	Criterios 1 y 2
Examen físico	Sensibilidad: táctil, pinchazo, vibración, térmica, frío y presión profunda	Criterio 3
QST	Determinación de umbral de sensibilidad (térmica, vibratoria)	Criterio 3
Prueba imagen	RMN, TAC	Criterio 4

QST: pruebas sensoriales cuantitativas, por sus siglas en inglés; **RMN:** resonancia magnética nuclear; **TAC:** tomografía axial computerizada.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de DN.⁵²



Adaptado de Boland EG, et al. (2015)

Los umbrales anormales de vibración y de dolor térmico (calor/frío) se notificaron en un tercio de los pacientes. Estos datos ponen en evidencia la falta de estudios que permitan fenotipar a los pacientes, lo cual permitiría un tratamiento más individualizado.⁵³

El diagnóstico en la práctica habitual de las consultas de Oncología puede ser complicado y, por ello, el uso de escalas diagnósticas puede ser un primer paso a valorar en todos los pacientes con dolor.⁵⁴

En la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NIQT), se observa un daño axonal sensorial con reducción de la amplitud de los potenciales de acción del nervio sensorial. Por el contrario, la función nerviosa motora permanece invariable durante el tratamiento con la mayoría de los agentes neurotóxicos. En base a esto, la atención para la detección precoz debería basarse en los **síntomas sensitivos más que en la pérdida de reflejos o alteración motora.**⁵⁵

- La **escala DN4** (*Douleur Neuropathique en 4 questions*) es útil para detectar DN en pacientes con dolor leve, precozmente.
- La **escala LANSS** (*Escala Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) es especialmente discriminativa en pacientes con dolor intenso, particularmente cuando el dolor no está presente todos los días.^{56,57}

La debilidad, la atrofia muscular, la alteración de la coloración de la piel (rubor) y la hipotensión ortostática son signos clínicos adicionales que pueden indicar compromiso de los nervios motor y autónomo.⁵⁸

NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (NIQT)

La NIQT es la complicación neurológica más frecuente del tratamiento del cáncer, particularmente por el uso de agentes derivados del platino, taxanos, alcaloides de la vinca e inhibidores de proteasomas, que son agentes de primera línea en el tratamiento de tumores sólidos. **(Tabla 5)**

El desarrollo de neuropatía es la razón más común para alterar un régimen de quimioterapia basado en platino, ya sea disminuyendo la dosis y la frecuencia o mediante la selección de un agente terapéutico diferente, por ello, no solo altera la calidad de vida

Figura 3. Escala DN4.

Responda a las 4 preguntas siguientes marcando **SÍ** o **NO** en la casilla correspondiente

ENTREVISTA AL PACIENTE		
1. ¿Tiene su dolor alguna de estas características?		
1. Quemazón	SÍ ☐	NO ☐
2. Sensación de frío doloroso	SÍ ☐	NO ☐
3. Descargas eléctricas	SÍ ☐	NO ☐
2. ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?		
4. Hormigueo	SÍ ☐	NO ☐
5. Pinchazos	SÍ ☐	NO ☐
6. Entumecimiento	SÍ ☐	NO ☐
7. Escozor	SÍ ☐	NO ☐
EXPLORACIÓN DEL PACIENTE		
3. ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorida?		
8. Hipoestesia al tacto	SÍ ☐	NO ☐
9. Hipoestesia al pinchazo	SÍ ☐	NO ☐
4. ¿El dolor se provoca o intensifica por...?		
10. El roce	SÍ ☐	NO ☐

Figura 4. Escala LANSS.

Esta escala del dolor puede ayudarnos a saber si los nervios que transmiten sus señales de dolor están funcionando normalmente o no. Es importante conocerlo por si se necesitan tratamientos diferentes para controlar el dolor que usted siente.

A. CUESTIONARIO SOBRE EL DOLOR

- Piense en cómo ha sido su dolor en la última semana.
- Por favor, indique si algunas de las siguientes descripciones se corresponden exactamente con el dolor que usted siente.

- 1. ¿Percibe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas.**
 - a) **NO** – El dolor que siento no se parece realmente a eso. (0)
 - b) **SÍ** – Tengo esas sensaciones con frecuencia. (5)
- 2. ¿Su dolor hace que la piel de la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal? Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de lo normal.**
 - a) **NO** – El dolor que siento no afecta realmente a mi piel. (0)
 - b) **SÍ** – He observado que el dolor hace que mi piel tenga un aspecto diferente al normal. (5)
- 3. ¿Hace su dolor que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto? Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor al usar ropa apretada.**
 - a) **NO** – El dolor que siento no provoca una sensibilidad anormal de la piel en esa zona. (0)
 - b) **SÍ** – Mi piel parece tener una sensibilidad anormal al tacto en esa zona. (3)
- 4. ¿Aparece su dolor repentinamente y a ráfagas, sin razón aparente cuando está usted quieto? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfaga.**
 - a) **NO** – El dolor que siento no es realmente así. (0)
 - b) **SÍ** – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. (2)

Figura 4. Escala LANSS. (Continuación)

5. ¿Su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma anormal? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente.

- a) **NO** – En realidad no tengo esas sensaciones. (0)
b) **SÍ** – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. (1)

B. EXPLORACIÓN SENSORIAL

La sensibilidad de la piel puede examinarse comparando la zona dolorida con una zona contralateral o adyacente no dolorida para determinar la presencia de alodinia y una alteración del umbral de pinchazo (UP).

1. ALODINIA

Se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la zona dolorida. En el caso de que se experimenten sensaciones normales en la zona no dolorida, pero sensaciones dolorosas o desagradables (hormigueo, náuseas) en la zona dolorida con los toques, existirá alodinia.

- a) **NO**, sensación normal en las dos zonas. (0)
b) **SÍ**, alodinia sólo en la zona dolorida. (5)

2. UMBRAL DE PINCHAZO ALTERADO

Se determina el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 (azul) acoplada al cilindro de una jeringa de 2 ml y colocada suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida.

En el caso de que se sienta un pinchazo agudo en la zona no dolorida, pero una sensación diferente en la zona dolorida; p. ej., nada/sólo royo (UP elevado) o una sensación muy dolorosa (UP bajo), existirá una alteración del UP.

Si no se siente un pinchazo en ninguna de las dos zonas, se aumentará el peso de la jeringa y se repetirá el procedimiento.

- a) **NO**, la misma sensación en las dos zonas. (0)
b) **SÍ**, un UP alterado en la zona dolorida. (3)

PUNTUACIÓN: Se suman los valores entre paréntesis de la descripción sensorial y la exploración sensorial para obtener la puntuación total.

PUNTUACIÓN TOTAL (MÁXIMO 24)

- Si la puntuación <12, es poco probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.
- Si la puntuación es ≥12, es probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

Tabla 5. Agentes reportados como causantes de neuropatía periférica en el tratamiento oncológico: clasificación según predominio clínico y hallazgos patológicos.⁵⁹

Sensorial	Sensorial y motor	Desmielinizante y axonopatía
Bortezomib	Docetaxel	Suramin ^b
Carboplatino	Epotilona	
Cisplatino	Hexametilmelamina	
Etopósido ^a	Paclitaxel	
Gemcitabina	Vinblastina	
Ifosfamida ^a	Vincristina	
Interferón-A ^a	Vindesina	
Misonidazol	Vinorelbina	
Oxaliplatino		
Procarbazina		

a: quimioterápicos con asociación muy infrecuente o rara vez reportada.

b: baja investigación.

Adaptado de Lema MJ, et al. (2010)

por el dolor, sino que puede tener repercusiones en los resultados obtenidos con el tratamiento del cáncer provocando importantes consecuencias pronósticas y económicas adversas.⁵⁹⁻⁶¹

Se estima que la NIQT puede tener una prevalencia del 68% durante el primer mes de QT, del 60% a los tres meses y del 30% a los seis meses de su finalización. Sin embargo, se desconoce su prevalencia real, ya que depende del fármaco que la produzca y del momento en que se valore.⁶²

En una evaluación detallada de supervivientes a largo plazo de cánceres infantiles, se observó que el 48% de los individuos presentaban algún tipo de neuropatía, predominantemente disfunción sensorial y una reducción de la calidad de vida.⁶³

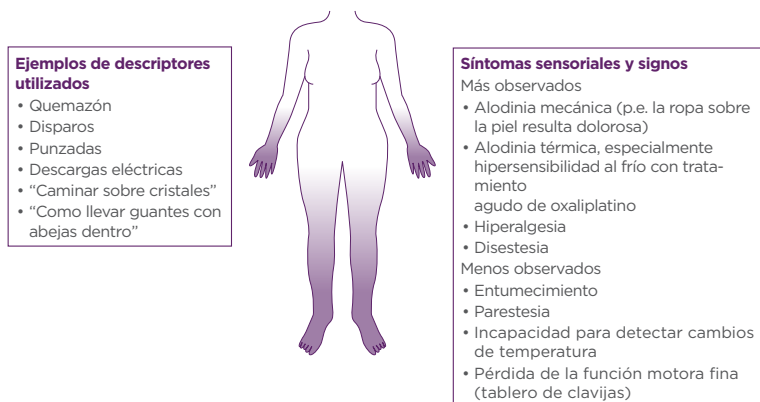
La NIQT se desarrolla como una neuropatía de “guante y media”, aunque en los casos más graves puede extenderse proximalmente afectando a la mayoría de las extremidades. Aunque es predominantemente una neuropatía sensorial, la función autonómica también puede verse afectada, así como la motricidad fina y la propiocepción, con evidencias de pérdida de fibras sensoriales y reducción de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas. La disfunción sensorial que produce es amplia, con signos sensoriales positivos y negativos, algunos de los cuales se asocian más a menudo con determinados tipos de quimioterapia, por ejemplo, la hipersensibilidad al frío durante el tratamiento con platino **(ver más adelante)**.

A menudo, se utilizan descriptores neuropáticos como ardor y punzadas, junto con entumecimiento y parestesia, aunque el dolor no siempre es una característica de presentación. Algunas de las características clínicas de la NIQT se muestran en la **Figura 1**.⁶⁴

Algún estudio que ha caracterizado la presentación de la NIQT en largos supervivientes ha demostrado que el 4,9% tenía NIQT sólo en las extremidades superiores, el 27% sólo en las extremidades inferiores, y el 68,1% en las extremidades superiores e inferiores. Las características demográficas y clínicas asociadas a la NIQT incluían: mayor edad, menores ingresos anuales, mayor índice de masa corporal, mayor nivel de comorbilidad, haber nacido prematuramente, haber recibido una mayor dosis acumulada de quimioterapia y un peor estado funcional.⁶⁵

Se trata de una entidad infradiagnosticada e infrarreportada en las historias clínicas comparada con los datos aportados por

Figura 1. Características clínicas de la NIQT.⁶⁴



Adaptado de Colvin LA. (2019)

los pacientes por lo que se deben hacer esfuerzos para estandarizar los métodos de evaluación de la NIQT, con énfasis en el uso de las escalas y datos reportados por los pacientes.⁶⁶

Existen numerosas escalas validadas, entre ellas está la **EORTC QLQ-CIPN 20**. Así como en DNO recomendamos la utilización de la DN4 o la LANNS, en el caso de la NIQT la escala más específica es ésta.

El Cuestionario de Calidad de Vida del Cáncer-CIPN EORTC QLQ-CIPN 20 es un cuestionario de calidad de vida de 20 ítems con 3 subescalas: sensitiva, motora y autonómica. Incluye dolor y cambios sensitivos y, a veces, neuromotores.^{67,68}

La escala evalúa la gravedad de los síntomas de la neuropatía que experimentan los pacientes. Comprende tres dominios: sensoriales (nueve ítems), motores (ocho ítems) y autonómicos (tres ítems). Con una escala Likert de 4 puntos (1 = nada, 2 = un poco, 3 = bastante, y 4 = mucho), los pacientes calificarán sus síntomas durante la última semana. Las puntuaciones de la escala sensorial van de 1 a 36, las puntuaciones de la escala motora van de 1 a 32, y en la escala autonómica van de 1 a 12 para los hombres y de 1 a 8 para las mujeres (se excluye el ítem de disfunción eréctil). Todos los ítems se alinean en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican más síntomas.

(Figura 2)

Figura 2. EORTC QLQ - CIPN20.

Por favor, indique en qué medida ha experimentado estos síntomas o problemas durante la última semana. Por favor, responda marcando con un círculo el número que mejor se aplique a usted.

Durante la última semana : No (1) Un poco (2) Bastante (3) Mucho (4)

1. ¿Tuvo hormigueo en los dedos de las manos o en las manos? 1 2 3 4
2. ¿Tuvo hormigueo en los dedos de los pies o en los pies? 1 2 3 4
3. ¿Tuvo entumecimiento en los dedos de las manos o en las manos? 1 2 3 4
4. ¿Tuvo entumecimiento en los dedos de los pies o en los pies? 1 2 3 4
5. ¿Tuvo dolor punzante o ardiente en los dedos de las manos o en las manos? 1 2 3 4
6. ¿Tuvo dolor punzante o ardiente en los dedos de los pies o en los pies? 1 2 3 4
7. ¿Tuvo calambres en las manos? 1 2 3 4
8. ¿Tuvo calambres en los pies? 1 2 3 4
9. ¿Tuvo problemas para estar de pie o caminar debido a la dificultad para sentir el suelo bajo sus pies? 1 2 3 4
10. ¿Tuvo dificultades para distinguir entre el agua caliente y el agua fría? 1 2 3 4
11. ¿Tenía problemas para sujetar el bolígrafo, lo que le dificultaba la escritura? 1 2 3 4
12. ¿Tenía dificultades para manipular objetos pequeños con los dedos (por ejemplo, para abrochar botones pequeños)? 1 2 3 4
13. ¿Tuvo dificultades para abrir un frasco o una botella debido a la debilidad de sus manos? 1 2 3 4
14. ¿Tuvo dificultades para caminar porque los pies se le caían hacia abajo? 1 2 3 4
15. ¿Tuvo dificultades para subir escaleras o levantarse de una silla debido a la debilidad de sus piernas? 1 2 3 4
16. ¿Se ha mareado al levantarse después de estar sentado o tumbado? 1 2 3 4
17. ¿Tuvo visión borrosa? 1 2 3 4
18. ¿Tuvo dificultades para oír? 1 2 3 4

Responda a la siguiente pregunta sólo si conduce un coche

19. ¿Tuvo dificultades para utilizar los pedales? 1 2 3 4

Responda a la siguiente pregunta sólo si es hombre

20. ¿Tuvo dificultades para conseguir o mantener una erección? 1 2 3 4

Un aumento de 2,5 a 5,9 puntos en la subescala sensorial y un aumento de 2,6 a 5,0 puntos en la subescala motora se establecieron como la menor neuropatía periférica significativa. Estos valores establecidos permitirían a médicos e investigadores interpretar el significado clínico de la neuropatía en los pacientes con cáncer.⁶⁹

Puede utilizarse para cualquier tipo de quimioterapia. Algunas de las preguntas del CIPN20 pueden ser potencialmente menos fiables, en particular las de la subescala autonómica, con la posibilidad de reducir la longitud del cuestionario sin que ello afecte a su rendimiento, siendo adecuada la versión de 15 ítems.^{64,70}

Los estudios de conducción nerviosa son menos sensibles para identificar la NIQT que las pruebas sensoriales cuantitativas (QST) ya que son las fibras sensoriales las que se ven afectadas preferentemente, aunque esto puede variar según el agente quimioterápico y cambiar a medida que se desarrolla la neuropatía.⁶⁴

La incidencia y la severidad de la clínica dependerán del esquema terapéutico empleado, de las combinaciones entre fármacos, de la dosis y la posología.

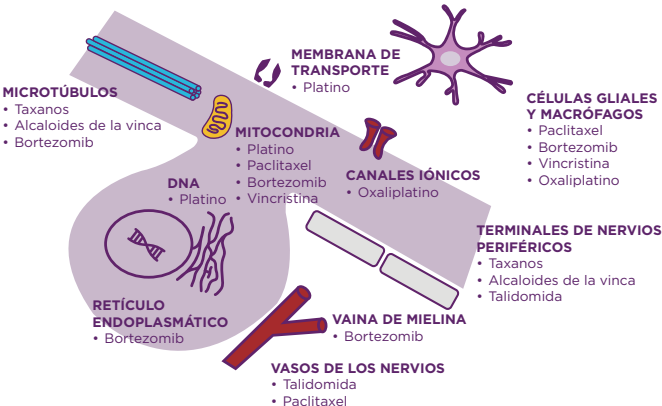
Los cambios estructurales asociados en los nervios periféricos incluyen neuropatía, axonopatía y/o mielinopatía, especialmente la degeneración de la fibra nerviosa intraepidérmica. En pacientes con NIQT, **la pérdida de sensibilidad al calor es un síntoma característico**, debido al daño preferencial a las fibras nerviosas sensoriales aferentes primarias mielinizadas en presencia o ausencia de desmielinización.

La fisiopatología de la NIQT es compleja ya que los regímenes del tratamiento quimioterápico en cáncer, con frecuencia implican combinaciones de fármacos.

Además de esta complejidad, también existen diferencias sutiles en las consecuencias fisiopatológicas de los fármacos comúnmente utilizados, compuestos de platino, taxanos, vincristina, bortezomib, talidomida e ixabepilona, en los nervios periféricos.⁷¹

El proceso fisiopatológico exacto que subyace al desarrollo de NIQT sigue siendo mal entendido, aunque **la toxicidad mitocondrial, el estrés oxidativo y la interrupción de los microtúbulos dentro de las neuronas** se proponen como causas potenciales.⁷² (Figura 3)

Figura 3. Representación esquemática de los principales actores celulares y subcelulares involucrados en la patogénesis de la NIQT al nivel de los ganglios de la raíz dorsal.



Aunque los fármacos antineoplásicos neurotóxicos presentan diferentes mecanismos farmacológicos, varios mecanismos neurotóxicos (es decir, dianas neuronales) son compartidos por diversos agentes quimioterapéuticos de diferentes clases.

Adaptado de Ferrier J, et al. (2013)

Los **procesos inflamatorios en los alrededores de los nervios dañados** también se observan en la NIQT (aunque no está claro si este fenómeno es reactivo o causante). Los cambios periféricos en el SNP producen una alteración en la población celular del ganglio de la raíz dorsal (no protegido de agentes quimioterapéuticos por la barrera hematoencefálica), con un aumento del número de macrófagos activados, acompañado de una disfunción glial. En los casos graves de toxicidad, esto puede progresar a una microgliosis dentro de la médula espinal. Este cambio en la población celular conduce, a su vez, a **cambios en la expresión de mediadores y genes** asociados tanto con el dolor como con la muerte celular.

Estos cambios incluyen:

- Reducción de los niveles circulantes de Factor de Crecimiento Nervioso (FCN).
- Cambios en la interleuquina-1b, la interleuquina-6 y la interleuquina-8.
- Producción de TNF α .
- Activación de genes proapoptóticos, que perjudican la neuroregeneración posterior.

Distalmente, hay evidencia de que los macrófagos contribuyen también al daño neuronal en el nivel axonal.^{71,73-75} **(Figuras 4 y 5).**

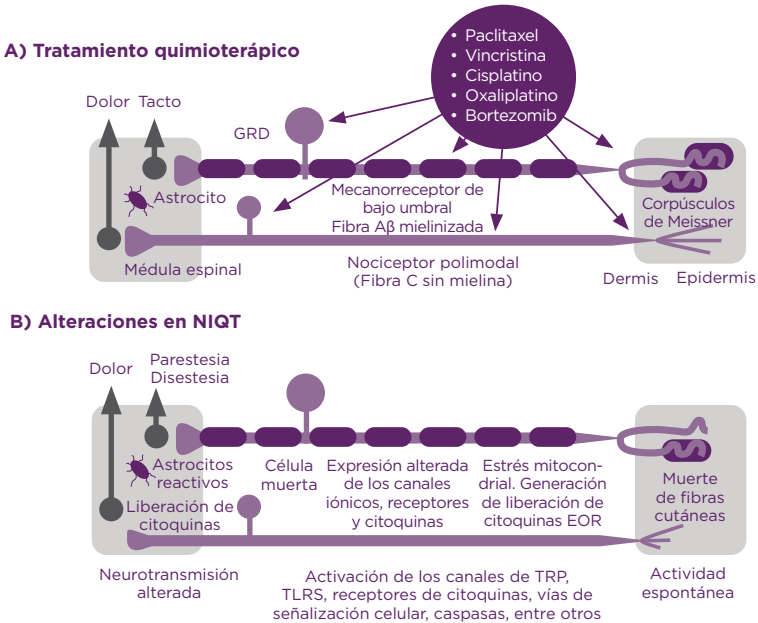
Los mecanismos explicados anteriormente, implicados en el DN, no son independientes y todas estas vías pueden estar interrelacionadas entre sí.⁷⁴ **(Tabla 2)**

Respecto a la neurotoxicidad central, la penetración de los agentes quimioterápicos en el SNC es relativamente pobre, a diferencia de la acumulación que se produce en los ganglios de la raíz dorsal y en los nervios periféricos. La **activación de la inmunidad innata en el ganglio dorsal**, como consecuencia de la quimioterapia, parece ser un evento clave en la iniciación de la NIQT. Una diferencia importante en la respuesta del SNC a la NIQT, frente a otros tipos de dolor neuropático, es una aparente falta de reclutamiento de una respuesta microglial.

Por el contrario, la activación de los astrocitos espinales parece desempeñar un papel clave en las neuropatías producidas por paclitaxel, oxaliplatino y bortezomib. La inhibición de los transportadores de glutamato astrocítico espinal está potencialmen-

Figura 4. Visión general esquemática de los mecanismos de la NIQT.⁷⁵

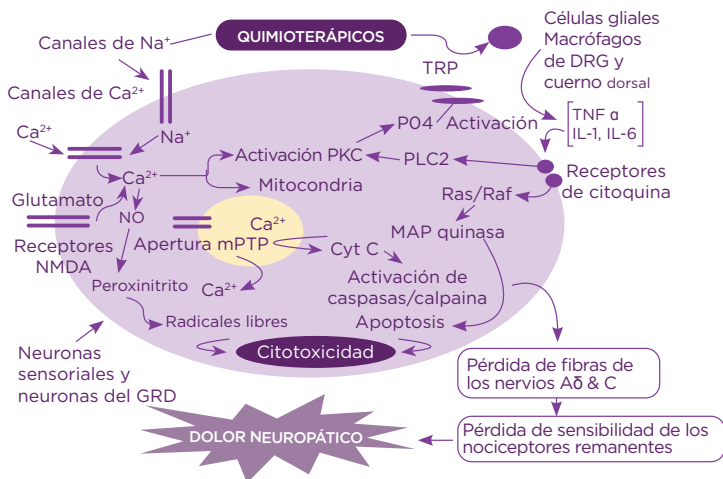
- A) Ilustra objetivos neuronales y gliales para quimioterapéuticos, incluyendo paclitaxel, bortezomib y oxaliplatino.
- B) Indica las múltiples formas en que estos fármacos alteran la función neuronal y glial, dando como resultado la activación de astrocitos, la liberación de citoquinas mejoradas, la mitotoxicidad y la apoptosis eventual, la descarga espontánea y la señalización alterada en fibras aferentes primarias y la pérdida de fibras cutáneas, finalmente incrementando el input nociceptivo.



Adaptado de Boyette-Davis J, et al. (2015)

NIQT: neuropatía periférica inducida por quimioterapia; **GRD:** ganglio de la raíz dorsal; **EOR:** especies de oxígeno reactivo; **TLR:** receptor Tall-like; **TRP:** receptor de potencial transitorio.

Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos intracelulares de toxicidad por QT en el ganglio dorsal y los nociceptores.⁷⁴



Adaptado de Jaggi AS, et al. (2012)

te relacionada con el desarrollo de excesivas descargas posteriores en neuronas espinales evocadas por estímulos en la NIQT.⁶¹

La fisiopatología de este síndrome, al igual que la del DN, es muy compleja y parece que puede producir, según el tipo de fármaco causal, dos tipos diferentes de entidades clínicas en los pacientes tratados con taxanos y platinos: la **neuropatía que afecta al axón** (neuropatía axonal) y la que **afecta al soma neuronal**.

La mayor parte de las NIQT son de tipo axonal. El mecanismo tradicional de lesión es la degeneración axonal retrógrada, común a otras neuropatías metabólicas, tóxicas y hereditarias. Cuando la lesión ocurre estrictamente sobre el soma de la neurona sensitiva, se habla de **neuronopatía o ganglionopatía**. La distinción entre las dos se hace en base a la historia clínica y la exploración y se confirma, si es necesario, mediante estudios neurofisiológicos. La diferencia entre ellas es importante desde el punto de vista pronóstico.

Cuando la lesión está situada a nivel del soma neuronal, es más probable que produzca neurotoxicidad completa y permanente.^{74,77-78}

La NIQT puede afectar a las fibras motoras, sensitivas o autonómicas o ser mixta. Algunas NIQT afectan predominantemente

Tabla 2. Resumen de los cambios celulares y moleculares notables observados en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.⁷⁶

Canales de iones	
Sodio	Regulación positiva en GRD y asta dorsal espinal; el bloqueo puede disminuir NIQT
Potasio	Regulación a la baja en neuronas corticales y GRD; la activación puede disminuir la NIQT
Calcio	Regulación positiva en GRD; el bloqueo puede disminuir la NIQT
Neurotransmisores	
Glutamato	Los niveles aumentan; el antagonismo del receptor puede revertir la NIQT
Noradrenalina	El receptor agonista puede reducir la NIQT
Serotonina	Ratones <i>knockout</i> 5HT2a no desarrollan la NIQT
Cannabinoide	La administración exógena puede disminuir la NIQT
Opioides	La administración exógena puede minimizar la NIQT
Orexinas	Los agonistas pueden aliviar la NIQT
Estructuras celulares	
Mitocondria	Aumento de EOR mitocondrial observado en NIQT
ADN	Disminución de la actividad de APE 1 en NIQT
Vías de señalización intracelular	
MAPK	Activación asociada con apoptosis en NIQT
Caspasas	Inducción de resultados neuronales y gliales negativos en NIQT
Neuronal y glial	
Inervación	Pérdida de FNIE, CM e inervación corneal en NIQT
Astroцитos	Activación mejorada en NIQT; la activación disminuida puede revertir en NIQT
Citoquinas/quimiocinas	
TNF- α , IL-1 β	Aumento en NIQT
IL-8, MCP-1	Aumento en NIQT

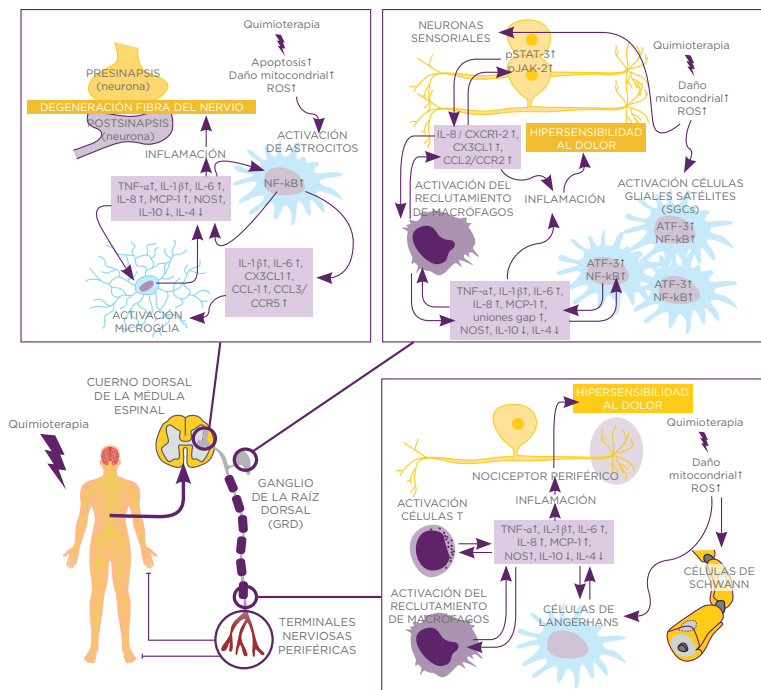
NIQT: neuropatía periférica inducida por quimioterapia; **GRD:** ganglio de la raíz dorsal; **INFN:** fibra nerviosa intraepidérmica; **CM:** corpúsculos de Meissner; **EOR:** especies de oxígeno reactivo.

a las fibras más finas, no mielinizadas, y producen un cuadro denominado **polineuropatía de fibra fina**. Las manifestaciones clínicas dependen de cuál es el tipo de fibra más afectada.

El **fenómeno de arrastre o *coasting*** consiste en la aparición de nuevos síntomas o su progresión tras la suspensión de la quimioterapia causante de toxicidad y es típico de fármacos como los derivados del platino.

Por otro lado, sabemos que existen otros mecanismos centrales asociados. En estudios que utilizan neuroimagen en la NIQT, se han visto cambios claros en el procesamiento del dolor en respuesta a un estímulo nocivo comparado con voluntarios sanos, y con pacientes con cáncer pero sin NIQT. Estas respuestas alteradas se observan en áreas del cerebro implicadas en el procesamiento del dolor, como la circunvolución frontal superior, el córtex cingulado y la ínsula. Los cambios estructurales también se han observado en la densidad de la materia gris.⁶⁴

Figura 6. Esquema resumido que indica los diferentes factores que impulsan la NIQT.⁷⁹



Adaptado de Brandolini L, et al. (2019)

Por lo tanto, desde el punto de vista de la fisiopatología, los mecanismos son complejos con cambios en los canales iónicos (sodio, potasio y calcio), canales de potencial de receptor transitorio, disfunción mitocondrial e interacciones de las células inmunitarias. Una mejor comprensión es esencial para avanzar en la gestión de la NIQT.

Como positivo podemos destacar que hay muchos sitios potenciales para la modulación, con nuevos enfoques analgésicos.^{64,76}

- La NIQT provoca cambios en los canales iónicos, y mitigar estos cambios puede reducir los síntomas de la NIQT.
- Varios neurotransmisores, como el glutamato, la norepinefrina y la serotonina, se ven alterados en la NIQT y pueden ser un objetivo viable para el tratamiento.

- El daño mitocondrial, que se asocia a múltiples agentes quimioterapéuticos, está muy implicado en los síntomas de la NIQT, siendo una diana potencial los fármacos que actúen regenerando las fibras nerviosas.
- La activación de varias vías intracelulares de las caspasas y las quinasas tras la exposición a la quimioterapia puede desencadenar apoptosis neuronal y glial.
- Los mediadores inflamatorios como el TNF- α y el MCP-1 se activan en la NIQT.
- Los estudios en humanos y animales ilustran una pérdida de inervación en la NIQT.

NIQT por grupos farmacológicos

NIQT por platinos

La neuropatía inducida por **cisplatino** depende de la dosis acumulada y generalmente aparece después de 400-700 mg/m². Alrededor del 28% de los pacientes desarrollan neuropatías sintomáticas, de los cuales el 6% sufren polineuropatías incapacitantes. Es principalmente sensorial, con parestesias, ataxia sensorial, pérdida de la sensibilidad vibratoria y una disminución o pérdida de los reflejos tendinosos. Estos síntomas suelen ser reversibles después de la interrupción del tratamiento, pero la recuperación suele ser muy lenta.⁸⁰⁻⁸² **(Tabla 3)**

En más del 90% de los pacientes tratados, el **oxaliplatino** es el responsable de los síntomas sensoriales, incluyendo disestesias inducidas por el frío en las manos y el área peribucal, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, debilidad muscular y dolor neuropático. Los espasmos musculares o los calambres se reportan a menudo; a veces se describen como “rigidez en las manos y en los pies” o “agarrotamiento”. Estos síntomas son más propensos a desarrollarse poco después de la quimioterapia (al cabo de unas horas o un par de días) y suelen ser autolimitados, desapareciendo en pocos días. Con la repetición de los ciclos de quimioterapia, del 50 al 70% de los pacientes desarrollan una neuropatía periférica persistente, manifestándose como una polineuropatía simétrica, distal, principalmente sensorial caracterizada por la persistencia de parestesias entre los ciclos de quimioterapia, entumecimiento en manos y pies

Tabla 3. Resumen de NIQT por platinos.⁶⁰⁻⁸²

Platino	Incidencia	Mec. Acc.	Mec. Fisiopat.	Síntomas	Lo + característico	Inicio	Duración
Carboplatino	5-42%			Con altas dosis			
Cisplatino	30-100%	Reticulación de ADN con apoptosis celular	↑ TRPV1, TRPA y TRPM8 Activ: P38MAPK y ERK1/2 Activ NMDA Mitototoxicidad	Dosis dependiente, puede progresar durante meses después del tratamiento. Clínica: Ataxia sensorial con disfunción de la marcha y alteración de la propiocepción. Puede tener cambios motores con debilidad, calambres y cambios autonómicos. Puede producir ototoxicidad. Menor % de resolución	Dolor Entumecimiento Parestesias ↓ ROT distales	1 m Pico: 3 m	80% recuperan al cese
Oxaliplatino	85-95% agudo (durante la infusión) 7-20% largo tiempo		↑ TRPV1, TRPA y TRPM8 Activ: P38MAPK y ERK1/2 Activ NMDA Mitototoxicidad ↓ canales K ⁺	Parestesias agudas inducidas por frío y disestesias de manos y pies. Puede causar disestesias faringolaringeas; Autolimitado a días- una semana. Similar al cisplatino. Reversible en 66%, usualmente dentro de los 3 meses. Fenómeno de <i>coasting</i> o arrastre.	Neuropatía sensitiva 80% parestesias inducidas por frío	Agudo: 2-3 d	3 m de media

Mec. Acc: mecanismo de acción; **Mec. Fisiopat:** mecanismos fisiopatológicos; **Activ:** activación; **ROT:** reflejos osteotendinosos **m:** meses; **d:** días.

y dolor neuropático. Además, la neuropatía periférica puede desarrollarse y empeorar varios meses después del cese de la quimioterapia en un 30% de los pacientes (*coasting* o arrastre), fenómeno que es compartido por todos los platinos y señala la importancia de encontrar marcadores clínicos tempranos de neuropatía crónica. La intensidad de la **hipersensibilidad térmica aguda** (especialmente la alodinia fría) es un marcador clínico relevante de la neurotoxicidad temprana del oxaliplatino y puede predecir un mayor riesgo de desarrollar NIQT crónica y grave.^{67,72,83}

NIQT debida a alcaloides de la vinca^{80,81}

Vincristina es el más neurotóxico de entre los alcaloides de la vinca. Alrededor del 50% de los pacientes experimentan neuropatías periféricas sensitivo-motoras. Su toxicidad es acumulativa y dosis-dependiente. Incluye entumecimiento y hormigueo de manos y pies con parestesias y disestesias y pérdida de los reflejos tendinosos profundos. Después de la interrupción del tratamiento, la reversión de los síntomas neurológicos suele ser lenta, tardando varios meses. **(Tabla 4)**

NIQT inducida por taxanos⁸⁰⁻⁸² **(Tabla 5)**

Paclitaxel puede producir neuropatía sensorial precoz (24-72 horas después de la administración de una única dosis alta) entre un 59-78% de los pacientes. Es dosis dependiente, influyendo también la duración de la perfusión (duración corta). Produce parestesia, entumecimiento, hormigueo y ardor, con alodinia mecánica y al frío. Hasta un 80% de los pacientes mantienen estos síntomas después de finalizar el tratamiento.⁶⁷

Tabla 4. Resumen de NIQT por alcaloides de la vinca.⁸⁰⁻⁸²

Alcaloides de la vinca	Incidencia	Mec. Acc.	Mec. Fisiopat.	Síntomas	Lo + característico	Inicio	Duración
Vinblastina	30-47%	Similar a los taxanos se une a la tubulina alterando la acción de los microtúbulos, inhibiendo el ciclo mitótico durante la meta-fase	Cambios mit. Cambios Ca++ cel. Activ NMDA Alt microtúbulos Activación caspasas mit β	Todos los agentes producen parestesia dolorosa simétrica de los pies y manos, hormigueo, debilidad, disfunción de la marcha; Puede producir neuropatías craneales y debilidad con pie caldo y alteración autonómica (30%). Caída de pie; Puede tener disfunción autonómica (20-30%) Resolución en 3 m, pueden persistir con Vincristina	Neuropatía sensitiva dolorosa en MMII> MMSS Calambres musculares Neurop. Autonómica	En los 3 m	70% a los 2 a
Vincristina	11-60%			Producen con frecuencia arrastre o <i>coasting</i>			
Vindesina	30-47%						
Vinorelbina	30-47%						

Mec. Acc: mecanismo de acción; **Mec. Fisiopat:** mecanismos fisiopatológicos; **mit:** mitocondrial; **Activ:** activación; **d:** días; **Desmielin:** desmielinizante; **cel:** celular; **Alt:** alteración; **MMII:** miembros inferiores; **MMSS:** miembros superiores; **m:** meses; **a:** años.

Tabla 5. Resumen de NIQT por taxanos.⁸⁰⁻⁸²

Taxanos	Incidencia	Mec. Acc.	Mec. Fisiopat.	Síntomas	Lo + característico	Inicio	Duración
Docetaxel	11-64% 3-14% intensa	Se unen de manera reversible a la subunidad de la tubulina, favoreciendo la polimerización en microtúbulos estables pero poco funcionales. Dificulta la división celular y favorece la apoptosis	Neurotox. GD Alt microtúbulos	Los tres agentes producen parestesia dolorosa simétrica de pies y manos, que puede progresar a las piernas, disminución de la propiocepción, debilidad, ataxia, disfunción de la marcha. Por lo general se resuelve en 1-3 m aunque puede persistir. Docetaxel y paclitaxel unido a albúmina es más probable que se resuelvan antes que paclitaxel. Acumulativo y dosis dependiente.	Neurop sensit. Miopatía / espasmos Pérdida propiocepción	Algunos con 1º ciclo >50% tras más de 2 ciclos	70% a los 2 a
Paclitaxel	57-83%						
Paclitaxel unido a albúmina	73%						

Mec. Acc: mecanismo de acción; **Mec. Fisiopat:** mecanismos fisiopatológicos; **Neurotox. GD:** neurotoxicidad del ganglio dorsal; **m:** meses; **a:** años; **Neurop. Sensit.** Dolor: neuropatía sensitiva dolorosa; **Alt.:** alteración.

También se ha asociado con un síndrome de dolor agudo, recientemente marcado como **síndrome de dolor agudo de paclitaxel**. Los síntomas suelen presentarse como una molestia difusa en las piernas, las caderas y la espalda baja, que se desarrolla dentro de los días 1 y 3 de la administración y en gran medida se resuelve en 7 días. Aunque este síndrome se ha denominado clásicamente como **artralgias asociadas a paclitaxel o mialgias**, hay evidencia creciente de que este síndrome es el resultado de una lesión neurológica. Los pacientes que desarrollan este síndrome con la primera dosis podrían tener un riesgo elevado de neuropatía crónica.⁸⁶

La neuropatía por **docetaxel** es menos frecuente que la de paclitaxel (1-9%, grado 3/4), solo produce síntomas sensitivos leves que revierten espontáneamente después de suspender el tratamiento.

NIQT inducida por bortezomid^{80,81} (Tabla 6)

La neurotoxicidad ocurre, generalmente, en los primeros ciclos de quimioterapia. El dolor es el síntoma más prevalente, aparece en el 50% de los pacientes no tratados previamente y en el 81% de los pacientes tratados previamente. En la mayoría de los casos, la neuropatía es reversible.⁷²

Tabla 6. Resumen de NIQT por bortezomib.⁸⁰⁻⁸²

Inhibidores Proteasomas	Incidencia	Mec. Acc.	Mec. Fisiopat.	Síntomas	Lo + característico	Inicio	Duración
Bortezomib	31-55% 9-22% intensa	Inhibición reversible del proteasoma 26S y activación de la transcripción del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$)	Activ mit (caspasas) Desmielinización	NIQT es la causa principal de interrupción del tratamiento; Dosis dependiente. Puede progresar durante meses después de suspender el tratamiento. Clínica: Neuropatía de fibra sensitiva distal. Ataxia con disfunción de la marcha, alteración de la propiocepción; puede tener cambios motores con debilidad y calambres, cambios autonómicos. Autolimitado a 3-6 meses, pero puede persistir	Neurop. sensit. dolor Neurop. autonómica	Dosis dependiente Dosis acumulativa A partir 2º ciclo	60-70% a los 3 meses del cese

Mec. Acc: mecanismo de acción; **Mec. Fisiopat:** mecanismos fisiopatológicos; **Activ mit:** activación mitocondrial; **Desmielin:** desmielinizante; **Neurop. Sensit. Dolor:** neuropatía sensitiva dolorosa; **Neurop. autonómica:** neuropatía autonómica.

NIQT inducida por talidomida y otros fármacos⁸⁰⁻⁸² (Tabla 7)

El 40% de los pacientes tratados experimentan neuropatía y esta proporción aumenta a 100% después de 7 meses de tratamiento. Se caracteriza por neuropatía sensorial asociada con parestesia, hormigueo, disestesia y una ligera pérdida de sensación táctil en las extremidades de los miembros. Los efectos toxicodinámicos de la talidomida en los nervios periféricos siguen siendo poco claros: se asume que interviene la inhibición de NF- $\kappa\beta$ que conduce a una disminución de la supervivencia de las neuronas mediada por el factor de crecimiento nervioso. Además, la talidomida induce daño microvascular a nivel del vaso nervioso debido a sus propiedades antiangiogénicas. La disminución del flujo sanguíneo nervioso en el ganglio dorsal podría representar un mecanismo patológico central de neurotoxicidad.

Tabla 7. Resumen de NIQT por talidomida y otros fármacos.⁸⁰⁻⁸²

Otros fármacos	Incidencia	Mec. Acc.	Mec. Fisiopat.	Síntomas	Lo + característico	Inicio	Duración
Talidomida	25-100% 15-28% intensa	Inmunomodulador y antiangiogénico	Inhibición de NF-κB Daño microvasc Isquemia GD	Hormigueo o entumecimiento doloroso simétrico, debilidad, ataxia sensorial y disfunción de la marcha Síntomas autonómicos en el 56% Persiste durante un año o más	Neurop. Sensit. Dolor Calambres muscul	Depende dosis diaria No dosis acumulativa	Mala recuperación
Ixabepilona	20-63% 14% intensa	Similar a los taxanos, se une a las tubulinas, dañan los microtúbulos y causan muerte celular en la metafase		Parestesias dolorosas y quemazón. Resuelve en 4-6 semanas			
Lenalidomida	10-23% 1-2% intensa	Análogo de la talidomida con similar mecanismo de acción		Similar a talidomida. Resolución desconocida			
Etopósido	1-2%	Inhibe la síntesis ADN, en la fase G2 del ciclo celular		Polineuropatía sensitivomotora con disfunción autonómica			
Citarabina	Raro	Inhibe la síntesis del ADN en la fase S del ciclo celular		Polineuropatía sensitivomotora intensa. Mayor riesgo en altas dosis o combinada con daunorubicina o asparaginasa. A altas dosis puede producir un síndrome cerebeloso irreversible			
Ifosfamida	8%	Altera la transcripción y la replicación en la fase S del ciclo celular					
Suramina	30% sensitiva 5-10% motora			Polineuropatía sensitivomotora distal, poliradiculopatía subaguda desmielinizante			

Mec. Acc: mecanismo de acción; **Mec. Fisiopat:** mecanismos fisiopatológicos; **m:** meses; **Neurop. Sensit. Dolor:** neuropatía sensitiva dolorosa; **microvasc:** microvascular; **GD:** ganglio dorsal; **musc:** musculares.

NEUROPATÍAS INDUCIDAS POR INMUNOTERAPIA⁸⁴

Aunque no son directamente neurotóxicas, las neuropatías inmunomediadas se producen en asociación con las nuevas clases de inhibidores del punto de control inmunitario, que se utilizan en el tratamiento del melanoma y, cada vez más, de otros tumores. El ipilimumab y el tremelimumab se dirigen al antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4), lo que provoca la activación de ataque de los linfocitos T citotóxicos a las células cancerosas.

Pembrolizumab y nivolumab son nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales para mejorar la inmunidad en el cáncer (melanoma metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioma) que se dirigen al receptor PD-1, que regula la muerte celular en células inmunitarias. Estos inhibidores del punto de control inmunitario han provocado una serie de efectos adversos neurológicos, incluidos trastornos del sistema nervioso periférico y central, algunos de ellos graves. Los casos de neuropatía notificados suelen parecerse mucho a las neuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas o vasculíticas. Aunque se consideran como raras, pueden ocurrir hasta en un 3% de los casos.

El tratamiento es la interrupción de la quimioterapia que refuerza el sistema inmunitario y la aplicación de inmunoterapia (esteroides y/o inmunoglobulinas IV).

DOLOR NEUROPÁTICO POSTQUIRÚRGICO

La existencia de DNO por cirugía es frecuente. Entre el 20% y el 69% de los supervivientes de cáncer de mama desarrollan DN crónico, frecuentemente, por **daño relacionado con la cirugía a los nervios axilar o intercostobraquial**. En las toracotomías, la incidencia de dolor crónico 3 y 6 meses después es del 57% y del 47%, respectivamente. El daño intraoperatorio al paquete neurovascular ha sido sugerido como la causa más común de este dolor postoracotomía.

El **dolor de miembro fantasma** después de las amputaciones de miembros ocurre en un 60% y un 80%.

Por último, aproximadamente el 32% de los pacientes que se someten a la cirugía de **dissección cervical** para el cáncer de

cabeza y cuello, desarrollará DN crónico, comúnmente causado por daño al nervio accesorio y del plexo cervical superficial, dando como resultado dolor crónico en el hombro y pérdida de sensibilidad. Los pacientes pueden reportar disestesias de ardor continuo, dolor lancinante y/o alodinia en el cuello anterolateral, el hombro, la mandíbula y el oído. Muchos también pueden tener un componente miofascial añadido.^{85,86}

DOLOR NEUROPÁTICO POSTRADIOTERAPIA

De los pacientes con cáncer de mama que se someten a un tratamiento de radioterapia (RT), el 21-65% desarrollará DN crónico. Son también frecuentes los síndromes mixtos tras los tratamientos de QT y RT de los cánceres de cabeza y cuello.⁸⁵

La radioterapia puede provocar una neuropatía crónica dolorosa inducida por la radiación. El daño local retardado del sistema nervioso en el ámbito de la radioterapia es frecuente y, a veces, se manifiesta meses o incluso años después del tratamiento. A menudo, es progresivo e irreversible. Los mecanismos subyacentes no se conocen del todo. Puede ser el resultado de la compresión del nervio por la fibrosis inducida por la radiación, pero también por la lesión directa de los nervios y los vasos sanguíneos por los cambios microvasculares. La plexopatía braquial tras la irradiación para el cáncer de pulmón o de mama es un ejemplo clásico de neuropatía inducida por la radiación. Otros ejemplos menos comunes son la plexopatía lumbosacra dolorosa tras la radioterapia pélvica y la neuropatía axial de la médula espinal tras la radioterapia cervical.⁸⁷

DOLOR NEUROPÁTICO EN LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

La afectación de los nervios periféricos que resulta en neuropatía es relativamente poco frecuente, afectando aproximadamente al 0,6-4% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. Sin embargo, el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes es significativo.

Las manifestaciones neurológicas de la EICH representan un espectro de enfermedades que van desde la **polineuropatía desmielinizante similar al síndrome de Guillain-Barré, hasta las polineuropatías desmielinizantes más crónicas**, que pueden ocurrir muchos meses después del trasplante.

Las características clínicas de las neuropatías periféricas más crónicas incluyen debilidad muscular (que ayuda a distinguirla de las características sensoriales predominantes de las NIQT), parestesia, dolor y problemas de equilibrio causados por la propiocepción alterada.

En su tratamiento se han empleado agentes inmunosupresores, plasmaféresis y/o inmunoglobulinas intravenosas.⁷³

DOLOR NEUROPÁTICO POR COMPRESIÓN MEDULAR

La compresión epidural de la médula espinal es una complicación relativamente común del cáncer (un 3% de los pacientes con cáncer). En el 70% de los casos la compresión ocurre en la región torácica, en el 20% en la columna lumbar y en el 10% de los casos en la columna cervical. Los cánceres de mama, bronquios y próstata representan más del 60%. La mayoría de los otros están asociados con melanoma, linfoma, cáncer de células renales, mieloma, sarcoma, cáncer de cabeza, de cuello y de tiroides.

En general, resulta de la **distorsión de un cuerpo vertebral o pedículo por metástasis**. Todos los pacientes con metástasis vertebral están en riesgo de compresión epidural de la médula espinal pero, en algunos casos, la compresión es causada por metástasis epidural no vertebral.

El dolor es el primer síntoma en el 90% de los casos y puede estar presente desde sólo un día hasta dos años. Puede localizarse en el sitio de la afectación ósea o puede ser radicular como resultado de la compresión de la raíz nerviosa y puede ir acompañado de síntomas y signos de compromiso neurológico, incluyendo la disfunción motora, sensorial y autonómica, características que pueden progresar rápidamente. El dolor radicular suele ser unilateral en las lesiones cervicales o lumbares, pero es generalmente bilateral en pacientes con una lesión torácica, particularmente si se asocia con una diseminación epidural.

El reconocimiento temprano de este síndrome, potencialmente devastador, es crítico, ya que el resultado neurológico está determinado principalmente por el grado de deterioro previo al tratamiento. Por lo tanto, se requiere su descarte cuando se evalúa a un paciente oncológico con dolor de espalda o radicular.

El tratamiento de la compresión epidural consiste en la administración inmediata de corticosteroides seguida rápidamente por radioterapia. En algunos casos, la descompresión quirúrgica puede ser el método preferido de tratamiento. Posibles indicaciones para elegir cirugía sobre radiación como terapia inicial, incluyen falta de diagnóstico, inestabilidad espinal y tumores que son relativamente radorresistentes.^{86,88,89}

CARCINOMATOSIS LEPTOMENÍNGEA

Se produce como resultado de la **diseminación metastásica en el líquido cefalorraquídeo**. Ocurre en, aproximadamente, el 5% de los pacientes con cáncer, siendo los cánceres de mama y pulmón, melanomas y linfomas, los tumores primarios más comunes.

Los síntomas y signos pueden agruparse en los que involucran al cerebro, a los nervios craneales y a los nervios espinales. La mayoría de los pacientes tienen síntomas y signos en más de una zona en el momento del diagnóstico. El examen citológico inicial del líquido cefalorraquídeo es la prueba diagnóstica de elección, en poco más de la mitad de los casos, al inicio y en el 90%, con el paso del tiempo. El dolor de cabeza y dolor de espalda son las características iniciales más comunes. El dolor de cabeza es, a menudo, intenso y puede estar asociado con síntomas y signos de irritación meníngea, es decir, náuseas, vómitos, fotofobia y rigidez del cuello. El dolor radicular en los glúteos y piernas es también frecuente.

El tratamiento puede incluir radiación focal en áreas sintomáticas y quimioterapia intratecal, aunque los resultados a menudo son decepcionantes.^{86,88,90}

PLEXOPATÍA BRAQUIAL DOLOROSA

La plexopatía braquial dolorosa en pacientes con cáncer puede ser causada por **lesión por estiramiento durante la cirugía, plexopatía inflamatoria transitoria** (idiopática o inducida por radiación) y **fibrosis progresiva por radiación o tumoral**.

Se suele sentir un dolor disestésico ardiente en el lado cubital de la mano (indicando la afectación de la raíz C7-T1) que, a menudo, se acompaña de calambres y descargas eléctricas en el antebrazo.

La plexopatía braquial tumoral es una complicación frecuente del tumor de Pancoast (**síndrome de sulcus pulmonar superior**),

cáncer de mama y linfoma. En comparación con la plexopatía por radiación, el tumor recurrente se asocia más frecuentemente a un inicio temprano, dolor intenso y síndrome de Horner. El dolor es, generalmente, el síntoma primario de la afectación neoplásica del plexo braquial y, por lo general, comienza como un dolor profundo en el hombro con radiación en el brazo medial y la mano. Los síntomas y signos neurológicos reflejan la participación de las raíces nerviosas C8 y T1 con parestesias y pérdida sensorial en la mano y zona medial del brazo y debilidad muscular intrínseca de la mano. Si el tumor se extiende en el espacio epidural, se puede producir compresión de la médula espinal.

La extensión epidural puede ser precedida por un aumento brusco del dolor, signos de afección difusa del plexo o el desarrollo de un síndrome de Horner.

Las radiografías de tórax de rutina pueden revelar evidencia de una masa pulmonar apical, pero el diagnóstico, a menudo, requiere tomografía computarizada o resonancia magnética.

La radioterapia proporciona alivio del dolor en la mitad de los casos pero, generalmente, no da resultado en la mejora de la función neurológica.

El dolor por plexopatía braquial neoplásica a menudo resulta difícil de manejar y puede **llegar a ser incapacitante si no se trata agresivamente.**^{86,88}

PLEXOPATÍA LUMBOSACRA

Puede deberse a secuelas de la radioterapia y a afectación maligna. La plexopatía lumbosacra maligna resulta principalmente de la **extensión directa de neoplasias abdominales o pélvicas**, aunque también puede ocurrir **secundaria a metástasis de ganglios linfáticos de tumores extraabdominales y a la invasión del psoas** (síndrome del psoas maligno).

Los tumores primarios más comunes son tumores colorrectales, sarcomas, tumores genitourinarios y de mama y linfomas. Al igual que ocurre con la plexopatía braquial, el dolor es el síntoma de presentación más común y puede preceder a otros síntomas y signos neurológicos de semanas a meses. Se trata de un dolor, sordo y difuso que se localiza en la zona lumbar o nalga y puede irradiarse en la pierna. Otras características inconstantes incluyen: edema de pierna, masa palpable en el examen rectal e hidronefrosis.

Se han descrito **tres síndromes**:

- Superior (L1-L4) (30%).
- Menor (L4-S3) (50%).
- Superior e inferior (L1-S3) (20%).

La mayoría de los pacientes tienen un dolor pélvico insidioso y dolor neuropático irradiado a la pierna, seguido semanas o meses después por síntomas sensoriales y debilidad. La disfunción vesical y la impotencia son infrecuentes.

El examen neurológico puede ser inicialmente normal pero, con el tiempo, se desarrollan signos característicos que incluyen debilidad y pérdida sensorial en la distribución de más de una raíz nerviosa, junto con asimetría de los reflejos.

El método de diagnóstico de elección es la resonancia magnética (RM). Una vez más, la respuesta al tratamiento con RT puede ser decepcionante y una estrategia agresiva de manejo del dolor puede ser necesaria, especialmente bloqueos con alcohol o fenol del ganglio hipogástrico y, específicamente, el tratamiento intratecal.^{86,88}

DOLOR NEUROPÁTICO POR METÁSTASIS DE LA BASE DEL CRÁNEO

La base del cráneo es, aproximadamente, el área detrás de la nariz y por encima de la faringe. La causa más común es un **cáncer que se propaga directamente de la nasofaringe y metástasis de cánceres de mama, bronquios y próstata**.

Existen varios síndromes asociados con metástasis en este área que comparten ciertas características: parestesias faciales, disestesias o dolor facial; disfunción de uno o más nervios craneales. A veces, los síndromes ocurren bilateralmente.

La implicación del nervio hipogloso (XII) indica la implicación del canal hipoglosal vecino, mientras que un síndrome de Horner asociado indica una afectación extracraneal de los nervios simpáticos en la proximidad del agujero yugular, ptosis ipsilateral, miosis, enoftalmos y sudor facial reducido.^{86,88} **(Tabla 8)**

Tabla 8. Síndromes de la base del cráneo más frecuentes.⁸⁸

Síndrome	N. Craneal	Dolor	Síntomas y signos
S. del cóndilo occipital	XII	Intenso, unilateral occipital. ↑ Flexión y rotación cabeza contralateral. A veces irradia a oído, frente.	Parálisis XII: parálisis lengua, debilidad ECM, rigidez, disartria y disfagia.
S. del foramen yugular	IX, X, XI, (XII)	Dolor occipital irradiado a vértex y hombro/cuello y oído ipsilateral. Dolor ↑ mov cabeza. Debilidad local. Dolor lancinante en garganta (neuralgia del glosofaríngeo).	Disartria. Disfagia, debilidad: paladar, faringe, laringe, ronquera, cambios voz. Infrecuente: debilidad y atrofia ECM ipsilateral, parte sup. del trapecio, debilidad lengua. Neuralgia del glosofaríngeo + síncope. Tumor hacia el techo de la fosa: sordera. Tumor hacia la fosa craneal posterior: cefalea.
S. orbitario	III, IV, VI, VI	Dolor sordo retro y supraorbitario del lado afecto, cefalea. Dolor lancinante en el territorio del nn. oftálmico (a veces).	Diplopía, oftalmoplejia, ptosis, equimosis ocular, sudoración periorbitaria, parálisis del oblicuo externo, papiledema ipsilateral, hipoestesia en V1. Visión borrosa. Puede palparse el tumor.
S. del seno cavernoso (paraselar)	III, IV, V, VI	Dolor sordo unilateral y cefalea supraorbitaria y frontal. Dolor maxilar agudo, lancinante en descargas.	Paresia II-VI, diplopía, oftalmoplejia, exoftalmos, papiledema. Hemianopsia o cuadrantonopsia. Ceguera súbita. Alteraciones V1 o V2. Diabetes insípida. Hipotuitarismo anterior.
S. del clivus	VI-XII	Cefalea en vértex que ↑ con la flexión del cuello.	Alteración en nervios VI-XII que empieza unilateral y luego es bilateral.
S. del seno esfenoidal	VI	Cefalea frontal bilateral que irradia a temporal, retro-orbital.	Taponamiento nasal o sensación de abotargamiento. Diplopia.
S. de Gasser (S. de fosa media)	V2, V3, (VI)	Dolor facial, parestesias o entumecimiento en V2 y V3. Dolor sordo, profundo pero puede ser lancinante paroxístico. Similar a una neuropatía Vpc pero sin trigger 25% cefalea.	Hipoestesia en Vpc. Debilidad músculos masticatorios ipsilaterales. Si hay lesión en parte anterior: parálisis del nervio abducens, diplopía, parálisis facial y de músculos extraoculares y disartria. Puede haber disfagia. Suele empezar en la parte más central del labio superior o mentón e ir progresando hacia la parte anterior de la oreja (S. del mentón entumecido).

ECM: esternocleidomastoideo; **Vpc:** nervio trigémino.

DOLOR FACIAL UNILATERAL EN CÁNCER DE PULMÓN

Se ha descrito dolor unilateral facial y de oído asociado con cáncer de bronquios. Las **características del dolor** se localizan inicialmente **alrededor de la oreja**. El dolor es una forma de DN relacio-

nado con una rama sensorial del nervio vago (nervio auricular o de Alderman), que transmite impulsos de parte del canal auditivo externo y una pequeña zona de la piel detrás de la oreja.⁸⁸

ATRAPAMIENTO DEL NERVIOSUPRAESCAPULAR

El nervio supraescapular (C5-6) forma parte del plexo braquial, atraviesa la muesca supraescapular y porta ramas sensoriales de las articulaciones glenohumeral y acromioclavicular. La **debilidad de los músculos del manguito de los rotadores** produce un **desplazamiento alar de la escápula** y una tracción repetida en el nervio supraescapular. Esto puede conducir a inflamación y atrapamiento con dolor de hombro, generalmente unilateral, pero, ocasionalmente, bilateral. Por el movimiento de elevación del brazo y al estirar la mano ipsilateral, el dolor se exagera a través del tórax y de la escápula contralateral (prueba de Thompson y Kopell).

La sensibilidad aumentada en la fosa supraescapular apoya este diagnóstico.

Los **factores de riesgo** para el atrapamiento del nervio supraescapular incluyen:

- Debilidad y caquexia, conduciendo a una escápula alada cuando los pacientes con disnea se inclinan hacia adelante y descansan sobre sus brazos durante largos períodos de tiempo.
- Linfedema de miembros superiores (por el peso del brazo arrastrado en la cintura escapular) y uso de silla de ruedas autopropulsada.

DOLOR NEUROPÁTICO SECUNDARIOA RECIDIVA LOCAL DEL CÁNCER RENAL

La recurrencia local de cáncer renal después de la nefrectomía puede ser causa lumbar ipsilateral de **dolor de espalda y compresión de las raíces L1 y/o L2**. Produce un dolor neuropático irradiado a ingle ipsilateral y/o parte anterior y superior del muslo.

A menudo, hay entumecimiento asociado y debilidad del músculo iliopsoas que se manifiesta por la disminución o alteración de la flexión del muslo. La actividad típicamente exagera el dolor.⁸⁸

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El tratamiento del DN es muy complejo, de tal forma que **pacientes con la misma clínica responden de forma diferente al mismo tratamiento farmacológico**.⁹¹⁻⁹⁴

En realidad, existen pocas evidencias en el tratamiento del DNO, a pesar de los grados de evidencia publicados en diferentes guías clínicas. Muchos de estos niveles de evidencia realmente no están establecidos para el DNO, sino para el dolor no oncológico.

Una revisión sistemática de nueve guías para el dolor neuropático relacionado con el cáncer, encontró que más del 70% de las referencias de las recomendaciones se referían al tratamiento de pacientes con dolor neuropático no relacionado con el cáncer; sólo el 11% se refería al tratamiento del dolor neuropático relacionado con el cáncer y sólo el 18% de las referencias se compartían entre dos guías.⁹⁵

Por lo tanto, las guías existentes en dolor neuropático en Oncología son de poca calidad, con poca evidencia y con escasa implementación.⁹⁶

En general, se recomienda seguir las guías de DN publicadas en dolor neuropático no oncológico, ya que no existen estudios en este grupo poblacional.⁹⁷

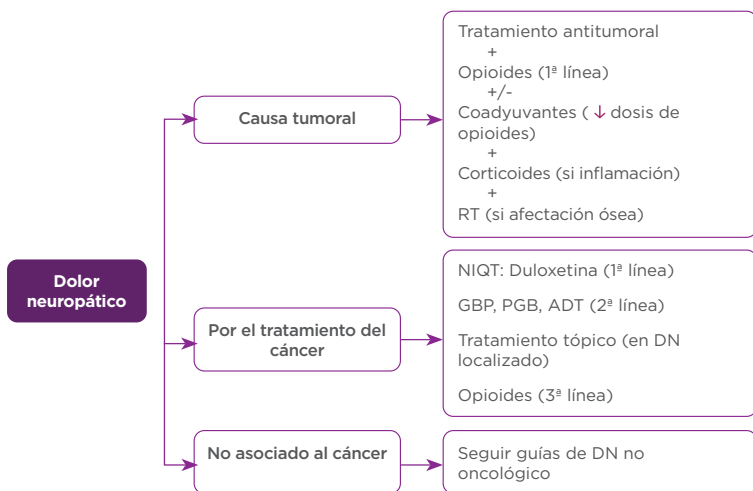
Las técnicas preventivas y no farmacológicas, incluidas en la analgesia intra y postoperatorias, la fisioterapia o la psicoterapia, como la terapia cognitivo conductual, también pueden reducir la incidencia y gravedad del DN. Sin embargo, no existen evidencias en su uso.⁹⁸

El tratamiento intervencionista está indicado en pacientes refractarios y tiene uno de sus pilares en la terapia intratecal.⁹⁹⁻¹⁰⁵

La clave para el manejo del DN en el paciente oncológico es determinar la etiología del mismo **(Figura 1)**. De este modo, como ya hemos estado hablando, el DN puede ser:¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

- Dolor neuropático relacionado el tumor.
- Dolor neuropático relacionado con el tratamiento (particularmente postquirúrgico o postquimioterapia).
- Dolor neuropático no relacionado con el cáncer, relacionado con enfermedades comórbidas, como la neuropatía diabética.

Figura 1. DN: Algoritmo de tratamiento según la causa.¹⁰⁶



Adaptado de Pérez C, et al. (2017)

DN: dolor neuropático; **RT:** radioterapia; **NIQT:** neuropatía periférica inducida por quimioterapia; **GBP:** gabapentina; **PGB:** pregabalina; **ADT:** antidepresivos tricíclicos.

DN SECUNDARIO RELACIONADO CON EL TUMOR

La fisiopatología en este caso suele ser mixta y lo ideal es enfocar el tratamiento hacia la disminución del tumor (desde la quimioterapia hasta la radioterapia en una radiculopatía producida por una compresión tumoral en una metástasis ósea vertebral).

Independientemente del tratamiento oncológico propiamente dicho, desde el punto de vista analgésico, en estos pacientes debe hacerse una terapia multimodal, incluyendo como base los opioides, pero sin olvidar que es un dolor mixto y que muchos pueden beneficiarse de corticoides o antiinflamatorios si existe un componente inflamatorio y de fármacos coadyuvantes, que pueden disminuir el consumo de opioides.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ En estos pacientes, la asociación de opioides junto a fármacos como antidepresivos o anticonvulsivantes para disminuir la dosis de opioides y mejorar la eficacia, es muy discutida al no haber datos suficientes y los resultados ser contradictorios.

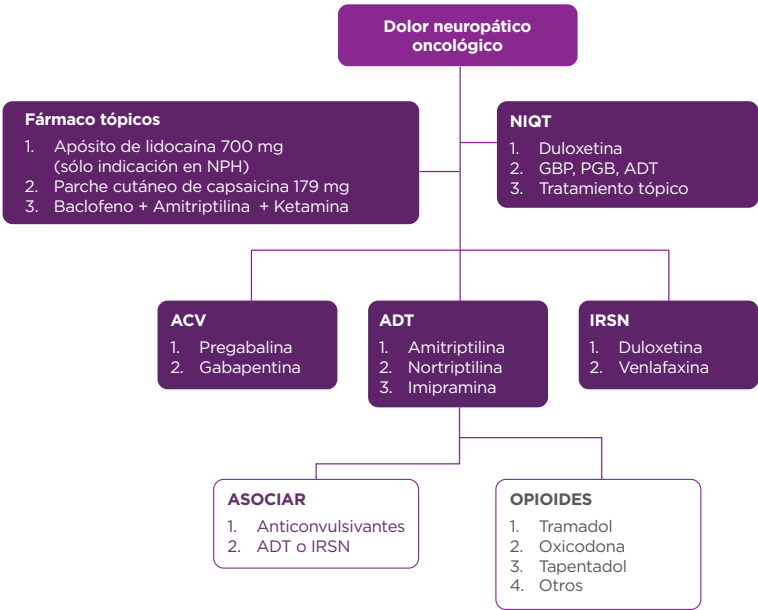
Por ello, se recomienda individualizar los tratamientos.

Como recomendación práctica es importante que, cuando se asocia un antidepresivo o un anticonvulsivante, se debe iniciar tratamiento a dosis bajas y hacer una vigilancia de los efectos adversos, que pueden verse aumentados en el caso de polifarmacia.^{107,110-112}

DN RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO

Es el producido después de la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. **(Figura 2)**

Figura 2. Algoritmo de tratamiento DN producido por el tratamiento o asociado al mismo.¹⁰⁶



Adaptado de Pérez C, et al. (2017)

DN: dolor neuropático; **NIQT:** neuropatía periférica inducida por quimioterapia; **GBP:** gabapentina; **PGB:** pregabalina; **ADT:** antidepresivos tricíclicos; **IRSN:** inhibidores recaptación serotonina; **ACV:** anticonvulsivantes; **NPH:** neuralgia postherpética.

Como principio general, el tratamiento del DN producido por el tratamiento (quimioterapia, cirugía y/o radioterapia) debe abordarse con un esquema inicial de fármacos coadyuvantes, siendo de primera elección los antidepresivos tricíclicos (ADT) o duales y los anticonvulsivantes (**Tablas 3 y 4**).¹¹³

Tabla 3. Fármacos antidepresivos en DN: Aspectos prácticos.¹¹³

Fármaco analgésico	Mecanismo de acción	Dosis según ficha técnica	Principales efectos adversos	Precauciones
Antidepresivos tricíclicos				
Amitriptilina	Inhibición no selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina.	Adultos: dosis inicial de 25-50 mg administrada en una sola toma al acostarse. La dosis puede aumentarse progresivamente a medida que los posibles efectos adversos son tolerados y/o hasta que la sintomatología remita. Pueden ser necesarias entre 2-4 semanas para alcanzar la respuesta clínica adecuada. La dosis máxima es de 150 mg. La dosis habitual, 25-75 mg/d. Algunos autores recomiendan 10-25 mg al acostarse e ir subiendo 10-25 mg cada 3-7 días.	Bloqueo de la conducción cardíaca, sedación, confusión, síntomas anticolinérgicos (boca seca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa), hipotensión ortostática, ganancia de peso.	Contraindicado en infarto de miocardio reciente y trastornos de la conducción cardíaca. Realizar electrocardiograma previo en >40 años.
Nortriptilina	Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina.	No indicado en ficha técnica para dolor neuropático. Algunos autores recomiendan 10-25 mg al acostarse e ir subiendo 10-25 mg cada 3-7 días. La dosis máxima es de 150 mg.	Similares a amitriptilina.	Similares a amitriptilina.
Otros antidepresivos				
Duloxetina	Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina.	La dosis inicial y la dosis de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas. La dosis máxima recomendada es de 120 mg al día en dos dosis.	Náuseas, pérdida de apetito, estreñimiento, sedación, boca seca, hiperhidrosis, ansiedad.	Monitorear tensión arterial especialmente en pacientes hipertensos o con patologías cardíacas y principalmente durante el primer mes de tratamiento. En los fumadores los niveles plasmáticos pueden disminuir hasta casi el 50% respecto a los no fumadores.

Adaptado de Gálvez Mateos R, et al. (2016)

Respecto a los distintos fármacos coadyuvantes:

Antidepresivos

Antidepresivos tricíclicos

Inhiben múltiples dianas en dolor neuropático. Desde el punto de vista farmacológico, es importante destacar que el citocromo

CYP2D6 es importante para el aclaramiento de la amitriptilina y la imipramina. La AEMPS (agencia española de medicamentos y productos sanitarios) recomienda controlar los niveles de los antidepresivos tricíclicos cuando se coadministran con fármacos que se sabe que bloquean el CYP2D6.

Las dosis iniciales son de 10 a 25 mg por la noche con un ajuste lento hasta 75 mg si es necesario. Los antidepresivos tricíclicos pueden causar mareos, sedación, hipotensión ortostática, sequedad de boca y otros efectos adversos anticolinérgicos. Evitar los antidepresivos tricíclicos en pacientes con arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca, se desaconsejan en población anciana.^{95, 113}

Inhibidores duales de serotonina y noradrenalina

Duloxetina

La duloxetina tiene una biodisponibilidad oral del 50% y una semivida de eliminación de 10 a 12 horas. Se metaboliza a través de CYP1A2 y CYP2D6. Los inhibidores del CYP2D6 aumentan los niveles plasmáticos.

Las dosis iniciales son 30 mg diarios, aumentando a 60 mg diarios una semana después. No hay beneficios con dosis de 120 mg diarios. Los efectos adversos incluyen náuseas, mareos, dolor de cabeza, irritabilidad, sequedad de boca, estreñimiento e hiperhidrosis. Las náuseas y otros efectos adversos disminuyen con el tiempo. Carece de efectos adversos cardiovasculares, a diferencia de la venlafaxina y los antidepresivos tricíclicos. La duloxetina tiene la mejor evidencia para tratar la NIQT.^{95, 113}

Venlafaxina

Una revisión narrativa de la venlafaxina para el dolor neuropático encontró 13 estudios de los cuales 11 eran ensayos controlados aleatorios. Dos ensayos incluyeron pacientes con oxaliplatino o neuropatía aguda por taxanos. En esta revisión, la venlafaxina fue inferior a la pregabalina, equivalente a la imipramina, y superior o equivalente a la carbamazepina, aunque los estudios fueron pequeños y con poblaciones heterogéneas. Las dosis de 37,5 mg a 50 mg al día hasta 75 mg diarios redujeron el dolor neuropático agudo de los taxanos y oxaliplatino, aunque estos estudios eran pequeños y uno de ellos era un estudio de casos y controles.

La venlafaxina puede causar hipertensión y prolongar el intervalo QTc. Hay que tener precaución al añadir venlafaxina a otros medicamentos que prolongan el QTc, como el haloperidol o la metadona. La venlafaxina produce un síndrome de abstinencia grave si se suspende bruscamente. No es la primera línea de tratamiento.^{95, 113}

Anticonvulsionantes (gabapentinoides)

Tabla 4. DN: Fármacos anticonvulsivantes.¹¹³

Fármaco analgésico	Mecanismo de acción	Dosis según ficha técnica	Principales efectos adversos	Precauciones
Anticonvulsivantes				
Gabapentina	Modulación de la subunidad alfa 2-delta de los canales de calcio.	En > 12 años se recomienda esta pauta: Día 1: 300 mg una vez al día. Día 4: 300 mg dos veces al día. Día 6: 300 mg tres veces al día. La dosis puede ir incrementándose en 300 mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/día en tres dosis. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta.	Sedación, mareo, ganancia de peso, edema, visión borrosa.	Monitorizar peso, especialmente en diabéticos.
Pregabalina	Modulación de la subunidad alfa 2-delta de los canales de calcio.	Se aconseja 75 mg en la noche de 3-7 días y después 75/12 h. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.	Sedación, mareo, ganancia de peso, edema, visión borrosa.	Monitorizar peso, especialmente en diabéticos.

Adaptado de Gálvez Mateos R, et al. (2016)

Gabapentina

La gabapentina bloquea la expresión de la subunidad alfa-2 delta de canales de calcio voltaje dependientes, aumenta los niveles de GABA en el sistema nervioso central, mejora la neurotransmisión colinérgica y evita la liberación de transmisores neuroactivos (glutamato) bloqueando los receptores NMDA.

La gabapentina se absorbe a través de un transportador del intestino delgado, lo que provoca una reducción de la biodisponibilidad por saturación del transportador. La biodisponibilidad se reduce del 60% al 33% a medida que se aumentan las dosis de 900 mg a 3600 mg diarios.

La gabapentina no se metaboliza por las enzimas hepáticas ni inhibe los citocromos o conjugasas. Es necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal. La vida media de eliminación es de 5 a 9 horas por lo que la dosificación debe ser tres veces al día. Las dosis iniciales son de 100 mg tres veces al día o 100 mg dos veces al día y 300 mg por la noche. Las dosis pueden aumentarse en 300 mg diarios con una dosis máxima de 3600 mg/día.

En un ensayo aleatorio en el que participaron 121 pacientes con cáncer, la gabapentina redujo el consumo de opiáceos y el dolor sin aumentar la toxicidad. El número necesario a tratar (NNT) fue de 7,3 para un 33% de reducción de la intensidad del dolor; las dosis oscilaron en este estudio entre 600 y 1800 mg diarios. No ha demostrado eficacia en el tratamiento de la NIQT.

Los efectos adversos más frecuentes son: mareos (19%), somnolencia (14%), edema periférico (7%) y trastornos de la marcha (14%).^{95,113}

Pregabalina

Los mecanismos por los que la pregabalina reduce el dolor son similares a los de la gabapentina. Sin embargo, pregabalina reduce el dolor en pacientes que no han respondido a la gabapentina. La biodisponibilidad oral es del 90% y las concentraciones máximas se producen antes que la gabapentina. Los alimentos retrasan la absorción de la pregabalina y reducen su concentración máxima pero no la biodisponibilidad global. La pregabalina no se metaboliza en el hígado, no interactúa con las enzimas hepáticas y depende en gran medida del aclaramiento renal, por lo que necesita ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal (IR).

Las dosis iniciales son de 50 a 75 mg dos veces al día, la dosis máxima es de 600 mg diarios. Los efectos adversos son similares a los de la gabapentina. Es eficaz independientemente de la duración del dolor neuropático antes del tratamiento.^{95,113}

Opioides

Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane encontró que el NNT para reducir la gravedad del dolor en un 33% era de 4,0 y en un 50% era de 5.9. Las toxicidades fueron significativas. Esta revisión sistemática demostró una evidencia débil para los opioides y un índice terapéutico estrecho.

Para algunos autores deben ser de segunda elección en el tratamiento del dolor neuropático por cáncer, pero la mayoría de

las guías lo sitúan como primera opción aconsejando asociar tratamientos antineuropáticos.^{95,113}

Cannabinoides

Los cannabinoides carecen de evidencia sólida en el tratamiento del dolor neuropático, y menos en DNO.

En un metanálisis publicado en JAMA, el dolor se redujo en relación con el placebo; 37% frente a 31%, respectivamente en ocho ensayos. La reducción media en la evaluación del dolor en la escala de calificación numérica (en una escala de 0-10 puntos; diferencia de medias ponderada), fue de 0,46 en seis ensayos.²⁴

En este metanálisis, de los 28 ensayos aleatorios incluidos, sólo tres se realizaron en dolor oncológico. Nabiximols es un spray oral de extracto de planta de cannabis entera con una mezcla 50:50 de THC y CBD (comercializado con el nombre de Sativex®) que ha demostrado tener cierta eficacia en el dolor oncológico; sin embargo, los estudios mostraron un efecto de techo de dosis.^{95,115}

Toxina botulínica

Las neurotoxinas botulínicas (BoNT) poseen un efecto analgésico a través de varios mecanismos incluyendo una inhibición de la liberación de acetilcolina de la unión neuromuscular, así como una inhibición de transmisores y mediadores del dolor específicos. Los estudios en animales han demostrado que una inyección periférica de BoNTs impide la liberación de los principales transmisores del dolor, como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el glutamato de las terminaciones nerviosas periféricas, así como de las neuronas periféricas y centrales (ganglios de la raíz dorsal y médula espinal).

Estos efectos conducen al alivio del dolor a través de la reducción de la sensibilización periférica y central, que reflejan importantes mecanismos de cronicidad del dolor.

A pesar de la escasa evidencia disponible, diferentes estudios han demostrado su eficacia en el dolor local por el cáncer en espasmos musculares causados por lesiones masivas cancerosas y en el dolor neuropático postquirúrgico y postradioterapia.¹¹⁶

Parche cutáneo de capsaicina 179 mg

Aunque la evidencia es escasa, los tratamientos tópicos como apósito de lidocaína 700 mg (sólo indicación en NPH) y parche cutáneo de capsaicina 179 mg están frecuentemente indicados debido a la ausencia de efectos adversos e interacciones.¹¹⁷ (Tabla 5)

Tabla 5. DN: Fármacos tópicos.¹¹³

Fármaco analgésico	Mecanismo de acción	Dosis según ficha técnica	Principales efectos adversos	Precauciones
Tratamientos tópicos				
Crema de capsaicina al 0,075%		1 aplicación cada 6-8 horas.	Sensación de quemazón o escozor cutáneo en la zona de aplicación. Eritema irritativo.	No aplicarlo sobre piel irritada o heridas. El producto es altamente irritante. Evitar el contacto con los ojos y mucosas.
Parche cutáneo de capsaicina 179 mg	Activación de los canales TRPV1/** * Canales de potencial transitorio de receptor. ** Conocido en un primer momento como receptor vainilloide.	Aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches) sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies y 60 minutos en otras localizaciones. El tratamiento se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece. En algunos pacientes una repetición del tratamiento puede ser considerada en menos de 90 días tras una cuidadosa evaluación del médico. Debe respetarse un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos. Se recomienda un tratamiento suficientemente prolongado y reevaluar la eficacia caso por caso después de 3 tratamientos	Quemazón, dolor, eritema y prurito locales y transitorios en la zona de aplicación.	Se puede administrar un anestésico tópico en la zona de tratamiento o un analgésico oral antes de su aplicación para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. Utilizar guantes de nitrilo para su manipulación, no de látex. Considerar además el uso de mascarilla y gafas de protección.

Adaptado de Gálvez Mateos R, et al. (2016)

En los últimos años, han aparecido diferentes estudios con capsaicina de 179 mg, no ya en dolor postquirúrgico (donde existe un gran desarrollo clínico) sino en NIQT. La capsaicina es un agonista altamente selectivo del canal iónico del receptor transitorio vaniloide potencial transitorio 1 (TRPV1) que induce la activación de los nociceptores cutáneos que expresan TRPV1. Tras la activación, TRPV1 se abre transitoriamente, lo que da lugar a un flujo de iones (Na⁺, Ca²⁺) con la consiguiente liberación de neuropéptidos vasoactivos, despolarización y propagación de potenciales de acción en la médula espinal y el cerebro. Los pacientes pueden experimentar esto como varias sensaciones en el lugar de aplicación (calor, ardor

o picor). Aunque los estímulos ambientales o inflamatorios provocan una activación transitoria del TRPV1, la exposición prolongada de la capsaicina químicamente estable induce una cascada de eventos celulares (por ejemplo, la ruptura del citoesqueleto y la pérdida de la respiración mitocondrial) que dan lugar a la desfuncionalización reversible de los nociceptores dentro de la zona de aplicación (dolorosa), proporcionando un control de los síntomas de dolor neuropático localizado durante una media de 5 meses.^{118,119}

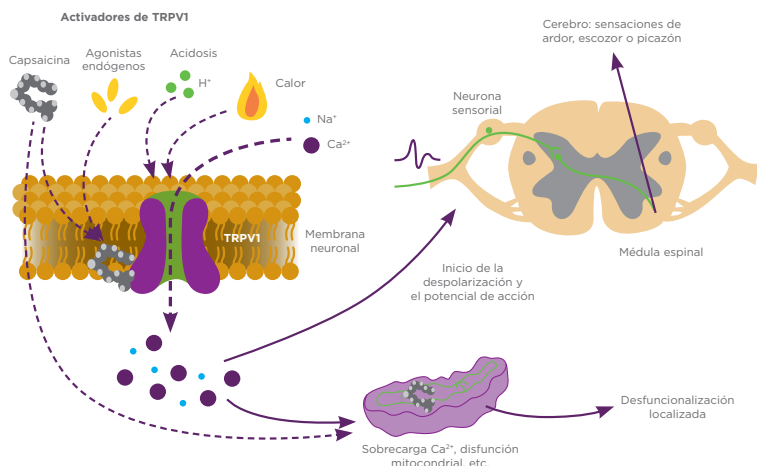
El tratamiento con el parche cutáneo de capsaicina 179 mg puede repetirse a los 90 días, y en algunos pacientes, tras una cuidadosa evaluación del médico, puede repetirse a los 60 días. Con múltiples aplicaciones, la reducción del dolor puede aumentar de forma constante con cada aplicación y los tiempos de repetición del tratamiento pueden alargarse.

La exposición al parche cutáneo de capsaicina 179 mg reduce la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas (FNE) e induce cambios modestos pero significativos en los umbrales táctiles y en la detección del dolor mecánico agudo en voluntarios sanos. Las sensaciones de dolor táctil y de dolor agudo volvieron a la normalidad 12 semanas después de la aplicación, y la densidad de FNE se regeneró 24 semanas después. Esto último sugiere que los orígenes dérmicos proximales de las FNEs permanecieron intactos y que sólo los segmentos dérmicos distales del nervio se ven afectados.^{118,119}

Los datos de un pequeño estudio unicéntrico con 18 pacientes que sufrían neuropatía inducida por oxaliplatino también confirmaron la eficacia del parche cutáneo de capsaicina de 179 mg en la reducción del dolor.¹²⁰

Recientemente Anand y col. sugirieron la capacidad del parche cutáneo de capsaicina 179 mg de modificar la enfermedad mediante regeneración y restauración fenotípica de las fibras nerviosas en pacientes con NIQT en remisión tras la quimioterapia. Esto se demostró mediante una biopsia de la piel y análisis inmunohistoquímicos detallados antes y después del tratamiento con el parche cutáneo de capsaicina 179 mg. Se ha sugerido que la desfuncionalización de las fibras nerviosas anormales inducida por la capsaicina puede favorecer la posterior regeneración del nervio.¹²¹

Figura 3. Mecanismo de acción de la capsaicina en el tratamiento del dolor neuropático periférico localizado.¹²¹



La activación del potencial receptor transitorio vanilloide-1 (TRPV1) por la capsaicina da como resultado la despolarización neuronal sensorial y puede inducir la sensibilización local a la activación por calor, acidosis y agonistas endógenos. La exposición tópica a la capsaicina provoca sensaciones de calor, ardor, escozor o picazón. Las altas concentraciones de capsaicina o las aplicaciones repetidas pueden producir un efecto local persistente sobre los nociceptores cutáneos, que se describe mejor como "disfuncionalización" y está constituido por una actividad espontánea reducida y una pérdida de respuesta a una amplia gama de estímulos sensoriales.

Adaptado de Anand P, Bley K. (2011)

Prevención y tratamiento de la NIQT

Hasta la fecha, los ensayos de agentes utilizados en pacientes con cáncer para la prevención de NIQT no han mostrado beneficios consistentes comparados con placebo. De este modo, se hacen **recomendaciones contra los siguientes agentes para la prevención**:

- **Amitriptilina, Ca/Mg intravenoso.**
- **Nimodipino.**
- **Ácido retinoico.**
- **Acetil-L-carnitina.**
- **Glutamina.**

- **Glutati3n.**
- **Vitamina B6.**
- **Ácidos grasos omega-3.**
- **Ácido alfa lipoico y acetilcisteína.**
- **Vitamina E.**

Existen muchas dudas de la utilidad de la **venlafaxina** como prevenci3n para la neuropatía inducida por oxiplatino. Existe también un estudio con **oxcarbacepina** a dosis de 1,200 mg/día en la prevenci3n de la neuropatía por oxaliplatino.

En la actualidad no se recomienda ningún tratamiento preventivo.

La NIQT se considera resistente a la mayoría de los tratamientos de primera línea para el DN. La reducci3n de la dosis o la interrupci3n del tratamiento es el único recurso de los onc3logos para limitar la aparici3n de sntomas neuropáticos.¹²²

En la NIQT ya establecida, el fármaco de primera elecci3n es la **duloxetina** (60 mg/día), siendo más eficaz en la neuropatía dolorosa inducida por oxaliplatino, que en la inducida por paclitaxel.¹¹⁶

Respecto al resto de tratamientos habitualmente utilizados, los que se recomiendan en las guías de DN no oncológico, son:

- **Antidepresivos tricíclicos** (como la amitriptilina).
- **Pregabalina/gabapentina.**
- **Gel t3pico compuesto.** Contiene baclofeno (10 mg), amitriptilina HCL (40 mg) y ketamina (20 mg).
- Los **tratamientos t3picos** son una opci3n atractiva para el tratamiento de la NIQT.

Se ha demostrado que la aplicaci3n de un parche cutáneo de capsaicina 179 mg tras la NIQT mejora el dolor continuo, los sntomas de dolor neuropático y la impresi3n global de cambio del paciente. Este tratamiento también mejora la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas (IENF), lo que sugiere una subyacente de la enfermedad.¹²¹

Consideraciones para elegir estos tratamientos:

- La magnitud no resuelta con los fármacos estudiados para tratar la NIQT establecida.

- Las preocupaciones metodológicas sobre la calidad de los ensayos que podrían justificar los resultados negativos de los mismos.
- La seguridad relativa de estos agentes.

Sin embargo, existen **limitaciones** en el uso de estos agentes, por ejemplo:

- Los antidepresivos tricíclicos pueden causar toxicidad, especialmente en pacientes ancianos o cardíopatas.
- Hay un solo ensayo clínico aleatorio negativo que evalúa la gabapentina (2,700 mg/d) para el tratamiento de la NIQT (pero evaluados por subgrupos los que tenían dolor leve/moderado, tenían buena respuesta al tratamiento, por ello, se recomienda comenzar tempranamente si aparece).
- El tratamiento con baclofeno tópico (10 mg), amitriptilina HCL (40 mg) y ketamina (20 mg) en platino-lecitina organogel (BAK-PLO) precisa formulación magistral además se desconoce su seguridad a largo plazo.
- Faltan estudios con el resto de los tratamientos empleados: lamotrigina está desaconsejada debido a la falta de eficacia en ensayos clínicos y al riesgo de síndrome de Stevens-Johnson asociado. La diferencia de los resultados obtenidos con platinos (generalmente mejores) que con taxanos (peores) podría ser debida a diferentes mecanismos de neuropatía para cada agente quimioterápico. Desconocemos la eficacia de los tratamientos en las neuropatías inducidas por otros fármacos como la epotilona, el bortezomib y la talidomida.

Por todo ello, es conveniente aplicar **estrategias “basadas en mecanismos” y “personalizadas”** para el abordaje de la NIQT. En este sentido, es frecuente la necesidad de asociar fármacos con distintas dianas terapéuticas (diferentes mecanismos fisiopatológicos que puedan mediar diferentes o el mismo síntoma). Además, es importante individualizar el tratamiento según los riesgos potenciales y los efectos adversos.

En cuanto a **nuevas dianas**, se incluyen el mentol tópico al 1%, que activa selectivamente los receptores TRPM así como la capsaicina tópica a altas concentraciones (8%), especialmente en casos severos.⁹³⁻¹²⁸

DN RELACIONADOS CON ENFERMEDADES COMÓRBIDAS

La elección del tratamiento está dictada por la edad, por las interacciones medicamentosas y las comorbilidades, además de por la coexistencia de muchos síntomas en pacientes con cáncer.

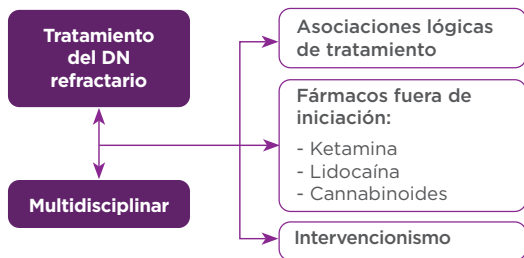
El tratamiento de más de un síntoma con un agente neuropático particular del dolor puede evitar la polifarmacia.^{107,108,129}

El tratamiento combinado en DNO carece de estudios que lo avalen.¹²⁶ Sin embargo, en pacientes refractarios se debe valorar la polifarmacia buscando siempre dianas terapéuticas complementarias y evitando los efectos adversos sinérgicos, especialmente los centrales.^{111,131,132}

DN REFRACTARIO

El DN es habitualmente de los más refractarios al tratamiento, a pesar de la terapia combinada. Es importante, por ello, el abordaje multidisciplinar, la inclusión de terapias no farmacológicas y la utilización de fármacos/tratamientos no convencionales en el manejo analgésico (**Figura 4**).

Figura 4. Algoritmo de tratamiento del DN refractario.¹⁰⁶



Adaptado de Pérez C, et al. (2017)

En este sentido cabe destacar los siguientes fármacos/intervenciones:

Ketamina

Es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato que, a dosis bajas, tiene propiedades analgésicas eficaces.

En el dolor de cáncer, la ketamina suele ser prescrita como adyuvante a la terapia con opioides cuando el dolor se vuelve resistente a los opioides o cuando los síntomas del dolor neuropático dominan el cuadro clínico. Carece de evidencia y los estudios que existen publicados son de mal diseño metodológico.^{133,134}

A pesar de ello, se utiliza en DN refractario siempre asociado a una benzodiacepina a dosis bajas y se puede administrar por vía oral (fórmula magistral) o por vía subcutánea o intravenosa.

Las dosis recomendadas de infusión de ketamina son de 0,05 a 0,5 mg/kg/h (IV o SC).

Las dosis orales recomendadas de ketamina son de 0,2-0,5 mg/kg/dosis dos o tres veces al día; la dosis habitual suele estar en 50 mg/dosis tres veces al día.

La conversión de dosis de vía IV o SC a VO es 1:1. Recomendamos comenzar con dosis más bajas, especialmente si es pauta por profesionales no habituados. La dosis de inicio son de 0,02 mg/kg/h.

Por otro lado, se puede iniciar con la dosis nocturna para evitar los efectos adversos durante 2-3 días y posteriormente ir subiendo dosis cada 8 horas.

Sus principales efectos adversos son náuseas, vómitos, somnolencia, mareo y síntomas psicomiméticos (alucinaciones, despersonalización, desrealización) que evitamos con la benzodiacepina.^{100,135}

Las dosis elevadas por encima de 500 mg están contraindicadas y la titulación lenta es recomendable para evitar efectos adversos.¹³⁴

Existe también alguna publicación de su utilización asociada a lidocaína IV, además de la utilización por vía tópica que se ha referido en la NIQT.¹³⁶

Cannabinoides

En dolor oncológico existen algunos estudios con pacientes con neuropatía por quimioterapia, y también en dolor refractario on-

cológico, con resultados positivos pero son de pequeño tamaño muestral y con metodología no adecuada, careciendo por ello de evidencia y utilizándose de forma compasiva.

Se contemplan como tercera línea de tratamiento en DN en Canadá. En España, está comercializado el nabiximol, un aerosol que contiene una combinación 1: 1 de tetrahidrocannabinol (THC), el principal componente psicoactivo de la planta de cannabis y cannabidol.

Está aprobado para el tratamiento del DN en esclerosis múltiple.

Los principales efectos adversos son somnolencia, mareo y sequedad de boca, existiendo una preocupación creciente por sus efectos psicoactivos, especialmente en uso crónico. Otros efectos adversos potenciales de los cannabinoides son: el deterioro agudo de la memoria, la coordinación y posibles efectos crónicos, como el deterioro cognitivo y bronquitis crónica.¹³⁷⁻¹³⁹

Se recomienda su utilización por la noche e ir aumentando progresivamente las inhalaciones al día.

Lidocaína intravenosa

Es un anestésico local utilizado tópicamente. Se ha utilizado como analgésico adjunto en DN causado por el cáncer o su tratamiento por vía sistémica, al igual que otros fármacos antiarrítmicos tales como flecainida y mexiletina.¹⁰⁸

Existen evidencias en el control del dolor postoperatorio o del cáncer. Estudios preclínicos y los hallazgos clínicos han indicado una eficacia analgésica de la lidocaína en el DN.¹²² Así, una revisión Cochrane concluyó que la evidencia actual respalda la seguridad y eficacia de la lidocaína parenteral y sus análogos orales en el control del DN.¹²³

El mecanismo por el que la lidocaína IV puede ser útil en dolor neuropático y oncológico refractario es múltiple:¹⁴⁰

- Bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes; a dosis altas bloquea los de K⁺ ATP sensibles y las corrientes de calcio (disminuyendo la hiperexcitabilidad).
- Inhibición del NMDA y la glicina (disminuyendo la hiperalgesia y el fenómeno de sensibilización).
- En infusión aguda, en el perioperatorio, disminuye IL-6, IL-8 e IL-1.

Sin embargo, no hay evidencias del uso en pacientes con cáncer.

Las dosis publicadas son de 5 mg/kg a pasar en 30 min a 1 h. Sin embargo, en nuestra experiencia (con más de 500 pacientes/año tratados en nuestra Unidad) es muy eficaz en el tratamiento del dolor neuropático (NIQT, tumores de cabeza y cuello con dolor neuropático por infiltración o postcirugía, etc.) en infusión IV lenta a dosis de 1,5-2 mg / kg a pasar en 1-2 h durante 10 días, manteniendo el efecto analgésico obtenidos durante meses.

La seguridad a dosis de 1,5-2 mg/kg es muy alta encontrándose rara vez mareo y somnolencia (Pérez et al. Datos no publicados) y pudiéndose administrar en el Hospital de Día sin ninguna monitorización específica.

A dosis de 5-3 mg/kg y especialmente en infusiones rápidas puede producir más efectos adversos entre otros: mareo (30%), parestesias periorales (15%), náuseas e hipotensión (raras).^{137,138}

Existe también algún reporte de uso por vía subcutánea (SC) con eficacia a dosis de 0,67 mg/kg/h en una media de 5 días como coadyuvante en pacientes refractarios a opioides.¹³⁹

Además existen líneas de investigación recientes que valoran su papel protector en la diseminación metastásica, especialmente preoperatoria o intraoperatoriamente.^{141,142}

Intervencionismo

Uno de los tipos de dolor más resistentes al tratamiento convencional es el dolor neuropático. Hasta un 20% de los pacientes que lo padecen pueden beneficiarse potencialmente de un abordaje intervencionista del mismo.^{143,145}

Las técnicas intervencionistas se pueden dividir en dos grandes grupos (**Tabla 6**):

- Intervencionismo quirúrgico: a menudo realizado por neurocirujanos e incluye un grupo diverso de procedimientos, como cingulotomía, talamotomía, hipotalamotomía, cordotomía, rizotomía dorsal, infusión de opioides intraventriculares, y la estimulación cerebral profunda.

En la actualidad, es raro que precisemos de estas técnicas, más agresivas, ya que con las mínimamente intervencionistas es frecuente tener resultados óptimos.^{146,147}

Tabla 6. Tipos de técnicas intervencionistas más frecuentemente empleadas.¹⁰⁶

Bloqueos neurolíticos	Ganglio estrellado
	Simpático torácico
	Nervios espláncnicos/Plexo celiaco
	Ganglio hipogástrico
	Ganglio impar
	Nervios intercostales
Analgesia intraaxial	Neurolisis subaracnoidea
	Epidural
	Intratecal
Bloqueos plexos/nervios	Plexo braquial
	Plexo lumbar
Otras técnicas	Bloqueo plano transverso del abdomen (TAP)
	Estimulación médula espinal (EME)

- Intervencionismo anestésico: se basa en procedimientos mínimamente intervencionistas para el dolor oncológico e incluyen una amplia variedad de técnicas, como los bloqueos nerviosos, la analgesia espinal y bloqueos simpáticos.¹⁴⁸

Uno de los factores que más van a influir en la elección de la técnica intervencionista es la esperanza de vida del paciente. Algunas técnicas pueden proporcionar analgesia desde varios días a varias semanas. Otros, como los bloqueos neurolíticos, pueden proporcionar analgesia durante varios meses, mientras que algunos como los dispositivos implantables de liberación de fármacos intratecales, pueden proporcionar alivio del dolor durante varios años.

Bibliografía

1. Smith T, Saiki C. Cancer Pain Management. Mayo Clin. Proc 2015; 90:1428-39
2. Bennett, M.I.; Kaasa, S.; Barke, A.; Korwisi, B.; Rief, W.; Treede, R.D.; The IASP Classification of chronic pain for ICD-11: Chronic cancer-related pain. Pain. 2019;160(1):38-44
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-5.
4. Baron R, Tölle TR Assessment and diagnosis of neuropathic pain Curr Opin Support Palliat Care 2008;2:1-8.
5. Mulvey MR, Rolke R, Klepstad P, et al. Confirming neuropathic pain in cancer patients: Applying the NeuPSIG grading system in clinical practice and clinical research. Pain 2014; 155: 859-863.
6. Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. Neurology 2005; 64: S21-7.
7. Gilron I, Watson CP, Cahill CM and Moulin DE. Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. Cmaj 2006; 175: 265-75.
8. Porta J, Gómez-Batiste X y Tuca A. Dolor. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2008. Pg:45-111
9. Backonja MM. Defining neuropathic pain. Anesth Analg 2003; 97: 785-90.; Jensen TS and Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. Pain 2003; 102: 1-8.
10. Pérez Hernández C. Síntomas. En: Guía de la buena práctica clínica en dolor neuropático de la SED. Coordinador: C. De Barutell. IMC 2008. Pg: 21-26.
11. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain 2008;138:343-53.
12. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anesth 2013; 111: 105-11.
13. Costigan, M., Scholz, J., Woolf, C.J. Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci 2009; 32, 1-32.
14. Berger, A., Dukes, E.M., Oster, G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. J Pain 2004; 5:143-149.
15. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. Pain Pract 2006;6: 22-6.
16. Bond M, Breivik H, Jensen TS, et al. Pain associated with neurological disorders. In Neurological Disorders: Public Health Challenges, World Health Organization, ed. Geneva: WHO Press, 2006, Pg: 127-39.
17. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer pain syndromes. Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32(3):371-386.
18. Treede R-D, Rief W, Barkeb A, Aziz Q, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain 2015;156:1003-1007
19. Reis-Pina P, Acharya A, Lawlor PG. Cancer pain with a neuropathic component: A cross-sectional study of its clinical characteristics, associated psychological distress, treatments and predictors at referral to a cancer pain clinic. J Pain Symptom Manage. 2017; 55(2):297-306
20. Brunelli C, Bennett MI, Kaasa S, et al. Classification of neuropathic pain in cancer patients: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. Pain 2014;155:2707-13.

21. Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology* 2005; 64: S21-7.
22. Chang VT, Janjan N, Jain S and Chau C. Update in cancer pain syndromes. *J Palliat Med* 2006; 9:1414-34.
23. Hans G, Masquelier E, De Cock P. The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: An observational study. *BMC Public Health* 2007;7:170.
24. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153:359-365.
25. Australian Adult Cancer Pain Management Guideline Working Party. http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cancer_pain_management, accedido el 6 de Febrero de 2017
26. Khosravi Shahi P, Del Castillo Rueda A y Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An Med Interna* 2007;24: 553-6.
27. Caraceni A and Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. Iasp task force on cancer pain. *International association for the study of pain. Pain* 1999;82: 263-74.
28. Saxena AK and Kumar S. Management strategies for pain in breast carcinoma patients: Current opinions and future perspectives. *Pain Pract* 2007;7: 163-77.
29. Roberto A, Deandrea S, Greco MT, et al. Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates From a Systematic Review of Published Literature and Results From a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51:1091-1102.
30. Bouhassira D, Luporsi E, Krakowski I. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer. *Pain.* 2017; 158(6):1118-1125
31. Lu F, Song L, Xie T, et al. Current status of malignant neuropathic pain in Chinese patients with cancer: Report of a hospital-based investigation of prevalence, etiology, vassessment, and treatment. *Pain Pract.* 2017;17(1):88-98
32. EM, Bridges CM, Kanzawa G, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain syndromes--epidemiology and treatment: an update. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:459.
33. Magee D, Bachtold S, Brown M, Farquhar-Smith P. Cancer pain: Where are we now? *Pain Manage.* 2019;9(1):63-79.
34. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-96
35. Kober KM, Olshen A, Conley YP, Schumacher M, Topp K, Smoot B, et al. Expression of mitochondrial dysfunction-related genes and pathways in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors. *Mol Pain.* 2018; 14:1744806918816462
36. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta- analysis. *Pain* 2014;155:2461-70.
37. Sánchez-Barroso L, Apellaniz-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez G, Santos M, Roldán-Romero JM, Curras M, et al. Concomitant medications and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncologist.* 2019; 24(8):e784-e792

38. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain*. 2019;160 Suppl 1:S1-S10
39. Urch CE, Dickenson AH. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44:1091-96.
40. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines for Adult Cancer Pain (v. 2.2016). Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf, accessed 8 January 2017
41. Scott-Warren J, Bhaskar A. Cancer Pain Management. *Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain*. 2014;14(6):278-284.
42. Bolanda EG, Mulveyb MR, Bennett MI. Classification of neuropathic pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9:112-15.
43. Davis MP. Cancer-related neuropathic pain: Review and selective topics. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(3):417-431. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.005. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29729778
44. Edwards HL, Mulvey MR, Bennett MI. Cancer-related neuropathic pain. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(3):373
45. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153:359-365.
46. Lema LJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain *The Oncologist* 2010;15:3-8.
47. Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, et al. Diagnosing neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national guidelines from European countries. *Pain Pract* 2013;13:433-9
48. Pérez Hernández C. Síntomas. En: Guía de la buena práctica clínica en dolor neuropático de la SED. Coordinador: C. De Barutell. IMC 2008;Pg: 21-26.
49. Attal N. Neuropathic Pain: Mechanisms, Therapeutic Approach, and Interpretation of Clinical Trials *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:161-175
50. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5
51. Pérez C, Sánchez-Martínez N, Ballesteros A, et al. Prevalence of pain and relative diagnostic performance of screening tools for neuropathic pain in cancer patients: A cross-sectional study. *Eur J Pain* 2015;19:752-61
52. Boland EG, Mulveyb MR, Bennett MI. Classification of neuropathic pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9:112-15.
53. Martland ME, Rashidi AS, Bennett MI, Fallon M, Jones C, Rolke R, et al. The use of quantitative sensory testing in cancer pain assessment: A systematic review. *Eur J Pain*. 2020; 24(4):669-684. Erratum in: *Eur J Pain*. 2021 Jan;25(1):272
54. Mulvey MR, Rolke R, Klestad P, et al. Confirming neuropathic pain in cancer patients: Applying the NeuPSIG grading system in clinical practice and clinical research. *Pain* 2014;155:859-863.
55. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-67.

56. Pérez C, Sánchez-Martínez N, Ballesteros A, et al. Prevalence of pain and relative diagnostic performance of screening tools for neuropathic pain in cancer patients: A cross-sectional study. *Eur J Pain* 2015;19:752-61.
57. Diagnostic Methods for Neuropathic Pain: A Review of Diagnostic Accuracy [Internet]. Source Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Apr. CADTH Rapid Response Reports.
58. EM, Bridges CM, Kanzawa G, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain syndromes--epidemiology and treatment: an update. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:459.
59. Lema MJ, Foley K M, Hausheer F H Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain *The Oncologist* 2010; 15:3-8.
60. Farquhar-Smith, P. Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5:1-7.
61. Kim JH, Dougherty PM, Abdi S. Basic science and clinical management of painful and non-painful chemotherapy-related neuropathy. *Gynecol Oncol* 2015;136:453-9.
62. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta analysis. *Pain* 2014;155:2461-70.
63. Kandula T, Farrar MA, Cohn RJ, Mizrahi D, Carey K, Johnston K, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in long-term survivors of childhood cancer: Clinical, neurophysiological, functional, and patient-reported outcomes. *JAMA Neurol.* 2018;75(8):980-988
64. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain.* 2019; 160 Suppl 1):S1-S10.
65. Miaskowski C, Mastick J, Paul SM, Topp K, Smoot B, Abrams G, et al. Chemotherapy-induced neuropathy in cancer survivors. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54(2):204-218.e2.
66. Lema LJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain *The Oncologist* 2010;15:3-8.
67. Smith EML, Barton DL, Qin R, et al. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Qual Life Res* 2013; 22:2787-99.
68. Majithia N, Temkin S, Ruddy K, Beutler A, Hershman D, Loprinzi C. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Support Care Cancer* 2016;24:1439-47
69. Yeo F, Ng CC, Loh KWJ, Molassiotis A, Cheng HL, Au JSK, et al. Minimal clinically important difference of the EORTC QLQ-CIPN20 for worsening peripheral neuropathy in patients receiving neurotoxic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2019; 27(12):4753-4762
70. Smith EML, Knoerl R, Yang JJ, Kanzawa-Lee G, Lee D, Bridges CM. In search of a gold standard patient-reported outcome measure for use in chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials. *Cancer Control.* 2018; 25(1):1073274818756608

71. Han J and Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Front in Pharmacol* 2013;156: 1-16
72. Ferrier J, Pereira V, Busserolles J, Authier N, Balayssac D. Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:364.
73. Brown MR, Ramirez JD. Neuroimmune mechanisms in cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9:103-11.
74. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*. 2012 Jan 27;291(1-3):1-9.
75. Boyette-Davis J, Walters E, Dougherty P. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Mang* 2015;5:285-96.
76. Boyette-Davis JA, Hou S, Abdi S, Dougherty PM. An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manage*. (2018); 8(5):363-375
77. Hausheer FH, Schilsky RL, S. Bain, Berghorn J, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33:15-49.
78. Zhenga FY, Xiao WH, Bennetta GJ. The response of spinal microglia to chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies is distinct from that evoked by traumatic nerve injuries *Neuroscience*. 2011;10:447-54.
79. Brandolini L, d'Angelo M, Antonosante A, Allegretti M, Cimini A. Chemokine signaling in chemotherapy-induced neuropathic pain. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(12):2904
80. Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:1739-47
81. Paice JA. Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain* 2011;152:S84-S89.
82. Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain* 2014;8:139-53.
83. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-96
84. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. 2017; 81(6):772-781
85. Smith EML, Bridges CM, Kanzawa G, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain syndromes--epidemiology and treatment: an update. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:459.
86. Watling CJ, Moulin DE. Neuropathic Pain. En *Cancer Pain: Assessment and Management*. Bruera ED and Portenoy RK. Ed: Cambridge University Press. ISBN 0 521 77332 6. Pg: 396-408.
87. Edwards HL, Mulvey MR, Bennett MI. Cancer-related neuropathic pain. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(3):373
88. Twycross R, Bennett M. Cancer pain síndromes En: *Cancer Pain: Clinical Pain Management*. ED: Nigel Sykes N, Bennett M and Yuan C-U. MPG Books, Bodmin, Cornwall 2008. ISBN 978-0-340-94007-5;Pg: 27-37.
89. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;(9):CD006716.

90. Roth P, Weller M. Management of neoplastic meningitis. *Chin Clin Oncol* 2015;4:26.
91. Cruciani RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev Esp Soc Dolor* 2006;312-327.
92. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1-32.
93. Argoff CE. Pharmacologic management of chronic pain. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:S21-S27.
94. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
95. Davis MP. cancer-related neuropathic pain: Review and selective topics. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):417-431.
96. Piano V, Schalkwijk A, Burgers J, Verhagen S, Kress H, Hekster Y, Lanteri-Minet M, Engels Y, Vissers K. Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: a European survey and comparison. *Pain Pract* 2013;13:349-57.
97. Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, Ogenio K, Schipper D, Verkouteren DR, Moorman PW, van der Rijt CC, Vissers KC. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manag* 2013;46:581-90.
98. Smith EM, Bridges CM, Kanzawa G, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain syndromes--epidemiology and treatment: an update. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:459.
99. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines for Adult Cancer Pain (v. 2.2016). Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf, accessed 8 January 2017.
100. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013;14:1505-17.
101. Cancer Pain Management: A perspective from the British Pain Society, supported by the Association for Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners Guideline. 2013. www.britishpainsociety.org.
102. Terkawi AS, Sharma S, Durieux ME, Thammishetti S, Brenin D, Tiouririne M. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of postmastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Pain Physician* 2015;18:E139-46.
103. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manag* 2009;37:85-93.
104. Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:1739-47.
105. van den Beuken-van Everdingen MH, et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manag* 2016;51:1070-90
106. Perez C, Alonso A, Ramos A, Villegas F, Virizuela JA. (coords.) et al. Guía para el abordaje interdisciplinar del dolor oncológico. 1ª edición. Enfoque Editorial; 2017

107. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega J. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice *Clin Transl Oncol* 2012;14:499-504.
108. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013;111: 105-11.
109. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:139-54.
110. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, Craigs C, Wright JM, Bennett MI. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2017 Jun 1;269216317711826. doi: 10.1177/0269216317711826.
111. Guan J, Tanaka S, Kawakami K. Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain* 2016;32:719-25.
112. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Pall Med* 2010;25:553-59.
113. Gálvez Mateos R, Rivera Canudas V, Pérez Hernández C, et al. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático periférico en atención primaria. Madrid: Master Line y Prodigio, S.L.; 2016
114. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456-2473
115. Chwistek M. Recent advances in understanding and managing cancer pain. *F1000Res*. 2017;6:945
116. Mittal SO, Jabbari B. Botulinum neurotoxins and cancer- A review of the literature. *Toxins (Basel)*. 2020;12(1):32
117. Derry S, Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD007393.
118. Maihöfner C, Diel I, Tesch H, Quandt T, Baron R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): Current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer*. 2021; 29(8):4223-4238
119. Huygen F, Kern KU, Pérez C. Expert opinion: Exploring the effectiveness and tolerability of capsaicin 179 mg cutaneous patch and pregabalin in the treatment of peripheral neuropathic pain. *J Pain Res*. 2020;13:2585-2597
120. Filipczak-Bryniarska I, Krzyzewski RM, Kucharz J, Michalowska-Kaczmarczyk A, Kleja J, Woron J, et al. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Single-center experience. *Med Oncol*. 2017; 34(9):162
121. Anand P, Elsafa E, Privitera R, Naidoo K, Yiangou Y, Donatien P, et al. Rational treatment of chemotherapy induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: From pain relief towards disease modification. *J Pain Res*. 2019; 12: 2039-2052
122. Smith EML, Barton DL, Qin R, et al. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Qual Life Res* 2013;22:2787-99.

123. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-67
124. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta- analysis. *Pain* 2014;155:2461-70.
125. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-67
126. Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015;23:513-24
127. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin systematic review. *Support Care Cancer* 2015;23:513-24.
128. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-96
129. Majithia N, Loprinzi CL, Smith TJ. New Practical Approaches to Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: Prevention, Assessment, and Treatment. *Oncology (Williston Park)* 2016;30:1020-1029.
130. Vorobeychik Y, Gordin V, Mao J, Chen L. Combination therapy for neuropathic pain: a review of current evidence. *CNS Drugs* 2011;25:1023-34.
131. Eisenberg E, Suzan E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:463.
132. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7:CD008943.
133. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence? *Curr Opin Support Palliat Care* 2017;11:88- 92.
134. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD003351
135. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Fera M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:1098- 105.
136. Kajume T, Sera Y, Nakanuno R, Ogura T, et al. Continuous intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvant analgesics in a 5-year-old patient with neuropathic cancer pain. *J Palliat Med* 2012;15:719-22
137. Lobos Urbina D, Peña Durán J. Are cannabinoids effective for treatment of pain in patients with active cancer? *Medwave* 2016;16:6539.
138. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med* 2016;48:128-141.
139. Afsharimani B, Kindl K, Good P, Hardy J. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? *Support Care Cancer* 2015;23:1473-81.

- 140.** Van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain* 2016;20:655- 74.
- 141.** Wang HL, Yan HD, Liu YY, et al. Intraoperative intravenous lidocaine exerts a protective effect on cell-mediated immunity in patients undergoing radical hysterectomy. *Mol Med Rep* 2015;12:7039-44.
- 142.** Bundscherer AC, Malsy M, Bitzinger D, Wiese CH, Gruber MA, Graf BM. Effects of Lidocaine on HT-29 and SW480 Colon Cancer Cells In Vitro. *Anticancer Res* 2017;37:1941-45.
- 143.** Manchchikanti L, Singh V, Kloth D, et al. Interventional techniques in the management of chronic pain. *Pain Physician* 2001;4:24- 98.
- 144.** Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. *Lancet* 1999;29: 353:1865-69.
- 145.** Gulati A1, Joshi J, Baqai A. An overview of treatment strategies for cancer pain with a focus on interventional strategies and techniques. *Pain Manag* 2012;2:569-80.
- 146.** Birthi P, Sloan P. Interventional treatment of refractory cancer pain. *Cancer J*. 2013;19:390-6.
- 147.** Hassenbusch SJ. Surgical management of cancer pain. *Neurosurg Clin N Am* 1995;6:127-134.
- 148.** Joshi M, Chambers WA. Pain relief in palliative care: a focus on interventional pain management. *Expert Rev Neurother* 2010;10:747-56.

4.4. | DOLOR MIXTO

DEFINICIÓN

El dolor mixto se define como una desagradable sensación de quien padece al mismo tiempo la combinación de más de un tipo de dolor; esto es, nociceptivo (somático o visceral) y neuropático.

A pesar de que algunos autores lo llaman dolor combinado, existen diferencias con el dolor mixto, debido a que el dolor combinado es la suma de dos dolores por causas diversas mientras que el dolor mixto es la conjunción de varios tipos de dolores generados por la misma etiología (Tabla 1).

Tabla 1. Dolor mixto: Características.

Origen	Somático	Neuropático
Estímulo nociceptivo	Generalmente evidente	No hay estímulo obvio
Localización	Bien localizado, visceral y puede ser referido	Generalmente difuso
Características	Similar a otros dolores en la experiencia del paciente	Inhabitual, distinto
Actividad de los opioides	Buena	Alivio parcial
Efecto del placebo	20-30%	60%

“El dolor mixto combina más de un tipo de dolor: nociceptivo (somático o visceral) más neuropático”

PREVALENCIA

La prevalencia real del dolor en los pacientes oncológicos no es bien conocida aunque se estima en alrededor del 53% de ma-

nera global, pudiendo variar entre el 30% en el momento del diagnóstico y 90% en estadios avanzados de la enfermedad. Por otro lado, el dolor está presente en el 64% de los pacientes con afectación metastásica y en el 33% de los pacientes largos supervivientes¹⁻⁵. Respecto a la prevalencia del dolor mixto, una revisión de 19 estudios con dolor por cáncer, con un total de 11.063 pacientes, objetivó que el 59,4% presentaban un dolor nociceptivo, el 19% dolor neuropático y el 20,1% dolor mixto, mientras que en el 1,5 % el dolor fue inclasificable. Por otro lado, otro estudio estimó la frecuencia de dolor mixto en un 17,5%⁶.

“La prevalencia del dolor mixto se sitúa en aproximadamente en un 30-90%”

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR MIXTO

El dolor mixto, comparado con el dolor nociceptivo o neuropático puro, tiene una gran dificultad para su diagnóstico y, consecuentemente, para su tratamiento⁷.

La presencia de una fisiopatología mixta del dolor oncológico puede explicar, parcialmente, algunos síndromes de dolor por cáncer, haciéndolos difíciles de controlar. Dado que las condiciones de dolor mixto pueden plantear mayores dificultades para el manejo que las condiciones puras de dolor neuropático, la separación de estas dos categorías en los sistemas de clasificación del dolor por cáncer parece razonable.

“El dolor mixto, comparado con el dolor nociceptivo o neuropático puro, tiene una gran dificultad para su diagnóstico y consecuentemente para su tratamiento”

Junto con los diferentes mecanismos fisiopatológicos propios del dolor nociceptivo y neuropático, otro elemento que contribuye a

explicar la naturaleza del dolor mixto es la **presencia de sustancias álgicas que desencadenan una respuesta inflamatoria donde los macrófagos juegan un destacado papel**. Ante la respuesta inflamatoria se observa una migración de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, eosinófilos y linfocitos hacia los nociceptores periféricos que actúan como amplificadores. Algunos de los mediadores actúan directamente en el nociceptor y disminuyen el umbral de excitación (prostaglandinas, serotonina, adenosina), mientras que otros producen hiperalgesia indirectamente, al actuar en las neuronas postganglionares simpáticas o del SNC. Otro elemento que permite comprender la naturaleza del dolor mixto es la **estimulación nociva repetida o la inflamación**. Estas incrementan la excitabilidad de los nociceptores aferentes primarios contribuyendo a la hiperalgesia, la cual se define como un umbral bajo para producir fenómenos que indican dolor⁸.

“El componente neuropático puede pasarse por alto fácilmente en ciertos síndromes, por lo que es necesario incrementar la detección del mismo por parte de los oncólogos médicos, mejorando con ello los resultados terapéuticos”

Un estudio ha evaluado los síndromes de dolor en 384 pacientes con cáncer que presentaban dolor crónico. Se utilizó un cuestionario para determinar la prevalencia y fisiopatología de los distintos síndromes. Esta información se relacionó con los datos clínicos, psicosociales y de atención médica. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad metastásica avanzada. Se observó que el dolor mixto estaba representado en todos los síndromes, aunque los relacionados con el dolor óseo y la afectación de las estructuras de la pared torácica fueron los más frecuentes. Los autores concluyeron que, **prácticamente todos los síndromes de dolor por cáncer, pueden ser de fisiopatología mixta**. En ocasiones, el dolor neuropático es difícil de identificar⁹, por lo que es pasado por alto en ciertos síndromes.

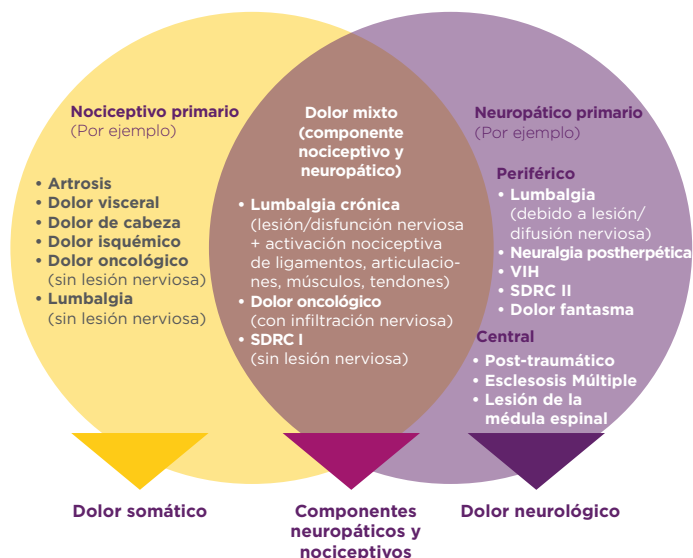
Por ello, es necesario incrementar la detección del mismo por parte de los oncólogos para poder así mejorar los resultados terapéuticos¹⁰.

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR MIXTO

El dolor mixto está representado por dos ejemplos claros: el dolor oncológico y la lumbalgia crónica. Otros ejemplos de dolor mixto incluyen dolor lumbar y cervical, y el síndrome de dolor regional complejo¹¹ (**Figura 1**).

Un 80% de los pacientes oncológicos con enfermedad metastásica presentan dolor, principalmente por infiltración tumoral directa. Por otro lado, hasta un 20% de este dolor puede de-

Figura 1. Dolor mixto: Componente nociceptivo y neuropático.

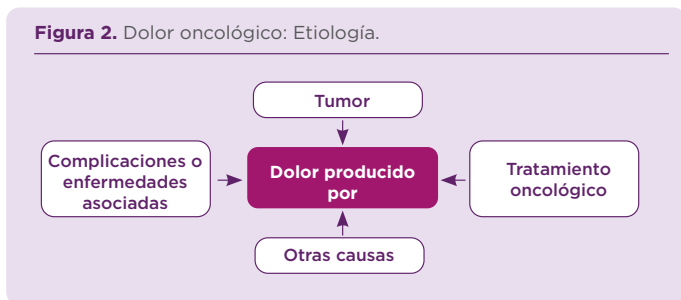


berse a efectos adversos de los distintos tratamientos: cirugía, radioterapia y/o quimioterapia.

El dolor oncológico suele tener un mecanismo de producción mixto, siendo poco frecuente que se manifieste como un síndrome de dolor neuropático, visceral o somático puro, sino que, habitualmente, se presenta como un síndrome complejo con componentes inflamatorios, neuropáticos e isquémicos, con frecuencia en múltiples localizaciones. Así, en el **dolor oncológico**

gico, se combinan la molestia producida por el tumor que causa inflamación del tejido que lo rodea (dolor nociceptivo) y el producido por la presión de algún nervio por el tumor (dolor neuropático) (**Figura 2**).

Figura 2. Dolor oncológico: Etiología.



DIAGNÓSTICO DEL DOLOR MIXTO

La definición y caracterización diferenciada de los síndromes dolorosos crónicos mixtos mediante una detallada **historia clínica y examen físico**, resulta determinante para poder establecer una propuesta terapéutica eficaz, ya que cada componente requiere de una terapia específica. En ocasiones, un diagnóstico erróneo puede llevar a la prescripción simplista de la analgesia y, si no es adecuada, puede, por ejemplo, no actuar a nivel neuronal e imposibilitar un alivio real del dolor mixto, donde el dolor neuropático tiene un papel importante.

“El dolor mixto incide directamente en la calidad de vida del paciente por lo que requiere una detección temprana y un control adecuado del mismo”

El dolor mixto incide directamente en la calidad de vida del paciente, por lo que un diagnóstico adecuado y a tiempo puede obtener notables avances, como la mejora del estado de ánimo, movilidad y normalización a las actividades diarias y sociales.

El diagnóstico de algunos síndromes puede plantear dificultades complicando, con ello también, la selección del tratamiento terapéutico^{10,12}:

- Dolor óseo relacionado con el tumor (incluyendo la participación de la base del cráneo).
- Dolor inducido por quimioterapia; neuropatías periféricas.
- Distensión hepática crónica maligna/esplenomegalia.
- Plexopatías malignas. Síndrome de dolor paraneoplásico.
- Neuralgias crónicas malignas.
- Lesión de los nervios craneales con fisiopatología mixta a veces insospechada.

***“Es importante realizar un diagnóstico
sindrómico adecuado para poder establecer una
propuesta terapéutica eficaz puesto que cada
componente requiere de una terapia específica”***

TRATAMIENTO DEL DOLOR MIXTO

Los opioides son los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia en pacientes con dolor neuropático relacionado con el cáncer. La correcta clasificación del tipo de dolor tiene un papel esencial de cara al tratamiento al jugar un papel muy importante los coanalgésicos¹³. Así, en el caso de dolor mixto también pueden administrarse, de forma estándar, fármacos anticonvulsivos (p. ej., pregabalina y gabapentina), antidepresivos (p. ej., duloxetina y tricíclicos) y tratamientos tópicos (p. ej., capsaicina), aunque no existen ensayos clínicos de buena calidad en pacientes con cáncer y dolor neuropático^{14,15}.

La elección del tratamiento está dictada no solo por la edad del paciente, las interacciones medicamentosas y las comorbilidades, sino también por la coexistencia de otros síntomas concomitantes.

El tratamiento de más de un síntoma con un agente antineuropático particular del dolor puede evitar la polifarmacia (Ver Capítulo 5. Tratamiento del Dolor Oncológico).

Take-home messages

- » El dolor mixto combina más de un tipo de dolor [nociceptivo (somático o visceral) y neuropático].
- » La prevalencia del dolor mixto se sitúa en aproximadamente en el 17-20%.
- » El dolor mixto, comparado con el dolor nociceptivo o neuropático puro, tiene una gran dificultad para su diagnóstico y consecuentemente para su tratamiento.
- » El componente neuropático puede fácilmente pasarse por alto en ciertos síndromes; es necesario incrementar la detección del mismo por parte de los oncólogos médicos para mejorar los resultados terapéuticos.
- » Es importante realizar un diagnóstico sindrómico adecuado para poder establecer una propuesta terapéutica eficaz puesto que cada componente requiere de una terapia específica.
- » El dolor mixto incide directamente en la calidad de vida del paciente; sin embargo, con una detección a tiempo y un control adecuado se pueden obtener notables avances.

Bibliografía

1. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, *et al.* Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain* 2012;153:359-365.
2. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain. *The Oncologist* 2010;15:3-8.
3. Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT, *et al.* Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. *Cancer* 1992;70:1616-1624.
4. Khosravi Shahi P, Del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An Med Interna* 2007;24: 553-556.
5. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, *et al.* Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449.
6. Pérez C, Sánchez-Martínez N, Ballesteros A, *et al.* Prevalence of pain and relative diagnostic performance of screening tools for neuropathic pain in cancer patients: A cross-sectional study. *Eur J of Pain* 2014 doi:10.1002/ejp.598.
7. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1647-1654.
8. Paice JA. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol* 2003;1:107-20.
9. Brunelli C, Bennett MI, Kaasa S, *et al.* Classification of neuropathic pain in cancer patients: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. *Pain* 2014;155:2707-2713.
10. Ponce S, Yuste A, Esquivias A. A cross-sectional, comparative, syndromic description of oncological mixed pain in Medical Oncology Units in Spain. *Eur J of Pain* 2017 (In Press).
11. Abal M, Madrid F. Episodic pain: definition, etiology and epidemiology. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:88-93.
12. Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, *et al.* Classification of pain in cancer patients—a systematic literature review. *Palliat Med* 2009;23:295-308.
13. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011;25:553-559.
14. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer, *Br J Anaesth* 2013;111:105-111.
15. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, *et al.* Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;69:1524-1534.

4.5. | DOLOR IRRUPTIVO

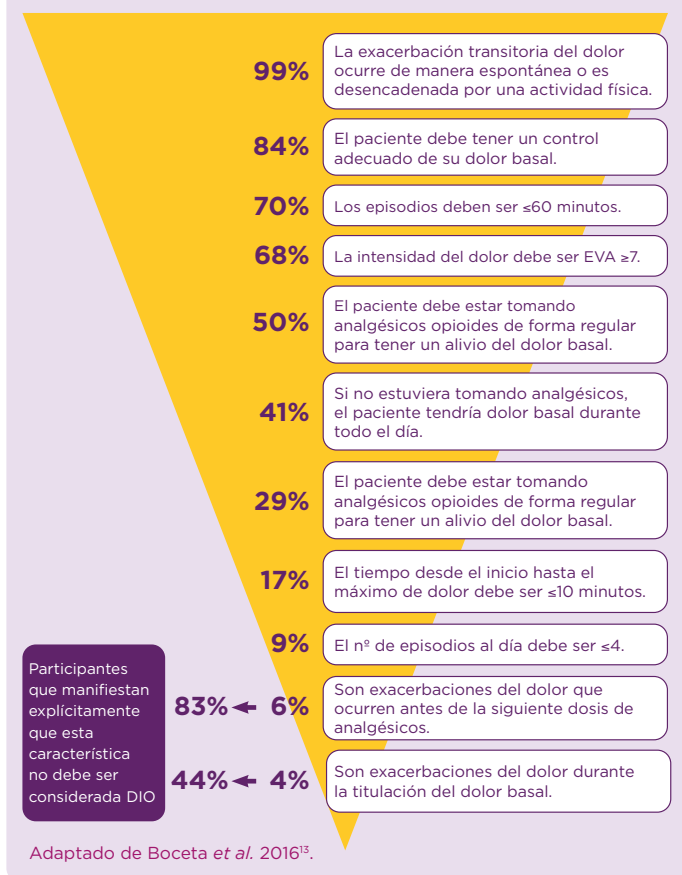
DEFINICIÓN

El dolor irruptivo oncológico (DIO) fue definido por primera vez por Portenoy en 1999 como una “**exacerbación transitoria del dolor basal tratado con opioides**”¹. Posteriormente se desarrolló la definición a “**exacerbación transitoria del dolor oncológico que se manifiesta de forma espontánea o asociada a un desencadenante en pacientes que presentan un dolor basal estabilizado y adecuadamente controlado con el tratamiento con opioides**”². Algunos autores proponen enriquecer más esta definición añadiendo una mayor descripción de la exacerbación: aguda, de rápida aparición, corta duración y moderada a elevada intensidad³. En la misma línea, varias sociedades médicas españolas (SEOM, SEOR, SECPAL, SED) establecieron en 2012 un documento consenso en el que definían el término DIO como una **exacerbación transitoria, de alta intensidad y corta duración (menos de 20-30 minutos) que aparece sobre la base de un dolor estable y persistente, que ha sido reducido a un nivel tolerable por medio de tratamiento con opioides potentes**⁴ (**Figura 1**).

Las **principales características** comunes a la mayoría de las definiciones de DIO aceptadas actualmente son⁵:

- Inicio rápido (habitualmente entre 3-5 minutos).
- Intensidad moderada hasta intensa (EVA ≥ 7).
- Duración entre 1 minuto y 4 horas (con una media de 60 minutos).
- Gran impacto sobre la calidad de vida del paciente.

Figura 1. Grado de consenso alcanzado sobre la esencialidad de las distintas partes de la definición de DIO, utilizando metodología Delphi.



En cuanto a su progresión, las **crisis de DIO pueden ser graduales o paroxísticas**.

Se ha intentado reemplazar el término irruptivo por otros más precisos, como dolor episódico⁶ o dolor transitorio, pero está tan enraizado en la práctica clínica que la incorporación de un nuevo término solo traería mayor confusión, ya que no se cree que pudiese llegar a ser sustituido totalmente.

En la definición consensuada queda por precisar a qué llamamos “dolor basal estabilizado”. Para unos, es cuando no se siente dolor o el dolor es leve (valor igual o inferior a 4 en una escala analógica de 11 puntos) durante más de 12 horas al día; para otros, cuando la intensidad del dolor se mantiene constante durante al menos 48 horas⁷; y, para otros, cuando el número de episodios de DIO está por debajo de 5 al día^{8,9}. La transitoriedad también necesita acotarse; en general, se considera una duración media de 30 minutos¹⁰, aunque a veces el DIO puede durar más de una hora¹¹.

Es importante clarificar en esta definición la **diferencia entre dolor agudo, dolor basal no controlado, dolor basal en fase de titulación de opioides o dolor por fallo de final de dosis**.

El **dolor de final de dosis** va apareciendo progresivamente conforme se acerca la hora de la siguiente toma de los opioides pautados para el dolor basal, lo cual indica una dosis insuficiente, un intervalo entre dosis excesivamente largo o, también, una variabilidad farmacocinética interindividual. El dolor de final de dosis ha sido a veces erróneamente considerado como DIO.

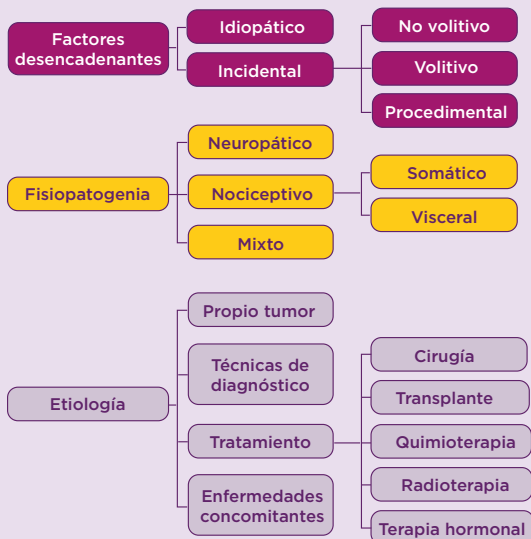
El DIO muestra una gran variabilidad entre los pacientes y otras definiciones entienden que puede consistir en episodios intermitentes de dolor sin que necesariamente deba existir un dolor basal. De la misma forma queda alguna reticencia con la parte de la definición que especifica que, en el DIO, el dolor basal debe estar estabilizado con opioides y no con otro tipo de analgésicos. De hecho, la misma definición dada por Portenoy y colaboradores en 1999 fue reescrita en ediciones posteriores, sin mencionar ya que fuese indispensable que el dolor estuviese controlado por opioides¹².

“El DIO es una entidad clínica prevalente con una importante repercusión en la calidad de vida y funcionalidad de nuestros pacientes”

FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL DIO

La clasificación del DIO puede atender a diferentes criterios, siendo los tres más frecuentes los siguientes (**Figura 2**):

Figura 2. Criterios de clasificación.



En función de la fisiopatogenia

- **Neuropático.** Dolor causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso. El daño neurológico puede ser consecuencia de los tratamientos quimioterápicos que, con frecuencia, provocan polineuropatías mixtas distales en manos y pies o puede venir producido por la compresión nerviosa de plexos o nervios periféricos o por metástasis vertebrales.
- **Nociceptivo.** Dolor producido por la activación de los receptores del dolor o nociceptores, debido a estímulos mecánicos, térmicos o químicos.

Se distinguen dos tipos:

- Somático.
- Visceral.

También pueden coexistir ambos tipos de dolor debido a la localización y/o extensión tumoral denominándose dolor mixto.

En función de los factores desencadenantes

- **Idiopático o espontáneo.** No se conocen las causas, y es por tanto impredecible.
- **Incidental.** Producido por un factor desencadenante. Suele corresponder al 55-60% de los DIO⁴. Se subdivide en:
 - Volitivo: se produce por una acción voluntaria, como caminar, comer, etc.
 - No volitivo: desencadenado por una acción involuntaria, como toser, estornudar, deglutir, etc.
 - Procedimental: desencadenado por intervenciones terapéuticas.

En función de la etiología u origen del dolor¹³

- **Secundario al propio tumor** (70-80% de los casos), como el producido por las metástasis óseas o aquel en donde el tumor es de gran agresividad.
- **Secundario a los métodos de diagnóstico o tratamiento** (10-20%): cirugía; trasplante; quimioterapia; radioterapia; terapia hormonal.
- **Secundario a enfermedades concomitantes** que sufre el paciente.

Hay un porcentaje de casos (<10%) en los que no se identifica una causa concreta para el dolor.

EPIDEMIOLOGÍA DEL DIO

Dada la gran versatilidad del DIO y el desconocimiento que existe sobre él, los datos recogidos hasta ahora de su prevalencia en el paciente oncológico varían enormemente¹⁴⁻¹⁶. Actualmente, un metaanálisis lo ha estimado globalmente en un 59%¹⁷.

La **frecuencia de aparición** del DIO depende de¹⁸:

- **El tipo de cáncer** (se presenta más en cánceres de cuello y cabeza y en los gastrointestinales).

- La presencia de metástasis óseas o infiltración nerviosa.
- Que el paciente esté ingresado en el hospital vs. ambulatorio.

Algunos estudios muestran que la prevalencia del DIO cambia conforme evoluciona el curso de la enfermedad¹⁹⁻²¹. Curiosamente, en aquellos pacientes con un bajo estado funcional, la prevalencia del DIO puede ser menor, debido a un menor porcentaje de dolor incidental resultante de una actividad física limitada²². En España, los estudios hechos en Cataluña, sitúan los valores de prevalencia del DIO en un 41%²³. En función de los factores que lo desencadenan, en un estudio europeo se observó que el 44% de los episodios de DIO correspondían al tipo incidental, el 41,5% al dolor de tipo espontáneo y el 14,5% eran mixtos²⁴.

Los pacientes con cáncer, a pesar de tener habitualmente un dolor oncológico basal controlado, suelen sufrir episodios de DIO que, si no están bien tratados, pueden provocar una insatisfacción respecto al manejo general del dolor y conducir a una serie de complicaciones físicas, psicológicas y sociales, como insomnio, estrés, ansiedad, inmovilidad, aislamiento, etc. que tienen un impacto negativo sobre su calidad de vida.

Como el DIO puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, es importante realizar un diagnóstico temprano que sea preciso para establecer un tratamiento adecuado.

DIAGNÓSTICO DEL DIO

En la evaluación inicial, se recomienda seguir el **algoritmo** propuesto por **Davies**⁸ (**Figura 3**). Consiste en valorar la contestación dada a las siguientes tres preguntas:

- ¿Hay presencia de dolor basal de forma habitual, es decir, el dolor está presente durante más de 12 horas al día o lo estaría si no estuviese tratado con analgésicos?
- ¿Ese dolor está controlado?, es decir, si se considera nulo o leve durante más de 12 horas al día.
- ¿Aparecen crisis transitorias de dolor?

Si se responde afirmativamente a estas tres preguntas es que nos encontramos ante un DIO.

Para evaluar y caracterizar correctamente el DIO, se debe hacer una **anamnesis detallada**²⁵ e interrogar al paciente sobre aspec-

Figura 3. Algoritmo de Davies⁸.



tos del dolor y su interferencia con la vida cotidiana; se utiliza el cuestionario **Alberta**²⁶ consistente en 15 preguntas a contestar por el paciente y otras 4 a contestar con ayuda del médico (Ver Capítulo 3. Evaluación del Dolor Oncológico). Este cuestionario busca conocer el momento de aparición del dolor, la frecuencia, la localización, la intensidad, la duración, el tiempo hasta el máximo dolor, si es un dolor que irradia o está focalizado, si hay factores desencadenantes, factores exacerbantes, factores que lo alivian, si va asociado a la aparición de otros síntomas, si responde al tratamiento y cuál es su etiología y fisiopatología.

“El éxito del abordaje del DIO comienza con una correcta identificación del mismo, utilizando herramientas para su diagnóstico como el algoritmo de Davies”

MANEJO DE LOS EPISODIOS DE DIO

El tratamiento debe hacerse de forma personalizada y con un seguimiento regular, puesto que el DIO muestra una gran heterogeneidad intra e interpacientes¹.

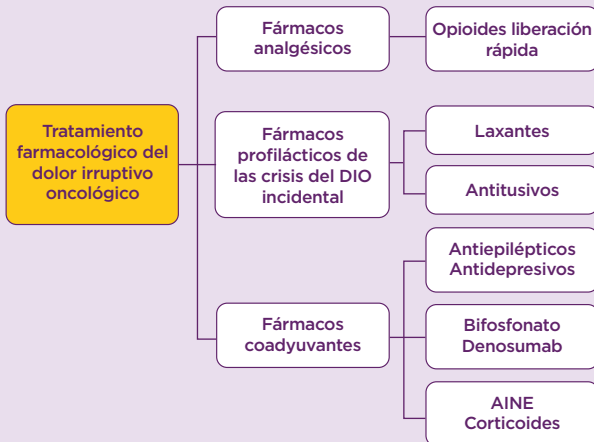
Debe estar diseñado de manera integral y debe ser multimodal incluyendo, además del tratamiento farmacológico de tipo analgésico y coanalgésico, medidas preventivas y terapias no farmacológicas^{4,27} **(Figuras 4 y 5)**.

Figura 4. Estrategia terapéutica para el DIO.



Construido de Soares LG *et al.* Am J Hosp Palliat Care. 2007.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento del DIO.



Construido de Ballester Navarro I *et al.* Medicina Paliativa. 2015.

“El tratamiento es multimodal y combina estrategias individualizadas: tratamiento de la causa subyacente, modificación de la analgesia de base, utilización de rescates, así como terapias no farmacológicas y técnicas intervencionistas”

Tratamiento farmacológico

El abordaje del tratamiento farmacológico del DIO no es sencillo, dadas las peculiaridades que presenta este tipo de dolor.

Por tanto, el **fármaco ideal** debe cumplir una serie de requisitos:

- Debe tener una acción analgésica eficaz y potente, ya que el DIO es un dolor de moderada a alta intensidad.
- Debe tener un rápido inicio de acción, de entre 3-7 minutos, pero con una vida media corta, ya que el DIO dura unos 30 minutos de media.
- Debe tener un buen perfil de seguridad.
- Debe mostrar una comodidad en su uso y una facilidad de manejo por pacientes y/o cuidadores puesto que el DIO puede manifestarse varias veces al día y de improviso.

El gran desconocimiento que todavía existe respecto a considerar al DIO como una entidad distinta al dolor basal hace que, más de la mitad de los episodios, no estén diagnosticados o tratados o que se cometan desaciertos en su tratamiento, como por ejemplo tratarlos aumentando la dosis prescrita de opioide para el dolor basal o, exclusivamente, por medio de analgésicos de segundo escalón de la Escalera de la OMS.

Dada la gran heterogeneidad de los episodios de DIO¹, es necesario realizar una **evaluación inicial muy exhaustiva e individualizada** que nos permita el mejor abordaje terapéutico en cada caso.

“La elección del opioide de rescate debe ser individualizada y dependerá de las características del episodio de DIO en cada paciente en concreto”

Ante todo, el tratamiento del DIO se puede ver beneficiado por una **modificación y adecuación del régimen de analgesia utilizado para el dolor basal**²⁸. Esta puede venir de la mano de una **mejor titulación del opioide prescrito** o de una **rotación de los opioides**²⁹. Asimismo, la **adición de coadyuvantes** puede ser de gran ayuda³⁰, es decir, de fármacos que pueden producir alivio aunque no sean analgésicos, como antiepilépticos para el dolor neuropático, antiespasmódicos para el dolor visceral, fármacos para reducir los efectos secundarios de los opioides, como los antidepresivos, ansiolíticos, antieméticos, laxantes, y otros fármacos como esteroides, corticoides, relajantes musculares, o anestésicos locales.

El punto clave en el tratamiento del DIO es la **utilización de medicación de rescate**, es decir, **fármacos que se administran según las necesidades del paciente en vez de darse de una forma pausada y regular**.

En caso de que el **dolor** sea de **tipo incidental**, deben administrarse **antes de que se produzca el factor desencadenante** y, en caso de que el **dolor** sea **idiopático**, cuando éste ya ha hecho su aparición.

Existe un consenso generalizado de que esta medicación de rescate debe ser a base de opioides y de que los **opioides orales de liberación normal** (SAO, *short acting opioids*) que se habían venido utilizando tradicionalmente, no encajan con las características farmacocinéticas del DIO, ya que tienen un inicio retardado de unos 30-40 minutos, tiempo en que el paciente no está sintiendo alivio del dolor, y una larga duración del efecto analgésico (entre 4 y 6 horas) tras el fin del DIO lo que se traduce en este caso, en mayores efectos secundarios³.

Por tanto, el **DIO debe ser preferentemente tratado con opioides de acción rápida** (ROO, *rapid onset opioid*), los cuales tienen un inicio de la acción a los 3-15 minutos y un efecto que dura tan solo de 1 a 2 horas. Los estudios llevados a cabo indican que son más eficaces que los SAO^{31,32}.

De todas formas, a los SAO se les reconoce un papel en aquellos episodios de DIO de larga duración y de tipo incidental o procedimental, en cuyo caso deberían administrarse una media hora antes de que vaya a producirse el suceso. Los SAO que se utilizan son la morfina oral y la oxicodona oral, que se encuentran disponibles en diversas presentaciones y en solución líquida y que tienen un inicio de la analgesia de unos 30 minutos y una duración del efecto de 4 horas. La administración por vía parenteral de los SAO tiene muchas limitaciones a la hora de tratar a pacientes ambulatorios o en su domicilio.

El único opioide ROO, aprobado actualmente, es el fentanilo transmucoso, disponible en distintas formulaciones (Ver Capítulo 5.2. Tratamiento con analgésicos tradicionales). Es el principio activo que más se ajusta a las necesidades de los pacientes con DIO ya que tiene una alta biodisponibilidad a través de las mucosas, una elevada potencia analgésica, un inicio de acción de 5-10 minutos y una duración entre 1-2 horas. El fentanilo requiere una titulación de dosis en cada paciente.

En una pequeña proporción de casos de DIO, los especialistas pueden prescribir (o los pacientes pueden preferir) analgésicos no opioides como el paracetamol (acetaminofeno) o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁴. Si bien, ambos tipos de fármacos tienen un inicio de acción de entre 15-30 minutos, su analgesia no es muy potente, existiendo además toxicidades limitantes de dosis.

Otros fármacos no opioides que también se han utilizado para tratar el DIO son la ketamina³³ y el midazolam³⁴.

La comunidad de especialistas mayoritariamente acepta que es mejor empezar un tratamiento para el dolor basal con opioides potentes en dosis fijas, puesto que el fentanilo solo se debe usar en pacientes tolerantes a los opioides.

Errores más comunes en el diagnóstico del DIO³⁵

- Subestimar su complejidad y su impacto en la calidad de vida del paciente.
- No evaluar correctamente la información obtenida a través de la anamnesis, los cuestionarios y el diario del paciente.
- Subestimar la propia experiencia del paciente.
- Tener un manejo deficiente del DIO en pacientes ancianos.
- Utilizar un lenguaje abstruso en la comunicación con pacientes y familiares.

Errores más frecuentes en el tratamiento del DIO³⁵

- Retrasar el momento de empezar el tratamiento.
- Aumentar la dosis del tratamiento para el dolor basal.
- Prescribir tratamiento analgésico en pautas fijas en vez de cuando se necesite.
- Usar fármacos inadecuados en cuanto a su categoría, dosis y ruta de administración.
- Usar dosis subóptimas de opioides por temores acerca de su seguridad.

Vías de administración más adecuadas, dosificación y titulación de los fármacos para el DIO

La vía de administración de los opioides para los episodios de DIO tiene que permitir una **rápida absorción y una alta biodisponibilidad eludiendo un primer paso de metabolización hepática.**

En la práctica clínica, esto lo cumplen los fármacos administrados por **vía transmucosa** (oral sublingual, oral no sublingual y nasal) y los administrados por vía parenteral (endovenosa o subcutánea).

A la hora de escoger la más adecuada e implementarla correctamente, habrá que **tener en cuenta las situaciones individualizadas de cada paciente** como la mucositis^{36,37} o la xerostomía³⁸, entre otras.

La **mucositis** es un proceso inflamatorio, erosivo y/o ulcerativo que aparece en la cavidad bucal y/o en el esófago y que suele estar causado por la radioterapia o la combinación de radioterapia y quimioterapia. Los síntomas más comunes son dolor intenso y dificultad para tragar e ingerir alimentos y medicamentos por vía oral.

La **xerostomía** se manifiesta como sequedad en la boca y viene producida por un mal funcionamiento de las glándulas salivales.

Aunque tradicionalmente se ha venido utilizando como opioide de rescate o bien el mismo que se administraba para el dolor basal o bien algún otro SAO y el cálculo de la dosis inicial se realizaba de forma proporcional (entre 1/6 y un 1/10 o entre un 25-55%) a la dosis total del opioide basal³⁹, con las **formulaciones de fentanilo** no se ha observado tal proporcionalidad o equianalgesia^{40,41}. Por tanto, es necesario titular el fentanilo gradualmente, desde la dosis más baja recomendada en ficha técnica, hasta conseguir una dosis que permita controlar el dolor y no produzca efectos secundarios⁴². En caso de mala tolerancia o efectos no deseados, se puede hacer una rotación de las diferentes presentaciones de fentanilo, titulándolos cada vez, comenzando desde la dosis más baja recomendable en ficha técnica.

La titulación la puede llevar a cabo el paciente desde casa, tras ser instruido por el médico en el procedimiento a seguir. Para ello, es deseable que el paciente lleve un diario con un **registro** –tanto a nivel intrahospitalario como extrahospitalario– del número de episodios por día, de la fecha y la hora de cada episodio, su duración e intensidad, la dosis de rescate administrada, el número de dosis diarias administradas, el grado de alivio alcanzado, el tiempo hasta sentir el alivio, si ha necesitado repetir la dosis para conseguir mitigar el dolor y los efectos secundarios^{4,43}. De esta manera, se puede evaluar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento y se puede detectar cualquier cambio acaecido en la naturaleza del DIO (**Tabla 1**).

Recomendaciones prácticas

- Si se usan fentanilos por **vía transmucosa oral**, es mejor **no tomar alimentos sólidos ni beber líquidos** hasta que se haya absorbido el fentanilo.
- Al igual que con el resto de opioides, son frecuentes los síntomas de **estreñimiento y vómitos**, por lo que se recomienda iniciar simultáneamente una **profilaxis con antieméticos y laxantes**. Puesto que los vómitos pueden ser un síntoma frecuente en pacientes oncológicos, ante un caso de un paciente que haya recibido una dosis de fentanilo transmucoso y se haya producido un episodio de vómitos, se aconseja esperar media hora para ver si el dolor remite, ya que esto es muy posible porque la mayor y más rápida absorción no es por vía gástrica lo que produce un inicio precoz; no siendo entonces preciso repetir la dosis. En el supuesto de que no fuese así y el dolor persistiera, será preciso administrar una nueva dosis. En el caso de pacientes con vómitos frecuentes, se recomienda utilizar las formulaciones nasales e intranasales.
- Asimismo, ante **pacientes con mucositis**, son recomendables las **formulaciones nasales e intranasales**^{37,44}.
- Hay que tener en cuenta que hay algunos tipos de pacientes que van a mostrar mayor tendencia a desarrollar complicaciones asociadas al tratamiento con opioides, como son: **pacientes con enfermedades concomitantes graves**, pacientes de **edad avanzada**, pacientes con **polimedicación**, pacientes con **insuficiencia renal y/o hepática**, pacientes **sin supervisión familiar** o **con cuidadores poco implicados**, pacientes que presentan **deterioro cognitivo** y los pacientes que tienen **antecedentes de abuso de drogas** o toxicomanías.
- En pacientes con **insuficiencia renal o hepática**, el fentanilo sigue siendo el fármaco de elección, pero puesto que éste se elimina fundamentalmente por la orina, hay que tener precaución con la dosis utilizada.

Tabla 1. Fentanilo transmucoso: Algoritmo de dosificación y titulación.

Formas de presentación fentanilo	Dosis inicial recomendada (µg)	Tiempo de espera si no se consigue alivio (min)	Segunda dosis dentro del mismo episodio	Dosis del siguiente episodio	Comentarios
Comprimido con aplicador para frotar Mucosa bucal	200	30 min desde inicio/15 min desde consumo	Misma dosis. No más de 2 dosis/episodio	Aumentar al siguiente rango de dosis	
Comprimido oralescentes	100 (excepto para pacientes procedentes de dosis de 600-800 µg de Actiq® (usar 200) o de 1200-1600 µg de Actiq® (usar 400))	30 min	Misma dosis. No más de 2 dosis/episodio	Si 100 µg no fueron eficaces, dar 200 µg. Si 200 µg no fueron eficaces, dar 400 µg	Esperar al menos 4 horas para tratar el siguiente episodio
Comprimido mucosa sublingual	100	15-30 min	Si la dosis anterior fue 100 µg, 200 µg o 300 µg dar 100 µg; si fue 400 µg o 600 µg, dar 200 µg.	Aumentar al siguiente rango de dosis	Esperar al menos 2 horas para tratar el siguiente episodio
Pulverizador nasal con pectina	100	30 min	---	Si 100 µg no fueron eficaces, dar 200 µg. Si 200 µg no fueron eficaces, dar 400 µg. Si 400 µg no fueron eficaces, dar 800 µg.	Esperar al menos 4 horas para tratar el siguiente episodio

Tabla 1 (Continuación). Fentanilo transmucoso: Algoritmo de dosificación y titulación.

Formas de presentación fentanilo	Dosis inicial recomendada (µg)	Tiempo de espera si no se consigue alivio (min)	Segunda dosis dentro del mismo episodio	Dosis del siguiente episodio	Comentarios
Pulverizador nasal	50	10 min	Misma dosis	Aumentar al siguiente rango de dosis	
Película soluble Mucoadhesiva	200	30 min	-----	Aumentar al siguiente rango de dosis	Esperar al menos 4 horas para tratar el siguiente episodio
Película soluble Mucoadhesiva	133	15-30 min	Si la dosis anterior fue 133, 267 o 400 dar 133. Si fue 533, dar 267	Aumentar al siguiente rango de dosis	

Efectos secundarios

La *American Society of Addiction Medicine* emitió un documento en 2001 consensuado con la *American Academy of Pain Medicine* y la *American Pain Society* diferenciando y definiendo claramente tres términos a menudo confundidos entre sí, como son: la **dependencia física**, la **adicción** y la **tolerancia**.

El uso prolongado de opioides se sabe que genera fenómenos de dependencia física y, a veces, de tolerancia, pero rara vez desórdenes adictivos⁴⁵. El fenómeno de dependencia física obliga a establecer un protocolo para la retirada paulatina del fármaco, en caso de no ser ya necesario o ante un cambio de tratamiento a fármacos no opioides. El fenómeno de tolerancia de los opioides es conocido y cuando aparece obliga a ir aumentando la dosis progresivamente ante la disminución de su efecto. Afortunadamente, **los opioides potentes no tienen un efecto techo**.

“La titulación del fentanilo, como opioide de rescate, es un proceso y no un acto aislado, que requiere de la monitorización estrecha de la analgesia alcanzada con cada dosis y de los efectos secundarios”

Entre 1992 y 2006, se produjo en España un incremento considerable en el consumo de opioides, multiplicándose por 12 el consumo de opioides mayores, debido principalmente al incremento en el uso de fentanilo⁴⁶⁻⁴⁸.

Aunque el abuso de opioides no es muy frecuente en España, existe una controversia reciente proveniente de países anglosajones en cuanto al abuso o mal uso del fentanilo. Es importante recordar que las formas de acción rápida de fentanilo están autorizadas únicamente en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. No deben ser utilizadas en dolor crónico porque, además de no estar indicadas, no disponen de evidencia que apoye su uso fuera de indicación.

Tratamiento no farmacológico

Existe gran variedad de métodos no farmacológicos para el tratamiento complementario del dolor, como son:

- La **terapia física y rehabilitadora**.
- La **reeducación postural**.
- La **aplicación de masajes**, las **fricciones**, la **aplicación de frío, de calor local**^{39,49}.
- La **acupuntura**, la **reflexología**, la **musicoterapia** o las técnicas de relajación.
- La **radioterapia antálgica** ha demostrado ser especialmente útil en caso de metástasis óseas, que son causa frecuente de DIO^{27,50}. En caso de dolor óseo politópico, como por ejemplo el que se produce en cáncer de próstata, se utiliza la administración de radioisótopos (Samarium, Estroncio, Radio-223)⁵¹.
- También se puede considerar realizar una **vertebroplastía o cifoplastía**, en casos de dolor vertebral secundario a una fractura, por ejemplo, en pacientes con mieloma múltiple⁵¹.
- En casos complicados se pueden utilizar **técnicas intervencionistas** como infusión de fármaco neuroaxial, bloqueo neural⁵⁰, neuroestimulación e incluso neuroablación⁵².

Seguimiento de los pacientes

El buen manejo del DIO requiere un seguimiento y reevaluación de los pacientes. Los factores que se tendrán en cuenta son la **efectividad del tratamiento**, **cualquier cambio en el tipo de DIO**, **duración**, **frecuencia e intensidad actual de los episodios**, **dosis de la medicación de rescate**, **tiempo y grado de alivio del paciente**, **efectos adversos y funcionalidad del mismo**. En pacientes en remisión completa, es conveniente iniciar estrategias para la retirada del fármaco.

En caso de pacientes con DIO difíciles de controlar, se requiere que sean derivados a un especialista de dolor o cuidados paliativos.

Se recomienda realizar un primer contacto telefónico con el paciente para su **evaluación a las 48 horas de haber empezado el programa de titulación de dosis**.

Una vez titulado, no obstante, se puede modificar la dosis en caso necesario hasta lograr el alivio adecuado.

Se recomendará al paciente contactar con el médico si se producen más de cuatro rescates por día. La monitorización posterior puede ser realizada por medio de visitas periódicas programadas o a petición del paciente⁴³.

Abordaje multidisciplinar del DIO

El abordaje correcto del DIO debe ser multidisciplinar y una parte de su éxito radica en una buena educación sanitaria del paciente y su entorno familiar, para mejorar la adherencia y disminuir posibles efectos adversos. El especialista debe explicar la importancia de la administración precoz del tratamiento durante el episodio e informar de las características del fármaco al paciente para que no se creen problemas de baja adherencia por desconfianza o miedo en su utilización.

“El abordaje correcto del DIO debe ser multidisciplinar”

Los equipos de Enfermería y Atención Primaria juegan un papel importante en el seguimiento del enfermo y en potenciar, a través de la educación, la calidad de la vida familiar, como el apoyo psicológico del paciente⁵³.

Un tratamiento óptimo del DIO es coste-efectivo para el Sistema Nacional de Salud, disminuyendo las visitas a urgencias y la hospitalización.

Take-home messages

- » El DIO es una entidad clínica prevalente con una importante repercusión en la calidad de vida y funcionalidad de nuestros pacientes.
- » El éxito de su abordaje comienza con una correcta identificación del mismo, utilizando herramientas para su diagnóstico como el algoritmo de Davies.
- » El tratamiento es multimodal y combina estrategias individualizadas: tratamiento de la causa subyacente, modificación de la analgesia de base, utilización de rescates así como terapias no farmacológicas, y técnicas intervencionistas.
- » La elección del opioide de rescate debe ser individualizada y dependerá de las características del episodio de DIO en cada paciente en concreto.
- » El fentanilo en sus distintas presentaciones, por su perfil farmacocinético y su rápido inicio de acción es la medicación de elección en el tratamiento del DIO, si bien los opioides de liberación normal o inmediata (morfina, oxicodona) también pueden emplearse en su tratamiento.
- » La titulación del fentanilo como opioide de rescate es un proceso y no un acto aislado que requiere de la monitorización estrecha de la analgesia alcanzada con cada dosis y de los efectos secundarios.
- » El abordaje correcto del DIO debe ser multidisciplinar.

Bibliografía

1. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
2. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. 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;13:331-338.
3. Escobar Álvarez Y, Biete i Solà A, Camba Rodríguez M, *et al.* Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dol* 2013;20:61-68.
4. Consenso sobre dolor irruptivo oncológico 2012. http://www.actasanitaria.com/filesset/doc_65005_FICHERO_NOTICIA_49088.pdf. Accedido Enero 2017.
5. Cajaraville J, Cánovas L, Santos J, Ortega E, Cuello J, Alborés R, *et al.* Inter- and intra-patient variability in breakthrough pain episodes of opioid-treated patients with underlying chronic pain. An observational, prospective and multicenter study. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;23:6-15.
6. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, Brunelli C, *et al.* From "Breakthrough" to "Episodic" Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *Journal of Pain and Symptom Management* 2016;51:1013-1019.
7. Escobar Álvarez Y, Biete i Solà A, Camba Rodríguez M, *et al.* Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dol* 2013;20:61-68.
8. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, *et al.* Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;15:756-763.
9. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:87-92.
10. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-281.
11. Meriggi F, Zaniboni A. Fentanyl for breakthrough cancer pain: where are we? *Rev Recent Clin Trials* 2013;8:42-47.
12. Portenoy RK, Forbes B, Lussier D, Hanks G. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, editors. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford university press; 2004; págs:438-458.
13. Margarit C, Julia J, Lopez R, *et al.* Breakthrough cancer pain - still a challenge. *J Pain Res* 2012;5:559-566.
14. Breivik H, Cherny N, Collett, *et al.* Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20:1420-1433.
15. Bedard G, Hawley P, Zhang L, *et al.* A survey of Canadian cancer patients' perspectives on the characteristics and treatment of breakthrough pain. *Support Care Cancer*. 2013;21:2557-2263.
16. American Pain Foundation. Breakthrough cancer pain: mending the break in the continuum of care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25:252-264.

17. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:57-76.
18. Calvo N, de Castro J, Gálvez R, *et al.* DIO 360º Abordaje integral del paciente con dolor irruptivo oncológico. Madrid: SEOM, SEOR, SED, SECPAL; 2015.
19. Mercadante S, Zagonel V, Breda E, *et al.* Breakthrough pain in oncology: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:183-90.
20. Mercadante S, Costanzo BV, Fusco F, Butta V, Vitrano V, Casuccio A. Breakthrough pain in advanced cancer patients followed at home: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:554-560.
21. López Castro R. Prevalencia del dolor en enfermos oncológicos. *Dolor irruptivo. Medicina Paliativa* 2015;22:2-9.
22. Mercadante S, Lazzari M, Reale C, *et al.* Italian Oncological Pain Survey (IOPS): a multicentre Italian study of breakthrough pain performed in different settings. *Clin J Pain* 2015;31:214-21.
23. Gomez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, *et al.* Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:45-52.
24. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, *et al.* Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:619-628.
25. Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortes-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.
26. Hagen NA, Stiles C, Nikolaichuk C, Biondo P, Carlson LE, Fisher K, *et al.* The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer patients: a validation study using a delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Feb;35(2):136-52.
27. Soares LG, Chan VW. The rationale for a multimodal approach in the management of breakthrough cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Care* 2007;24:430-439.
28. Mercadante S, Cuomo A. Breakthrough Cancer Pain: Ten Commandments. *Value in Health* 2016;19:531-536.
29. Gonzalez-Barboteo J, Alentorn XG, Manuel FA, *et al.* Effectiveness of opioid rotation in the control of cancer pain: the ROTODOL study. *J Opioid Manag* 2014;10:395-403.
30. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91.
31. Velazquez Rivera I, Munoz Garrido JC, Garcia Velasco P, Espana Ximenez de Enciso I, Velazquez Clavarana L. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv Ther* 2014;31:107-117.
32. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:772-785.
33. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, *et al.* Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain* 2004;108:17-27.

34. Del Rosario MA, Martin AS, Ortega JJ, Feria M. Temporary sedation with midazolam for control of severe incident pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:439-442.
35. Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, *et al.* What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs* 2016;76:315-330.
36. Finn AL, Hill WC, Tagarro I, Gever LN. Absorption and tolerability of fentanyl buccal soluble film (FBSF) in patients with cancer in the presence of oral mucositis. *J Pain Res* 2011;4:245-251.
37. Bossi P, Locati L, Bergamini C, *et al.* Fentanyl pectin nasal spray as treatment for incident predictable breakthrough pain (BTP) in oral mucositis induced by chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2014;50:884-887.
38. Davies A, Mundin G, Vriens J, Webber K, Buchanan A, Waghorn M. The Influence of Low Salivary Flow Rates on the Absorption of a Sublingual Fentanyl Citrate Formulation for Breakthrough Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:538-545.
39. Hanks GW, Conno F, Cherny N, *et al.* Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-593.
40. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22:805-811.
41. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007;5:327-334.
42. Cánovas Martínez L, Rodríguez Rodríguez A, Castro Bande M, *et al.* Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dol* 2012;19:318-324.
43. Boceta J, De la Torre A, Samper D, Farto M, Sanchez-de la Rosa R. Consensus and controversies in the definition, assessment, treatment and monitoring of BTcP: results of a Delphi study. *Clin Transl Oncol* 2016;18:1088-97.
44. Chang A, Roeland EJ, Atayee RS, Revta C, Ma JD. Transmucosal Immediate-Release Fentanyl for Breakthrough Cancer Pain: Opportunities and Challenges for Use in Palliative Care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015;29:247-260.
45. Medicine ASoA. Consensus document 2001. www.fda.gov/ohrms/dockets/DOCKETS/01n0256/c000288.pdf. Acceso Enero 2017.
46. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de opioides en España (1992-2006) Informe AEMPS. consultado 24/07/2015 . Disponible en: [http:// www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf)
48. García del Pozo J, Carvajal A, Vitoria JM, Velasco A, García del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:411-5.
49. Nave R, Schmitt H, Popper L. Faster absorption and higher systemic bioavailability of intranasal fentanyl spray compared to oral transmucosal fentanyl citrate in healthy subjects. *Drug Deliv* 2013;20:216-223.
50. Schneider G, Voltz R, Gaertner J. Cancer Pain Management and Bone Metastases: An Update for the Clinician. *Breast Care (Basel)* 2012;7:113-120.

51. Davis MP. Recent development in therapeutics for breakthrough pain. Expert Rev Neurother 2010;10:757-773.
52. Pernia A, Torres L. Tratamiento del dolor oncológico terminal intenso. Rev Soc Esp Dol 2008;15:308-324.
53. Rustøen T, Geerling JI, Pappa T, *et al.* A European survey of oncology nurse breakthrough cancer pain practices. European Journal of Oncology Nursing 2013;17:95-100.

5

TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

INTRODUCCIÓN

El planteamiento del estudio y tratamiento analgésico debe basarse en la regla “ABCDE”¹.

- A:** Averiguar de forma constante la situación del paciente en cuanto a su dolor y medirlo sistemáticamente. Para ello es preciso interrogar regularmente al paciente sobre el dolor que padece mediante el uso de instrumentos de evaluación (Ver Capítulo 3) y los síntomas relacionados. Esta evaluación debe incluir discusiones sobre síntomas comunes que experimenta el paciente de cáncer y como se tratar cada síntoma.
- B:** Basarse siempre en la información que el paciente hace sobre el dolor y lo que lo alivia. El autoinforme del paciente y su familia es imprescindible.
- C:** Capacitar a los enfermos y sus familias para el control de las situaciones. Es importante formar a pacientes y familiares para que participen en el control analgésico desde el inicio y a lo largo de la enfermedad.
- D:** Distribuir las intervenciones de forma coordinada. Es importante que todas las intervenciones para el control del dolor sean oportunas, lógicas y coordinadas.
- E:** Escoger siempre la mejor opción para el paciente de entre todas las posibilidades analgésicas de acuerdo con el mismo paciente, con la familia y con la situación concreta.

Para poder llegar a planificar este tratamiento analgésico, es necesario conocer las diferentes posibilidades analgésicas disponibles, por ello, en este capítulo se revisarán los distintos tratamientos del dolor oncológico, para lo cual se ha dividido la sección en cuatro apartados:

1. Tratamientos específicos para el dolor producido por la enfermedad de base

En este apartado se resume la eficacia analgésica tanto de la quimioterapia como de la radioterapia y de otros tratamientos, la inmunoterapia. Se incluye también la cirugía, teniendo en cuenta, además de su papel como tratamiento de base, su posible uso como tratamiento paliativo añadido.

2. Tratamiento con analgésicos tradicionales

En este apartado se describen los analgésicos tradicionales que constituyen el pilar del tratamiento del dolor nociceptivo entendiendo estos los incluidos en la Escalera analgésica de la OMS, excluyendo los coanalgésicos o coadyuvantes. (Ver capítulos 4.1. Dolor somático y 4.2. Dolor visceral).

3. Coanalgésicos y coadyuvantes. Tratamiento del dolor neuropático y asociaciones

En este apartado se analizan detenidamente los analgésicos coadyuvantes o coanalgésicos utilizados en el dolor neuropático ya que, aisladamente, se pierde la parte de manejo real en estos pacientes, su complejidad y asociación con analgésicos comunes. (El resto de coanalgésicos son analizados en los capítulos 4.1. Dolor somático y 4.2. Dolor visceral, principalmente).

4. Tratamiento intervencionista

En este apartado se revisa el tratamiento intervencionista, reservado para aquellos pacientes en los que, a pesar de utilizar un correcto abordaje mediante el armamentario disponible de fármacos analgésicos, no se logra alcanzar un control adecuado del dolor.

Todos estos apartados se han abordado de una manera práctica de modo que ayuden a solucionar dudas sobre el abordaje del paciente en la clínica diaria.

Bibliografía

1. Cruz Hernandez JJ, Alamo C, de Castro J, Contreras J, Galvez R, Garcia Mata J, Jara C, Llombart A, Lopez Muñoz F, Perez C, Sanchez Rovira P. En: Monografía Aula de dolor paciente oncológico. Evaluación del dolor ; pg: 45-80. Ed Graficas Enar. ISBN: 978-84-695-4897-4.

5.1.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS PARA EL DOLOR PRODUCIDO POR LA ENFERMEDAD DE BASE

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

Se utiliza en aquellas situaciones de **tumores sólidos** en las que **no es posible ofrecer un tratamiento locorregional (quirúrgico o radioterápico) con intención curativa, debido a que la enfermedad esté muy avanzada o a la presencia de metástasis**. En estas situaciones, el objetivo del tratamiento con quimioterapia será **reducir el tamaño del tumor para que mejoren los síntomas**, en este caso el dolor y, con ello, poder conseguir de forma marginal un beneficio en cuanto a la supervivencia esperable del paciente y, sobre todo, mejorar la calidad de vida esperable en esas situaciones.

El empleo de un esquema de quimioterapia u otro va a depender de muchos factores (tipo de tumor, estado general del paciente, sensibilidad a los diferentes fármacos) pero siempre buscando administrar el que produzca menos efectos secundarios. **El beneficio que se consiga se debe medir más con la mejoría de los síntomas que con las pruebas de imagen**¹. Es fundamental que el beneficio de la supervivencia vaya acompañado de un incremento en la calidad de vida. Los ensayos clínicos actuales incorporan, por definición, escalas de calidad de vida que ayudan a evaluar la aportación de la quimioterapia al control sintomático².

Un ejemplo muy paradigmático, que explica bien el papel de la quimioterapia como tratamiento sintomático, es el caso del fármaco gemcitabina en el cáncer de páncreas, que fue aprobado en su día por la FDA (Food and Drug Administration) en base al beneficio clínico que producía³.

La duración del tratamiento de la quimioterapia no está claramente establecido; se podrá mantener en el caso que no exista una toxicidad inaceptable o que exista progresión.

“La quimioterapia paliativa se reserva para aquellos pacientes con enfermedad avanzada o metastásica a los que no se puede ofrecer un tratamiento locorregional con intención curativa”

Por este motivo, se debe evaluar adecuadamente el beneficio en la supervivencia global de los pacientes, sin comprometer la calidad de vida de los mismos y buscando el control de los síntomas, entre los que figura el dolor.

HORMONOTERAPIA PALIATIVA

El tratamiento hormonal es habitualmente utilizado en el tratamiento del paciente en cuidados paliativos. Sus indicaciones se basan en el **tratamiento de tumores hormonosensibles, como la mama o la próstata** y en el tratamiento de los síntomas que responden bien al tratamiento hormonal. La hormonoterapia tiene una acción selectiva puesto que detiene el crecimiento tumoral mediante el **bloqueo de los receptores hormonales específicos o de los factores de crecimiento que estimulan la célula tumoral**. Esto hace que se beneficien, especialmente, pacientes frágiles al ser tratamientos poco tóxicos, en general.

En tumores como los de mama, próstata, neuroendocrinos u ovario, la hormonoterapia paliativa resulta singularmente eficaz, con tasas de respuesta muy elevadas y aumento del tiempo libre de progresión y de la supervivencia global y, por consiguiente, con un control importante de los síntomas, como el dolor producido por la enfermedad^{4,5}.

Los **corticoides** se emplean habitualmente como adyuvantes dentro de la hormonoterapia paliativa para el control de síntomas producidos por la enfermedad o por los tratamientos como puede ser la compresión medular, dolor y disfagia.

La utilización de diferentes esquemas de quimioterapia va a depender de múltiples factores dependientes tanto del estado general del paciente como del tipo de tumor, siempre buscando la máxima respuesta tumoral, con la mínima toxicidad.

RADIOTERAPIA

La radioterapia, bien de forma aislada o en combinación con cirugía y/o quimioterapia, **es una herramienta fundamental para el tratamiento paliativo del dolor** en muchos tumores así como de las complicaciones generadas por los mismos, como puede ser el sangrado, la obstrucción de órganos, la disnea y el síndrome de vena cava.

Los mecanismos exactos del efecto antiálgico de la radioterapia no son del todo conocidos. Existen varias hipótesis, siendo la más aceptada la que basa su efecto en la **eliminación de células tumorales, la reducción de la presión tumoral, la compresión sobre estructuras nerviosas y de periostio, el control de la secreción de mediadores de la inflamación y la disminución de la incidencia de microfracturas**. Los múltiples mecanismos de acción tienen como consecuencia que el efecto antiálgico pueda manifestarse de forma inmediata o que pueda aparecer hasta 3 semanas después de que se administre el tratamiento.

“La radioterapia, bien de forma aislada o en combinación con cirugía y/o quimioterapia, es una herramienta fundamental para el tratamiento paliativo del dolor en muchos tumores, así como de las complicaciones generadas por los mismos”

Las células tumorales mueren cuando el daño es lo suficientemente extenso para que no se puedan dividir más. Hay varios mecanismos posibles de muerte celular, incluyendo necrosis, apoptosis y la posibilidad de autofagia. La radiación también puede causar senescencia permanente, previniendo eficazmente el crecimiento tumoral. Los tumores tratan de producir una respuesta inflamatoria en la zona de la enfermedad, lo que frecuentemente da como resultado la aparición de dolor.

La radioterapia puede reducir las células inflamatorias e inhibir la liberación de los mediadores químicos de la nocicepción, por lo que produce alivio del dolor aunque el mecanismo predomi-

nante sea mecánico. Esto también puede explicar parcialmente la respuesta del dolor al tratamiento con esteroides, en los casos donde no existe compromiso neurológico. Pero el mecanismo de respuesta no solo está relacionado con la muerte tumoral sino que la radioterapia también puede afectar a las células sanas de alrededor, inhibiendo las secreciones de determinadas sustancias químicas que tienen una función proinflamatoria.

La radioterapia es especialmente eficaz contra el dolor causado por las metástasis óseas y puede prevenir la aparición de fracturas patológicas, compresión medular o radicular así como metástasis cerebrales, disminuyendo la sintomatología neurológica asociada al edema de las mismas. Se consigue mejor control del dolor en aquellos tumores que producen efecto masa con presión sobre nervios, obstrucción de vísceras huecas o en las lesiones óseas líticas pero con la estructura ósea intacta (sin fractura asociada). El dolor que se produce cuando hay un colapso del hueso (o microfisuras) con una compresión de nervios es más resistente a la irradiación, por lo que, en estos casos, puede estar indicada la realización de algún procedimiento invasivo (p. ej. la vertebroplastia) para intentar mejorar la estabilización de la estructura ósea. Estos procedimientos siempre deben ser tenidos en cuenta antes de hacer una indicación de tratamiento con radioterapia para aquellos pacientes donde el tumor cause dicha inestabilidad.

En cuanto a las pautas de tratamiento, las cortas de 1 sola sesión de 8Gy, tienen la misma seguridad y eficacia que las pautas largas, 5 ó 10 sesiones de 3-4Gy^{6,7}. Estas pautas son más cómodas para el paciente, más coste-efectivas y permiten la reirradiación si reaparece dolor, tanto en lesiones periféricas como a nivel espinal. Las únicas contraindicaciones a las pautas cortas de tratamiento son los grandes volúmenes de irradiación y la existencia de fracturas patológicas⁶.

Por otro lado, según el tipo histológico, los tumores responden mejor o peor al tratamiento con irradiaciones, siendo catalogados como **tumores radiosensibles o tumores radiorresistentes (Tabla 1)**. Así, en el caso de tumores muy radiosensibles (como por ejemplo mielomas, linfomas, etc.) dosis entre 20-24Gy y fraccionamiento estándar pueden proporcionar un alivio adecuado del dolor.

Sin embargo, el tratamiento del dolor en las demás histologías generalmente se basa en el hipofraccionamiento (como por ejemplo 30 Gy/10 sesiones de 300 cGy, o 20 Gy en 5 sesiones de 400 cGy, o 37,5 Gy en 15 fracciones de 250 cGy, etc.).

Hoy en día, el hipofraccionamiento más utilizado es una sesión única de 8Gy, consiguiendo una buena respuesta analgésica independientemente de la histología que tenga el tumor principal.

Tabla 1. Clasificación tumoral de acuerdo al tipo histológico.

Tumores radiosensibles	Tumores intermedios	Tumores radorresistentes
Tumores hematológicos (linfoma, mieloma, determinadas leucemias)	Tumores cutáneos	Tumores renales
Carcinoma microcítico	Adenocarcinomas	Melanomas
Tumores germinales	Carcinomas escamosos	Sarcomas
		Carcinoma adenoide quístico
		Gliomas (bajo y alto grado)

En general, el tratamiento radioterápico **se realiza utilizando el menor número de sesiones de irradiación posible con la dosis más baja efectiva** con el fin de evitar efectos secundarios asociados al tratamiento y evitar desplazamientos innecesarios de los pacientes a los centros hospitalarios para que, al final, todo redunde en una mejora en la calidad de vida de los pacientes con tratamientos paliativos.

A la hora de la indicación de un tratamiento paliativo con radioterapia, es importante tener en cuenta el tratamiento que el paciente haya recibido previamente con quimioterapia, siendo esto más importante aún si todavía está en curso dicho tratamiento, por el aumento de las posibles toxicidades que se puedan esperar. Por ejemplo, es posible que aumenten las complicaciones de la radioterapia cuando se usa conjuntamente con antraciclinas, derivados del platino (especialmente el cisplatino), taxanos, nuevos fármacos como los inhibidores de la tirosina quinasa (p. ej., sorafenib) o los antiangiogénicos (p. ej., bevacizumab).

“Se suele realizar utilizando el menor número de sesiones de irradiación posible con la dosis más baja efectiva con el fin de evitar efectos secundarios asociados al tratamiento y evitar desplazamientos innecesarios de los pacientes”

Es muy importante tener en cuenta las situaciones clínicas que conlleven una **reirradiación por la aparición nuevamente de dolor en una zona previamente irradiada**, ya que se incrementa el riesgo de daño en los tejidos sanos, siendo más importante en los pacientes en los que se espere una larga supervivencia, por lo que la elección de tratamiento deberá basarse en la ponderación del balance riesgo-beneficio.

En relación al uso de radioterapia paliativa, tenemos que recalcar que **es muy importante valorar el uso de forma precoz de los esteroides** (incluso sin confirmación clara de la existencia de edema), pues ayudan a mejorar la función neurológica de las lesiones por compresión (con una reducción del edema medular), tienen a su vez efecto oncolítico en determinados tumores (p. ej. en los linfomas o los mielomas) y ayudan a disminuir la intensidad del dolor. En oncología radioterápica, el esteroide que se emplea con más frecuencia es la **dexametasona** (4-6 mg cada 6-8 horas según la gravedad de la clínica)^{8,9}.

La **radioterapia estereotáxica** es una técnica radioterápica que permite la administración con gran precisión de una dosis eficaz y generalmente elevada con alto gradiente de dosis, a un volumen determinado. Permite por tanto, la protección de órganos vecinos de dosis que pudieran ser tóxicas. La radiocirugía nació como terapéutica para lesiones intracraneales pero la evolución de la técnica ha hecho posible su uso para tratamientos extracraneales.

Ambas pueden utilizarse administrando bien una dosis única o bien fraccionada. Las dosis varían según el tumor y la finalidad del tratamiento^{10,11} **(Tabla 2)**.

Tabla 2. Indicaciones y contraindicaciones de la radioterapia.

Indicaciones	Contraindicaciones	Tumores tratables
Déficit neurológico progresivo	Déficit neurológico severo por compresión medular	PRIMARIOS - Cordoma - Osteosarcoma - Mieloma Múltiple - Sarcoma de Ewin - Gliomas - T. de la base de cráneo - T. pulmonares - T de páncreas - Reirradiaciones
Irradiación después de la resección tumoral	Déficit neurológico severo por compresión ósea	SECUNDARIOS - Ca de mama - Ca renal - Ca microcítico de pulmón - Ca de colon - Ca gástrico - Ca de próstata - Metástasis hepáticas - Metástasis pulmonares - Metástasis vertebrales
Progresión a pesar de tratamiento previo	Dosis previa de RT máxima	
Lesiones inoperables		
Pacientes pluripatológicos		

Ca: Cáncer; **RT:** Radioterapia; **T:** Tumores.

RADIOFÁRMACOS

Cuando el **dolor** es **causado por metástasis múltiples (>2)**, el tratamiento con radioterapia puede estar limitado y se debe considerar el tratamiento con radiofármacos. Los isótopos más utilizados actualmente son el **Estroncio-89** y el **Samaritio-153**. Ambos se administran en dosis única IV. El efecto se alcanza en 1-2 semanas y puede persistir 64 hasta 18 meses. La complicación más importante que producen es la mielosupresión. La neutropenia y trombocitopenia son las más comunes pero suelen ser moderadas y reversibles. Por lo tanto, antes del tratamiento hay que asegurar también una Hgb>10 g/dl.

El Samario-153 ha demostrado mejor efecto analgésico y menor toxicidad hematológica que el Estroncio-89¹².

Tanto el Estroncio-89 como el Samario-153 son emisores de partículas beta (electrones) pero existen más agentes que emiten otras partículas útiles para las metástasis óseas.

Las partículas alfa son núcleos de Helio de alta energía y gran tamaño, lo que impide su difusión y aminora su toxicidad. El **Radio-223** es un emisor alfa que mimetiza al calcio (de ahí su afinidad por el hueso) y que se une selectivamente a áreas del hueso con metástasis blásticas. Presenta, además, escasa redistribución extraósea y escasa exposición de la médula ósea. Se administra ambulatoriamente de forma IV. El tratamiento con Radio-223 ha demostrado, en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, un aumento la supervivencia global y un retraso en la aparición de complicaciones óseas, incluido el dolor¹³.

Los problemas fundamentales de los tratamientos con radiofármacos son su alto coste y la disponibilidad solo en centros sanitarios con servicios de Medicina Nuclear.

CIRUGÍA ANTIÁLGICA

Dentro de los tratamientos de la enfermedad de base la cirugía **es un método con alta eficacia**, especialmente en aquellos **casos en que la resección tumoral es completa**. Por ello, constituye, junto a la quimioterapia y la radioterapia, el tratamiento de elección, siempre que sea posible, del paciente oncológico y, especialmente, del dolor cuando la causa es el propio tumor.

En los últimos años han surgido técnicas más novedosas en el tratamiento quirúrgico. Entre ellas destaca: **la ablación mediante ultrasonidos de alta intensidad**, así como otros procedimientos quirúrgicos^{10,11,14-18}.

“La cirugía constituye, junto a la quimioterapia y la radioterapia, el tratamiento de elección, siempre que sea posible, del paciente oncológico y especialmente del dolor cuando la causa es el propio tumor”

ULTRASONIDO DE ALTA DENSIDAD

El ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) es una técnica no invasiva que permite generar una pequeña lesión térmica bien circunscrita dentro de un objetivo de tejido. La destrucción del tejido ocurre debido al calentamiento directo dentro de la lesión y los efectos mecánicos de la cavitación acústica.

HIFU se ha utilizado en una amplia gama de aplicaciones clínicas, incluyendo el tratamiento de tumores malignos, fibromas uterinos y arritmias cardíacas. El interés en el uso de la técnica para tratar el dolor ha aumentado recientemente. Una serie de condiciones dolorosas han sido tratadas con éxito, incluyendo degeneración musculoesquelética, metástasis ósea y dolor neuropático. El mecanismo exacto por el cual HIFU da lugar a la analgesia no se conoce en profundidad pero pudiera ser debido a la denervación localizada de blancos del tejido y/o efectos neuromoduladores¹⁰.

La mayoría de los estudios realizados para investigar el uso de HIFU en el dolor todavía están en una etapa temprana, aunque los resultados iniciales son alentadores. Entre los resultados más destacados está el tratamiento de los tumores de páncreas avanzados, siendo una técnica eficaz para disminuir la masa tumoral y conseguir un mejor control analgésico en estos pacientes¹¹.

OTROS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Existen otros procedimientos quirúrgicos con efecto analgésico de modo paliativo¹⁶⁻¹⁸. Estos métodos consisten en la interrupción quirúrgica de las vías que conducen el dolor.

De ellos, el más empleado es la cordotomía lateral percutánea¹⁷. Se basa en la lesión del tracto espinotalámico lateral, que conduce dolor y sensación de temperatura. Reduce la sensación del tacto y de la temperatura además del dolor. El tracto espinotalámico se decusa en la médula y por ello el procedimiento se realiza contralateralmente al sitio del dolor, a nivel C1/C2, causando pérdida contralateral de la sensación de dolor. Se puede realizar mediante radioscopia o con TAC (tomografía axial computarizada), produciendo una lesión térmica.

Es una alternativa en manos expertas cuando el resto de las técnicas intervencionistas son ineficaces y la supervivencia del paciente es limitada.

También se pueden realizar **mielotomías y talamotomías**, aunque la experiencia es limitada debido a la eficacia de los tratamientos intervencionistas más modernos y seguros¹⁸.

“Entre las nuevas técnicas destacan la ablación mediante ultrasonidos de alta intensidad y la radiocirugía estereotáxica”

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia utiliza el sistema inmune para combatir el cáncer intentando minimizar los posibles efectos secundarios que presentan los citostáticos convencionales. Su administración única o en combinación con quimio y/o hormonoterapia ha demostrado **eficacia en el tratamiento paliativo y en el control de síntomas** (incluido el dolor) de muchas **neoplasias sólidas**, como el melanoma, el carcinoma renal y cáncer de pulmón.

Fármacos como los **anti-CTL4, antiPDL1 y anti-PD1** se están incorporando de forma muy rápida a los tratamientos específicos del cáncer bien, de forma combinada entre ellos o con la quimioterapia clásica, con una gran efectividad y, como consecuencia de ello, con un impacto en la calidad de vida de los pacientes, en el control de síntomas y, en concreto, en un mejor control del dolor. Por ello, la recomendación actual es la integración del tratamiento oncológico estándar con los cuidados continuos desde el comienzo del proceso oncológico^{19,20}.

“La inmunoterapia utiliza el sistema inmune para combatir el cáncer intentando minimizar los posibles efectos secundarios que presentan los citostáticos convencionales”

Take-home messages

- » La quimioterapia paliativa se utiliza en aquellas situaciones de tumores sólidos en las que no es posible ofrecer un tratamiento locorregional (quirúrgico o radioterápico) con intención curativa, porque la enfermedad esté muy avanzada o porque se han producido metástasis.
- » La hormonoterapia tiene una acción selectiva puesto que detiene el crecimiento tumoral mediante el bloqueo de los receptores hormonales específicos o de los factores de crecimiento que estimulan la célula tumoral. Esto hace que se beneficien especialmente a los pacientes frágiles al ser tratamientos poco tóxicos en general.
- » La radioterapia, bien de forma aislada o en combinación con cirugía y/o quimioterapia, es una herramienta fundamental para el tratamiento paliativo del dolor en muchos tumores así como las complicaciones generadas por los mismos.
- » La cirugía constituye, junto a la quimioterapia y la radioterapia, el tratamiento de elección, siempre que sea posible, del paciente oncológico y especialmente del dolor cuando la causa es el propio tumor.
- » Entre las nuevas técnicas destacan la ablación mediante ultrasonidos de alta intensidad y la radiocirugía estereotáxica.
- » La inmunoterapia utiliza el sistema inmune para combatir el cáncer intentando minimizar los posibles efectos secundarios que presentan los citostáticos convencionales; se administra sola o en combinación con quimio y/o hormonoterapia y ha demostrado eficacia en el tratamiento paliativo y en el control de síntomas (incluido el dolor) de muchas neoplasias sólidas.

Bibliografía

1. García Alfonso P, Páez Ramírez S, Muñoz Martín A. Manual SEOM cuidados continuos. 2ª Edición. Sociedad Española Oncología Médica 2014:65-72.
2. Gómez Bernal A. Tratamiento sistémico del cáncer. Quimioterapia. En: Cruz Hernández JJ. Oncología Clínica. 5ª Ed Madrid. Aula Médica 2012:153-169.
3. Burrand HA, More MJ, Andersen J *et al*. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
4. Lo SH. Hormonal therapy and targeted therapy in palliative cancer care. *HKS-PM Newsletter* 2007;14-17.
5. Oberg K, Hellman P, Ferolli P, *et al*. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up *Ann Of Oncol* 2012;23:124-30.
6. Lutz S, Berk L, Chang E *et al*. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:965- 76.
7. Howell DD, James JL, Hartsell WF *et al*. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013; 119:888-96
8. Culleton S, Kwok S, Chow E. Radiotherapy for pain. *Clin Oncol* 2011;23:399-406.
9. Rockhill JK. Advances in radiation therapy for oncologic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:270-5.
10. Marinova M, Rauch M, Mücke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J, Cuhls H, Radbruch L, Strassburg CP, Zhang L, Schild HH, Strunk HM. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *Eur Radiol*. 2016;26:4047-56.
11. Brown MR, Farquhar-Smith P, Williams JE, ter Haar G, deSouza NM. The use of high-intensity focused ultrasound as a novel treatment for painful conditions-a description and narrative review of the literature. *Br J Anaesth* 2015;115:520-30.
12. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6:392- 400.
13. Parker C, Sartor O. Radium-223 in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369:1659-60.
14. Dodd RL, Gibbs I, Adler Jr JR, Chang SD. Spinal tumors. In: Chin LS, Regine WF, editors. Principles and practice of stereotactic radiosurgery. New York: Springer; 2008.
15. Bydon M, De la Garza-Ramos R, Bettagowda C, Gokaslan ZL, Sciubba DM. The use of stereotactic radiosurgery for the treatment of spinal axis tumors: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;125:166-72.
16. Sindt JE, Brogan SE. Interventional Treatments of Cancer Pain. *Anesthesiol Clin* 2016;34:317-39.
17. Bellini M, Barbieri M. Percutaneous cervical cordotomy in cancer pain. *Anesthesiol Intensive Ther* 2016;48:197-200.

18. Bentley JN, Viswanathan A, Rosenberg WS, Patil PG. Treatment of medically refractory cancer pain with a combination of intrathecal neuromodulation and neurosurgical ablation: case series and literature review. *Pain Med* 2014;15:1488-95.
19. American Society of Clinical Oncology. Previsional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30:880-887.
20. Gómez-Roca C, Delord JP. Emerging new anticancer therapies. *Curr Opin Oncol* 2014; 26:357-62.

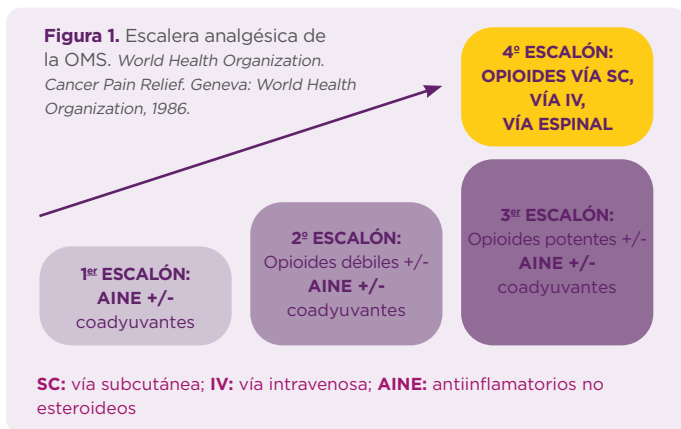


5.2.

TRATAMIENTO CON ANALGÉSICOS TRADICIONALES

LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

La magnitud del problema del infratratamiento del dolor oncológico llevó a la OMS, en 1986, a publicar las directrices para el control del dolor en el paciente con cáncer¹. La **Escalera analgésica de la OMS** fue diseñada como un sencillo esquema de tratamiento progresivo del dolor oncológico (**Figura 1**).



Los fármacos básicos son:

- en el primer escalón: paracetamol, AINE y metamizol,
- en el segundo escalón: opioides menores (con dosis techo) como tramadol y codeína,
- en el tercer escalón: opioides mayores (sin dosis techo) como morfina.

Los **adyuvantes** pueden utilizarse en los tres escalones de **analgesia**. Antes de ascender a un escalón superior debería alcanzarse la dosis techo del fármaco elegido para el tratamiento.

Las **vías de administración recomendadas** en todos los escalones **son la oral o la transdérmica**. Numerosos estudios han validado estas directrices tanto en el ámbito hospitalario como en el domiciliario²⁻⁵.

Un amplio estudio prospectivo demostró que más del 80% de los pacientes con dolor oncológico pueden ser controlados utilizando la Escalera analgésica⁵. Las guías clínicas recomiendan la utilización del esquema propuesto en la Escalera para el tratamiento del dolor por cáncer⁶ (Grado de Recomendación A).

Cuando los pacientes no responden a las recomendaciones farmacológicas de la OMS, el dolor puede controlarse incorporando ciertas técnicas intervencionistas, generalmente empleadas en las Unidades del Dolor, siendo denominadas como **Escalera modificada de la OMS** que, de esta manera, se completa con cinco peldaños analgésicos⁷.

Conviene recordar una serie de aspectos importantes a considerar también en el control del dolor⁸:

- El **paciente y sus cuidadores deben estar implicados** en todos los aspectos relacionados con el tratamiento (farmacológico o no), para lo cual deberán recibir información sobre la medicación, dosificación, intervalos de dosis y aparición de los posibles efectos secundarios, con el objeto de que puedan consultar con el personal sanitario.
- La **prescripción** de los fármacos debe hacerse **a horas fijas** (nunca a demanda o cuando aparezca el dolor).
- La mejor **vía de administración** de los fármacos es aquella que resulte **más cómoda** para el paciente y que le ayude a mantener su actividad habitual. La más recomendada en la literatura es la vía oral aunque la vía transdérmica puede ser utilizada, especialmente en situaciones de intolerancia oral o dificultades en la deglución.
- Los **efectos adversos** más frecuentes **deben ser tenidos en cuenta para intentar prevenirlos**, sobre todos las náuseas y vómitos y el estreñimiento en el caso de utilizar opioides, o la toxicidad digestiva asociada a los antiinflamatorios no esteroideos, utilizando medicación concomitante que contrarreste su toxicidad.
- Hay que hacer una **reevaluación constante del grado de analgesia** conseguida así como de la tolerancia a los fármacos

empleados para en caso necesario cambiar las dosis o, si es preciso, incluso cambiar el fármaco.

- Se debe **ajustar la titulación del tratamiento opioide** según la urgencia del dolor. El inicio de tratamiento debe ser diferente según tres supuestos: dolor urgente, dolor en paciente naïve para opioides (moderado o severo) y dolor no urgente (severo o moderado) en paciente que ya toma opioides (**Figura 2**)^{9,10}.

El **dolor urgente** se caracteriza por una urgencia oncológica que cursa con dolor (p. ej., perforaciones de víscera hueca, metástasis epidurales o meníngeas o fracturas óseas patológicas) y el tratamiento indicado depende del proceso por el cual se ha producido (p. ej., cirugía, corticoides, radioterapia, etc.). En cuanto a la analgesia están indicados los opioides por vía intravenosa o si no fuese posible los opioides por vía oral de acción rápida^{9,10}.

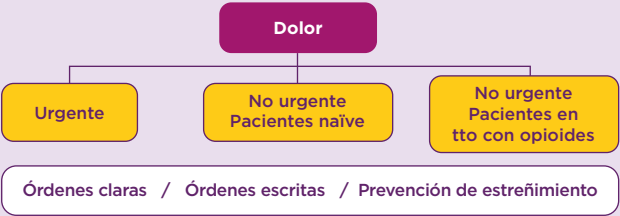
En el **dolor intenso no urgente del paciente que no toma opioides** de forma previa (EVA entre 7-10, severo en la escala categórica) están indicados los opioides de acción corta (morfina de liberación inmediata, oxicodona de liberación inmediata bien en comprimidos o en solución), además de una pauta con un opioide de acción larga. No se recomienda pautar exclusivamente un opioide de acción retardada, debido a que el inicio de la analgesia se retrasa varias horas. La dosificación del opioide de liberación inmediata debe ser 5-10 mg de morfina de liberación inmediata cada 4 h; si pasada la primera dosis el dolor no cede se puede doblar esta. Se deben asociar otros analgésicos o neuromoduladores si procede y prevenir el estreñimiento y reevaluar al paciente tras 24-48 h para ajustar la dosis de tratamiento: añadir a la medicación basal la suma de la dosis de rescate (opioide de liberación inmediata) tomada durante las 24 horas y convertir a opioides de liberación retardada, cuando el dolor sea medianamente controlado (EVA ≤ 4) (**Ver Capítulo 5. 2. Rotación de opioides**). Si el dolor mantiene su intensidad se debe ajustar la dosis y volver a repetir la misma operación en las siguientes 24-48 h. Si, a pesar del nuevo ajuste, no se controla se debe recurrir a otro tipo de tratamiento (infusión perineural de fármacos, bloqueos nerviosos o neurolíticos, etc.)^{9,10}.

En el **dolor moderado no urgente del paciente que no toma opioides de forma previa** (EVA de 4 a 6) el inicio de tratamiento debe ser igual que en el dolor intenso. Respecto al

seguimiento, se debe reevaluar al paciente dentro de las siguientes 72 h para ajustar las dosis (convertir la dosis de opioide de acción rápida a opioide de acción larga). El resto de consideraciones es similar al dolor intenso. En el caso de un dolor leve (EVA 1-3) puede ser controlado con opioides de segundo escalón (principalmente tramadol)^{9,10}.

En el caso de que el **paciente con dolor no urgente esté tomando opioides** para el control del dolor se debe calcular la dosis de rescate ingerida el día previo y ajustar la dosificación a opioides de acción prolongada añadiendo: un 30-100% en el caso de dolor severo (EVA 7-10) y un 10-50% en el dolor moderado (EVA: 4-6) e incrementar la dosis de rescate adecuadamente (entre un 10 y un 20% de la nueva dosis). Pasadas 24-48 h el paciente debe ser reevaluado para ajustar la dosis eficaz^{9,10}.

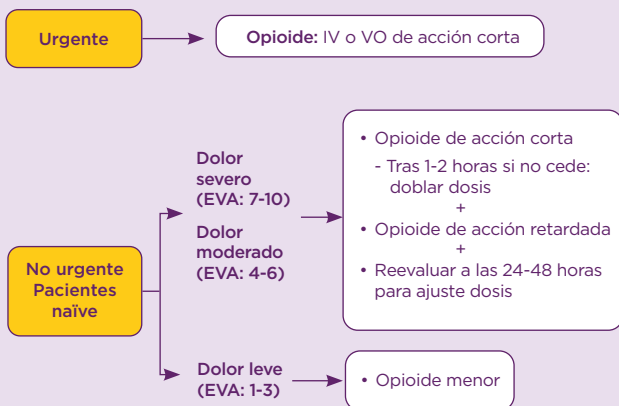
Figura 2. Titulación de un opioide¹⁰.



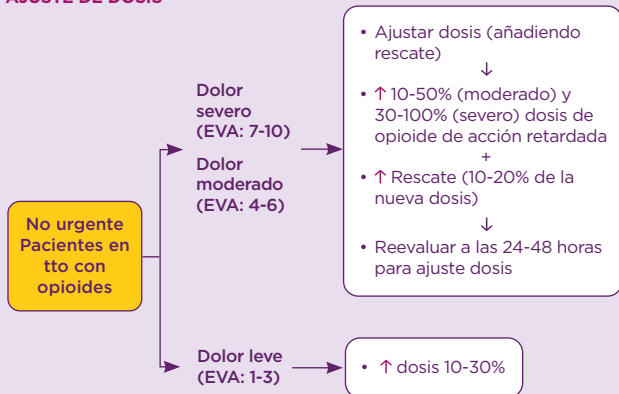
Construido de Cruz-Hernández JJ, et al. 2012.

Figura 2 (Continuación). Titulación de un opioide¹⁰.

INICIO



AJUSTE DE DOSIS



IV: vía intravenosa; **VO:** vía oral; **tto:** tratamiento.

Construido de Cruz-Hernández JJ, et al. 2012.

PRIMER ESCALÓN

El primer escalón de tratamiento engloba el paracetamol, los AINE y el metamizol. En principio, están **indicados para el manejo del dolor leve a moderado**, especialmente en el dolor de **origen somático** y tienen un papel importante en dolor oncológico^{6,11,12} (Grado de Recomendación A).

Paracetamol

En los últimos años, hemos podido comprender mejor el mecanismo de acción del **paracetamol**. El descubrimiento de la ciclooxigenasa COX-3 como blanco de acción de la molécula, ha corroborado la hipótesis previa de su acción principal en el SNC^{13,14}. A dosis terapéuticas, el paracetamol es, posiblemente, uno de los analgésicos y antitérmicos más seguros, siendo muy baja la incidencia de reacciones adversas. Además, su acción central permite postular que, probablemente, es el fármaco más indicado para potenciar la analgesia tanto de opioides como de otros AINE. La dosis recomendada en la actualidad es de 1 g, pues consigue mayor eficacia que dosis inferiores sin aumentar sus efectos adversos¹⁵.

“La utilidad del paracetamol y los AINE como primer escalón del tratamiento del dolor oncológico está bien establecida”

AINE

Los principales efectos terapéuticos, y muchas de las reacciones adversas de los **AINE**, pueden explicarse por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas. Al contrario que el paracetamol, los AINE tienen un mecanismo de acción periférico. Actúan inhibiendo las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2.

La diversa potencia y espectro de acción farmacológica de estos fármacos se explica por las distintas selectividades en la inhibición de COX-1 y COX-2 y por las peculiaridades farmacocinéticas que condicionan una diferente difusión tisular y celular. Dado que la mayor parte de los efectos secundarios de los AINE se deben a su acción sobre la COX-1, se sintetizaron fármacos inhibidores selectivos de la COX-2, que trataban de mantener la misma eficacia antiinflamatoria disminuyendo los efectos adversos. Sin embargo, la aparición de efectos secundarios cardiovasculares más importantes, ha condicionado el desarrollo de estos fármacos, especialmente en los pacientes oncológicos.

Las **reacciones adversas producidas por los AINE** se pueden agrupar en cuatro grandes tipos según su localización: gastrointestinales, renales, hematológicas y fenómenos de hipersensibilidad¹⁶.

- **Alteraciones y lesiones gastrointestinales**

Son las más frecuentes. La mayoría de ellas son de carácter leve: pirosis, dispepsia, gastritis o epigastralgiás. Sin embargo, el efecto más temido es su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras.

En tratamientos crónicos, hasta el 20% de los pacientes desarrollan una úlcera gástrica y, hasta el 10%, una úlcera duodenal. La mayoría de estas úlceras no dará complicaciones graves, de hecho se estima que solo el 1% de los pacientes tratados durante 6 meses con AINE desarrollarán una hemorragia digestiva. Es importante tener en cuenta los diferentes factores de riesgo con el fin de conocer qué pacientes se beneficiarán más de la gastroprotección **(Tabla 1)**.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales inducidas por los AINE¹⁷.

Factores de riesgo establecidos	Odds ratio (IC 95%)
Edad avanzada (incremento del riesgo lineal)	
60-79 años	3 (2,2-4)
>79 años	4,2 (2,3-7,6)
Antecedentes ulcerosos	13,5 (10,3-17,7)
Usa concomitante de corticoides	10,6 (3,2-35,1)
Altas dosis de AINE, incluyendo el uso de más de un AINE	8,6 (5,8-12,6)
Administración concomitante de anticoagulantes	6,4 (2,8-14,6)
Enfermedades graves asociadas	
Factores de riesgo posibles	
Infección concomitante por <i>H. pylori</i>	
Fumar	
Consumir alcohol	

Modificada de Lanza FL, *et al.* 2009.

La coexistencia de varios de estos factores tiene un efecto exponencial sobre el riesgo. En los pacientes oncológicos, dada la coexistencia de una enfermedad grave y el uso frecuente de otros fármacos potencialmente lesivos para la mucosa gástrica, el riesgo de complicaciones gastrointestinales es mucho mayor. En consecuencia, está indicada la gastroprotección al dar AINE en la mayoría de los pacientes. El **omeprazol** debe ser el fármaco de elección para la gastroprotección¹⁷ (Grado de Recomendación B).

- **Efectos renales**

Incluyen la **reducción de la función renal, la retención de agua, sodio y potasio y la neuropatía analgésica** por toxicidad renal crónica. La reducción de la función renal es importante en situaciones patológicas ya que, al estar comprometida la función renal, el riñón incrementa la síntesis de prostaglandinas que desempeñan un papel esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuado. Esto ocurre especialmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y cirrosis hepática.

Por otra parte, la retención de agua, sodio y potasio, contribuye también a agravar la insuficiencia cardíaca, a desencadenar insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal moderada y a reducir la eficacia de los diuréticos.

Todo ello hace que los AINE, especialmente en ancianos, sean una causa frecuente de precipitación de insuficiencia cardíaca congestiva¹⁸.

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Aparecen en el 1-2% de los pacientes. Pueden ir **desde una rinitis alérgica al shock anafiláctico**. Son producidas por AINE de grupos específicos y no son cruzadas con otros AINE.

- **Reacciones hematológicas**

Son raras. La mayoría se deben a mecanismos inmunitarios. Las principales son la **agranulocitosis**, la **anemia aplásica**, la **trombocitopenia** y la **anemia hemolítica**.

El elevado número de fármacos existentes, con propiedades farmacológicas e indicaciones similares, puede dificultar una correcta selección. Existe gran variabilidad interindividual en

la respuesta a un fármaco concreto. Puede suceder que, en uso crónico, un paciente desarrolle cierta resistencia a un compuesto y comience a responder a otro o que, de pronto, aparezcan signos de intolerancia a uno de ellos y no a otro (incluso dentro de un mismo grupo farmacológico). Las asociaciones de AINE con mecanismo de acción periférico no están indicadas ya que no suponen generalmente una mayor eficacia clínica y sí una potenciación de los efectos secundarios, especialmente gastrointestinales. Por las mismas razones, también se debe evitar la asociación de AINE y corticoides¹⁶ (Grado de Recomendación B).

“Las asociaciones de AINE para mejorar el control del dolor oncológico no están justificadas”

La utilidad de los AINE en dolor oncológico está bien establecida en dolor nociceptivo^{6,11,12,19,20} (Grado de Recomendación A). Cuando se comparan los AINE con opioides de segundo escalón o de tercer escalón a bajas dosis, la eficacia es similar pero el perfil de efectos adversos es mejor en el caso de los AINE. No existe un AINE de clara elección. La selección debe basarse en su perfil de acción y de efectos secundarios. En principio, es mejor utilizar un AINE de vida media corta debido a su menor toxicidad. Debe valorarse la rotación entre diferentes AINE con el fin de encontrar el más efectivo y mejor tolerado en un determinado paciente^{6,12,21} (Grado de Recomendación C).

Metamizol

El **metamizol** (dipirona) es un analgésico-antipirético del grupo de las pirazolonas; se considera como derivado soluble de la aminopirina y comparte con esta los riesgos de producir agranulocitosis. También tiene propiedades antiinflamatorias y espasmolíticas.

Se absorbe bien después de administración oral y su concentración plasmática alcanza un nivel máximo entre los 30 y 120 min. Puede ser administrado por vía intramuscular o intravenosa. Tiene una vida media biológica de 8 a 10 h.

Su unión a proteínas plasmáticas es discreta, la metilaminoantipirina se metaboliza en el hígado a aminoantipirina y es eliminada por riñón en un 90%.

Su efecto analgésico no está del todo dilucidado. Se sabe que es un inhibidor, relativamente débil, de la síntesis de prostaglandinas, efecto que solo se puede poner de manifiesto a altas dosis. Su acción sobre la ciclooxigenasa es dosis-dependiente, competitiva por el sustrato y reversible. El efecto analgésico de metamizol se puede localizar a tres niveles: periférico, medular y central, con terminaciones aferentes a nivel talámico.

Al ser un analgésico no ácido, tiene cierta afinidad por los tejidos nerviosos, acumulándose a nivel de las terminaciones nerviosas, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y evitando la sensibilización del nociceptor. Además, también actúa sobre receptores opioides presinápticos periféricos, con menor actividad que morfina, a la cual potencia, tal como se ha podido observar a nivel clínico.

“El metamizol ejerce un efecto analgésico al modificar los umbrales de las fibras aferentes finas mielinizadas (Aδ), y actúa sobre la médula espinal”

Se ha demostrado que ejerce un efecto analgésico al modificar los umbrales de las fibras aferentes finas mielinizadas (Aδ), pero sobre todo por su acción sobre la médula espinal, apoyando la teoría de un mecanismo de acción más central que periférico. Metamizol deprime marcadamente la actividad en los axones ascendentes medulares, pero produciendo analgesia al activar la inhibición descendente cerebral. Se comprueba que el aumento plasmático de beta-endorfinas se corresponde bien en el tiempo con el efecto analgésico del fármaco.

El principal peligro del metamizol viene dado por sus posibles reacciones adversas ya que su uso puede dar lugar a **reacciones intensas de hipersensibilidad**. Entre ellas destacan:

- agranulocitosis (en ocasiones irreversible),
- leucopenia,
- trombocitopenia,
- anemia hemolítica,
- síndrome de Stevens-Johnson,
- síndrome de Lyell,
- choque.

La agranulocitosis y el choque requieren suspensión del tratamiento y atención médica inmediatas. Por todo ello, está contraindicado en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a las pirazolonas,
- anemia aplásica o agranulocitosis de causa tóxico-alérgica,
- pacientes con historia de asma inducida por ácido acetilsalicílico,
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa,
- porfiria.

SEGUNDO Y TERCER ESCALÓN

A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años para mejorar el tratamiento del dolor y aumentar el consumo de **opioides** para su control, aún existe una cierta retracción en el uso de estas sustancias por muchos profesionales.

Receptores opioides

La identificación de los receptores opioides, a partir del año 1975, permitió conocer el mecanismo de actuación de estos fármacos. Inicialmente, se describieron **tres tipos principales de receptores: μ , δ , κ** , (conocidos también por las denominaciones morfina, encefalina y ketaciclazocina, según las sustancias activadoras con las que fueron relacionados).

Posteriormente, fue descrito un cuarto receptor opioide: la **nociceptina (NOP)**, con un papel fundamental en la modulación del dolor. La demostración en modelos animales de que la activación de este receptor no está ligada a la aparición de otros efectos secundarios, lo ha convertido en el principal objetivo para el desarrollo de nuevos fármacos opioides²².

“Los opioides son la piedra angular en el tratamiento del dolor oncológico”

La activación de cualquiera de los receptores opioides es capaz de producir analgesia, pero también producen otros efectos que son distintos en los diferentes tipos de receptores.

Los distintos opioides tienen diferentes patrones de interacción con cada uno de los receptores. En la interacción con los receptores debemos tener en cuenta: la afinidad, capacidad con la que un opioide se une al receptor donde actúa y la actividad intrínseca, efecto que llega a producir ese opioide.

Un determinado fármaco puede tener una afinidad y una nula actividad intrínseca (naloxona).

La **eficacia** viene **definida por la máxima respuesta inducida por la unión de un agente activo sobre los receptores**.

La **potencia** es la **relación entre las dosis de dos opioides requeridas para producir el mismo efecto analgésico**. La potencia viene determinada, dentro de los fármacos con actividad intrínseca, por la enorme afinidad de ese fármaco con los receptores. La mayor potencia de un fármaco no significa que su eficacia sea mayor.

Clasificación de los opioides

Basados en estas distintas interacciones con los receptores los opioides pueden ser clasificados en^{21,23}:

1. **Agonistas puros**: opioides que se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre receptores μ , mostrando la máxima actividad intrínseca.
2. **Agonistas-antagonistas mixtos**: opioides capaces de actuar sobre más de un receptor. Sin embargo, sobre el receptor μ se comportan como agonistas parciales o como antagonistas.
3. **Agonistas parciales**: opioides que actúan sobre receptores μ con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros.
4. **Antagonistas puros**: opioides que tienen afinidad sobre los receptores pero no tienen actividad intrínseca.

Seguindo esta clasificación, en la **Tabla 2** aparecen reflejados los diferentes fármacos opioides comercializados en España.

La división de agonistas **opioides en débiles y potentes** fue incorporada en la primera propuesta de la Escalera analgésica de la OMS, pero no se basa en diferencias farmacológicas de los agonistas opioides sino que refleja diferencias farmacocinéticas.

Tabla 2. Opioides comercializados en España.

Opioides	
Agonistas puros	Agonista-antagonista
• Codeína • Dextropropoxifeno • Tramadol • Morfina • Metadona • Petidina • Fentanilo transdérmico y transmucoso • Oxycodona • Hidromorfona • Tapentadol	• Pentazocina
	Agonistas parciales
	• Buprenorfina
	Antagonistas
	• Naloxona • Naltrexona • Alvimopan • Naloxegol

“Un manejo clínico adecuado de los opioides debe basarse en un buen conocimiento de sus mecanismos de acción y de sus efectos secundarios”

Mitos de los opioides

Una de las principales razones para el mal uso de los opioides en nuestro medio es la persistencia de mitos en relación con estos fármacos. Es curioso comprobar cómo esos mitos parecen haber persistido fundamentalmente para la morfina desplazando de una forma masiva la prescripción de ésta a favor de los nuevos opioides²⁴.

- Una opinión frecuente es que *“los opioides debe reservarse para los estadios finales de la enfermedad”* para evitar sus efectos secundarios²⁴. Sin embargo, es el tipo y la intensidad

del dolor, y no el pronóstico del paciente con dolor oncológico, lo que dicta si la prescripción es o no apropiada. Los efectos secundarios pueden tratarse muy eficazmente.

- Otro mito infundado es el de que *“los opioides acortan la vida del paciente, especialmente cuando se utilizan a dosis altas”*. Se ha demostrado claramente que el uso de dosis altas para controlar el dolor no afecta a la supervivencia del paciente²⁶.

En los últimos años, conforme ha ido creciendo la prescripción de opioides, se han descrito mayores problemas de abuso en la utilización de estos fármacos²⁶. Estos problemas han sido relacionados, fundamentalmente, con las indicaciones para el control del dolor crónico no maligno. En cualquier caso, la existencia de problemas de abuso no debe ser una razón para limitar las prescripciones de opioides sino para controlar mejor su utilización²⁷. En este sentido, la publicación de guías sobre prescripción de estos fármacos en dolor crónico no maligno pretende racionalizar su utilización en estos pacientes²⁸.

Efectos secundarios de los opioides

Los efectos secundarios de los opioides son frecuentes pero, generalmente, se solventan con un tratamiento adecuado. El éxito del tratamiento dependerá de un manejo adecuado de estos efectos^{29,30}. El uso crónico de opioides puede generar efectos secundarios menos conocidos (Ver capítulo 7. 2. Largos Supervivientes).

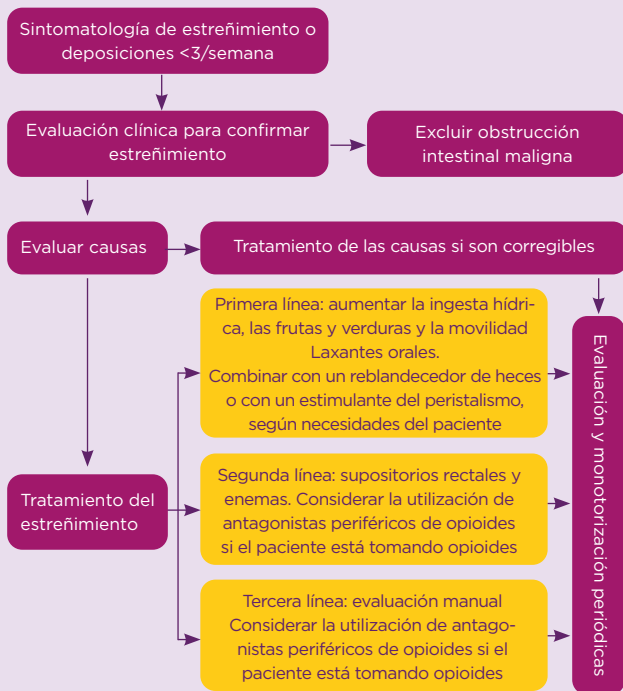
• Efectos gastrointestinales

- *Sequedad de boca o xerostomía*: aparece en el 75% de los casos, aunque solo llega a ser severa en el 20%. Se agrava por el uso de otros fármacos. Las medidas dietéticas favoreciendo el consumo de alimentos ácidos y el uso de manzanilla con limón o sustitutos salivares, suelen ser suficientes. En casos muy severos, se puede recurrir al empleo de pilocarpina al 2%, en dosis de 5 mg 3 veces al día.
- *Estreñimiento*: se produce en el 25 a 95% de los casos. Es dosis-dependiente y no induce tolerancia. Se agrava por la inmovilidad y el uso de otros fármacos. Debe prescribirse siempre un laxante desde el inicio del tratamiento y evaluar periódicamente la presencia de estreñimiento³¹ (Grado de Recomendación A). Los laxantes de elección son los osmó-

ticos, carbohidratos o salinos. El aumento de la dosis del laxante empleado o las combinaciones de laxantes permiten controlar el estreñimiento en la mayoría de los pacientes. En los casos refractarios al tratamiento con laxantes, se puede optar por el empleo de antagonistas opioides de acción selectiva periférica. En la **Figura 3** se muestra un algoritmo de manejo del estreñimiento en pacientes con cáncer avanzado en tratamiento con opioides³¹.

- **Náuseas y vómitos:** se producen en el 30% de los pacientes. Es un efecto dosis dependiente pero con una rápida tolerancia. La utilización de antieméticos de forma profiláctica no parece indicada (Grado de Recomendación C). La **metoclopramida** o el **haloperidol a dosis bajas** son los fármacos más útiles para su tratamiento. La prescripción de antieméticos no debe prolongarse más de unos pocos días.
- **Efectos neuropsiquiátricos**
 - **Sedación:** hasta un 15% de los pacientes van a experimentar una sedación significativa, aunque sobre este efecto se produce una gran tolerancia. En casos severos, se puede utilizar un psicoestimulante (**metilfenidato** en dosis de 10 a 30 mg o **modafenilo** en dosis de 100 a 200 mg).
 - **Disforia:** alrededor de un 25% de los pacientes pueden llegar a experimentar alteraciones emocionales o del estado de ánimo al inicio del tratamiento, aunque aparece rápidamente tolerancia.
 - **Síndrome de neurotoxicidad (NIO):** caracterizado por alteraciones cognitivas, síndrome confusional agudo, alucinaciones (son muy características las alucinaciones táctiles, “*noto que alguien me toca por detrás*”), mioclonías e hiperalgesia (respuesta dolorosa exagerada a un estímulo doloroso) y/o alodinia (inducción de dolor por un estímulo inocuo). Un gran porcentaje de pacientes presentan uno o varios de los síntomas que caracterizan el síndrome. El tratamiento pasa por reducir dosis, hidratar al paciente y valorar una rotación de opioides.

Figura 3. Algoritmo de manejo del estreñimiento en pacientes con cáncer avanzado y tratamiento con opioides³¹.



Modificado de Larkin PJ, et al. 2008.

• Efectos respiratorios

La depresión respiratoria es el primer efecto secundario en el que suele pensarse cuando se habla de opioides. Sin embargo, es muy rara cuando estos fármacos se utilizan adecuadamente. Solo ocurre a altas dosis o con rápida escalada. El dolor y la disnea impiden la depresión respiratoria.

En la literatura referida a la utilización de opioides en dolor oncológico se han comunicado muy pocos casos de depresión respiratoria y todos ellos relacionados con rotación de opioides.

- Otros efectos

- **Sudoración:** aparece en mayor o menor grado en el 25% de los pacientes. No es dosis dependiente y puede llegar a ser muy molesta.
- **Retención urinaria:** en el 25% de los casos se observa un retraso en el vaciamiento urinario. Este efecto es dosis-dependiente. La utilización concomitante de otros fármacos aumenta el riesgo de retención urinaria.
- **Prurito:** aparece en menos del 5% de los pacientes. No es dosis-dependiente. Pueden utilizarse **antihistamínicos** o **amitriptilina a dosis bajas** para su tratamiento. Es bastante más frecuente en la utilización de opioides por vía espinal. En este caso se puede tratar añadiendo un anestésico a la infusión.

Criterios de selección entre los distintos opioides

La elección de un determinado opioide para el inicio del tratamiento depende de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las distintas formas de presentación disponibles y su adecuación a las circunstancias clínicas de cada paciente.

Por tanto, resulta esencial conocer las características fundamentales de los opioides comercializados para definir su papel en el dolor oncológico^{22,30}.

“No existe un opioide de primera elección. La disponibilidad de diferentes fármacos opioides con distintas características nos permite adaptarnos a las circunstancias clínicas de cada paciente”

Morfina

La biodisponibilidad por vía oral es baja y variable, oscilando entre el 15 y el 64%, por el fenómeno de primer paso hepático. Esto explica la mayor parte de las diferencias interindividuales en la eficacia analgésica de la morfina. La morfina de liberación

inmediata puede empezar a actuar alrededor de 30 a 60 minutos después de su administración persistiendo su efecto por unas 4 horas. En el caso de la morfina de liberación prolongada, el comienzo de acción es hacia las 2-3 horas persistiendo su efecto unas 12 horas. Cuando no exista posibilidad de utilizar la vía oral (VO), la morfina puede utilizarse por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV). La **conversión de la dosis** se realiza dividiendo por 2 en la vía SC o por 3 en la IV la dosis oral previa. La morfina SC debe administrarse cada 4 horas (bolos) o en infusión continua.

La eliminación de la morfina se realiza por metabolización hepática, fundamentalmente por glucuronidación, produciendo los metabolitos morfina-3-glucurónido (responsable de la mayor parte de los efectos adversos) y morfina-6-glucurónido (con mayor capacidad analgésica que la morfina pero también con mayor efecto tóxico sobre el SNC en caso de acumulación).

Dada la gran reserva funcional de esta vía de metabolización hepática, las alteraciones hepáticas influyen poco en el metabolismo de la morfina; solo en insuficiencia hepática severa se recomienda reducir dosis o aumentar el intervalo entre dosis. Sin embargo, la insuficiencia renal, al ser este órgano la vía de eliminación de los metabolitos de la morfina, obliga a ajustar las dosis de morfina cuando el aclaramiento de creatinina (ClCr) es menor de 60 mg/min y a no utilizarla por debajo de 30 mg/min (**Ver Capítulo 7.1. Paciente con comorbilidades**).

Oxicodona

Análogo semisintético de la morfina con acción sobre receptores μ y κ y con una alta biodisponibilidad oral (60-90%). Se elimina por metabolización hepática (CYP2D6 y glucuronidación) produciendo escasos metabolitos activos. Tiene una potencia analgésica algo superior a la de la morfina (equivalencia con morfina oral 1,5:1). Puede utilizarse por vía oral, SC e IV. Se dispone de preparaciones orales de liberación rápida y de liberación retardada, así como de preparaciones para uso parenteral (SC o IV). La equivalencia para uso parenteral respecto la vía oral es de 1:1,5³².

Oxicodona/naloxona

La asociación de oxicodona y naloxona en una proporción de 2:1 es un nuevo opioide que permite mantener el perfil farmacocinético de la oxicodona disminuyendo la disfunción intestinal. La justificación de la adicción de naloxona se basa en que este antago-

nista opioide se metaboliza en el hígado, mediante un fenómeno de primer paso, por lo que su biodisponibilidad tras administración oral es inferior al 3%, cantidad que es aún inferior en el SNC por lo que no antagoniza los efectos centrales de la oxycodona. Sin embargo, tiene un efecto local a nivel intestinal (con una afinidad por el receptor a este nivel mucho mayor que el agonista oxycodona) que hace que los efectos de oxycodona sobre los plejos mientéricos, responsables de la motilidad y secreciones, sean antagonizados³³.

Hidromorfona

Análogo semisintético de la morfina con acción sobre receptores μ . Su biodisponibilidad oral es variable (35-80%), ligeramente mayor que la morfina. Se elimina por conjugación hepática, metabolizándose a hidromorfona-3-glucurónido y dihidroisomorfina glucurónido. Ambos metabolitos se eliminan por vía renal. Puede utilizarse por vía oral y parenteral aunque las preparaciones orales de absorción rápida y parenterales no están disponibles en muchos países. Es más liposoluble que la morfina lo que facilita su biodisponibilidad SC. La equipotencia oral con morfina es 5:1³⁴.

“En los pacientes en los que no se haya conseguido un buen control del dolor o los efectos secundarios desaconsejen seguir con la utilización de un determinado fármaco, estaría indicado intentar un cambio a otro opioide”

Fentanilo

Agonista opioide puro sintético. Su bajo peso molecular, alta potencia (entre 80 y 100 veces más potente que la morfina) y solubilidad en lípidos lo hacen ideal para su administración por vía transdérmica. La eliminación se realiza por metabolización hepática y su biodisponibilidad por vía oral es muy baja, debido a un fenómeno de primer paso hepático.

La vida media de eliminación del fentanilo es de 185 a 219 minutos.

Inicio de la acción:

- Vía intravenosa: 1-2 minutos.
- Vía intramuscular: 7-5 minutos.
- Vía transmucosa: 5-15 minutos.
- Vía epidural: 4-10 minutos.

Su unión a proteínas plasmáticas es del 84% y su volumen de distribución es de 300 a 350 litros, debido a su gran liposolubilidad y su bajo peso molecular.

En cuanto a las formulaciones de fentanilo, las primeras eran orales y de absorción transmucosa, luego aparecieron otras, como los comprimidos bucales efervescentes, las películas bucales solubles, los comprimidos sublinguales mucoadhesivos, los spray nasales, los spray intranasales y los spray sublinguales (no comercializados en España). Estas formulaciones tienen diferencias a nivel práctico de manera que no son bioequivalentes, no son intercambiables y tienen distintas formas de titulación de dosis.

Hay varios estudios que indican que las formulaciones intranasales son más eficaces y preferidas por el paciente que las orales transmucosa³⁵⁻³⁷.

Las formulaciones transmucosas se han aprobado solo para su administración en pacientes con DIO (Ver Capítulo 4.5. Dolor irruptivo) que ya sean tolerantes a los opioides, es decir, que estén tomando más de 60 mg de morfina oral al día, o más de 30 mg de oxicodona al día, o más de 8 mg de hidromorfona oral al día, o más de 25 mg de fentanilo transdérmico a la hora, o una dosis equianalgésica de cualquier otro opioide durante más de una semana (Tabla 3).

Los sistemas de fentanilo transdérmico han sido diseñados para liberar el fármaco de forma constante durante 72 horas, siendo la cantidad liberada proporcional al área del parche (disponibles comercialmente en nuestro país para tasas de liberación de 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h).

La biodisponibilidad del fármaco es bastante errática. Esta variabilidad es la causa de que, en más de un 20% de los pacientes, el parche deba ser cambiado cada 48 horas en vez de 72 horas y de que, las equivalencias con la morfina de esta forma farmacéutica, estén en revisión constante. La concentración máxima no se produce hasta las 18-48 horas de haber colocado el parche. Este

retraso es atribuido a la acumulación depot del fármaco dentro de la piel antes de su difusión a la circulación sistémica. Por igual motivo, la retirada del parche no conlleva la desaparición del efecto hasta terminar de difundirse la acumulación depot (>24 horas).

La absorción del fármaco se ve incrementada significativamente por la exposición a fuentes externas de calor o por la fiebre. La edad no altera la absorción del fentanilo transdérmico aunque la vida media de eliminación del fármaco aumenta significativamente en el anciano. En comparación con la morfina, produce menos estreñimiento³⁸.

Buprenorfina transdérmica

Agonista parcial de receptores μ , muy potente (25 a 50 veces más que la morfina) y altamente lipofílico. Estas propiedades lo hacen, al igual que al fentanilo, útil para el manejo por vía transdérmica y sublingual. Sin embargo, presenta varios problemas: se ha descrito un techo analgésico para la buprenorfina, por lo que su papel entre los opioides de tercer escalón es controvertido; dado su papel de agonista parcial con elevada afinidad por los receptores μ , desplaza a la morfina, y al resto de los agonistas puros, de sus receptores y, por tanto, puede producir síndromes de abstinencia si se da en pacientes que estén utilizando otros opioides.

Por tanto, los rescates del tratamiento deben hacerse con buprenorfina sublingual para evitar antagonismos con otros opioides. Una revisión sobre la utilización de buprenorfina en dolor oncológico concluye que este fármaco debería ser utilizado solo como una opción de última línea dada su limitada eficacia³⁹.

Metadona

En los últimos años hemos asistido a un resurgir de la metadona para tratamiento del dolor oncológico. Las ventajas de la metadona radican en su alta biodisponibilidad oral (mayor del 85%), elevada vida media plasmática que facilita una posología cada 8-12 horas, su doble vía de eliminación que permite no tener que ajustar dosis en insuficiencia renal, su supuesta utilidad en el tratamiento del dolor neuropático por la capacidad de antagonizar receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y el bajo coste. Sin embargo, su utilidad clínica está limitada por la dificultad de titulación. La larga vida plasmática y la acumulación en tejidos hace que las dosis no sean estables hasta cumplida una semana de tratamiento, por lo que se debe vigilar muy de cerca al paciente. En un estudio diseñado para comparar morfina y metadona como

Tabla 3. Fentanilo: Formulaciones transmucosas.

Forma de presentación fentanilo	Rango de dosis de fentanilo (µg)	Máximo de dosis por episodio	Máxima frecuencia de uso	Inicio de analgesia (min)	Duración de la acción (min)	Bio disponibilidad	T _{max} media (tiempo medio para alcanzar la Conc max en min)	Alteración de absorción debida a xerostomía
Comprimido con aplicador para frotar mucosa bucal	200, 400, 600, 800, 1200, 1600	1600	4 veces/día, separadas por ≥4 h	15	150-300	50% (25% a través de la mucosa y 25% tragado)	20-40 para dosis de 200-1600 µg	Sí
Comprimidos efervescentes	100, 200, 400, 600, 800	800	4 veces/día, separadas por ≥4 h	10-15	240	65% (50% a través de la mucosa y 15% tragado)	35-45 para dosis de 100-800 µg	Sí
Comprimido Mucosa sublingual	100, 200, 300, 400, 600, 800	800	4 veces/día, separadas por ≥2 h	10-15	240	54%	30-60 para dosis de 100-800 µg	Sí
Pulverizador nasal con pectina	100, 200, 400, 800	800	4 veces/día, separadas por ≥4 h	5-10	120	70%	15-21 para dosis de 100-800 µg	No
Pulverizador nasal	50, 100, 200	400	4 veces/día, separadas por ≥4 h	5-10	56-120	89%	12-15 para dosis de 50-200 µg	No
Película soluble muco-adhesiva	200, 400, 600, 800, 1200	1200	4 episodios/día, separados por ≥4 h	15	60	71%	60 para dosis de 200-800 µg	Sí
Comprimido bioadhesivo sublingual	63, 133, 267, 400, 533, 800	800	4 episodios/día, separados por ≥4 h	6	60	70%	50-90 para dosis de 133-800	Sí

opioide de primera elección, se obtuvo similar eficacia en el control del dolor con ambos fármacos pero el número de pacientes que abandonaron el tratamiento por efectos secundarios fue mucho mayor en el grupo de pacientes tratados con metadona⁴⁰. Por otra parte, las dosis equivalentes, al realizar una rotación de opioides, dependen de las dosis previas del opioide que venía utilizando el paciente, a mayor dosis del opioide previo la relación de equivalencia aumenta.

Sin embargo, la rotación a metadona, en pacientes con difícil control del dolor por cáncer, se ha mostrado claramente eficaz⁴¹. En conclusión, aunque la metadona, presenta algunas ventajas en su utilización sobre otros opioides de tercer escalón, su utilidad está muy limitada en el medio ambulatorio por la necesidad de un seguimiento estrecho del paciente en los primeros días de tratamiento, especialmente durante la rotación de opioides.

Tapentadol

El tapentadol representa una clase de fármacos analgésicos de acción central con un doble mecanismo de acción: agonista de receptores μ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina.

La formulación de liberación prolongada presenta buena eficacia clínica y tolerabilidad gastrointestinal comparada con morfina para el control del dolor crónico intenso, presentando una relación de potencia con la misma de alrededor de 3:1⁴³. Tiene una biodisponibilidad oral del 32%. Se elimina por metabolismo hepático excretándose luego en la orina en forma de metabolitos conjugados.

Los estudios disponibles sobre tratamiento en pacientes con cáncer indican que el control del dolor y el perfil de efectos secundarios son comparables a los de otros opioides⁴³.

La liberación inmediata de tapentadol, está indicada para el alivio del dolor agudo de moderado a intenso en adultos que solo pueden ser tratados con un analgésico opioide.

En resumen

La morfina es el arquetipo de analgésico opioide. Durante mucho tiempo ha sido el fármaco de primera elección para el tratamiento del dolor oncológico moderado a severo. La preferencia por la morfina estaba basada, no solo en su eficacia analgésica sino también, en su amplia experiencia clínica, flexibilidad de dosis y múltiples formulaciones y vías de administración. Los datos actuales muestran

que no existen diferencias significativas entre morfina, oxicodona e hidromorfona por vía oral por lo que los tres fármacos podrían ser considerados de primera elección para el control del dolor oncológico moderado a severo^{12,23,30} (Grado de Recomendación B). La consideración de estos fármacos como primera elección se basa en la mayor facilidad para su titulación con formulaciones inmediatas por vía oral. Sin embargo, en algunos casos se puede preferir la utilización de opioides transdérmicos tales como situaciones de imposibilidad de ingesta oral.

“En los pacientes en los que no se haya conseguido un buen control del dolor o los efectos secundarios desaconsejen seguir con un determinado opioide, estaría indicado intentar cambiar a otro opioide”

La metadona, por su dificultad de manejo clínico, debería quedar reservada para utilizarse como segunda elección siempre por profesionales con experiencia en el empleo de este fármaco. En los casos en que se utiliza como segunda elección, la eficacia y seguridad de la metadona está bien establecida⁴¹.

En los pacientes en los que no se haya conseguido un buen control del dolor o los efectos secundarios desaconsejen seguir con la utilización de un determinado opioide, estaría indicado intentar un cambio a otro opioide^{11,12,23,30} (Grado de Recomendación C).

En cualquier caso, todo paciente que esté tomando opioides debe ser evaluado con periodicidad frecuente para ajustar tratamiento a sus necesidades y evitar efectos secundarios^{11,12,23,30} (Grado de Recomendación A).

“Todo paciente en tratamiento con opioides debe ser evaluado frecuentemente para ajustar el tratamiento a sus necesidades y evitar efectos secundarios”

ROTACIÓN DE OPIOIDES

La rotación de opioides se basa en que existe una clara variabilidad interindividual en la **sensibilidad a los diferentes opioides**. Esta variabilidad se debe a las diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los distintos opioides, así como a los múltiples sitios de acción.

Hace referencia a la práctica clínica de sustitución de un opioide de tercer escalón por otro cuando no se consigue un equilibrio satisfactorio entre el alivio del dolor y los efectos adversos a pesar de una titulación apropiada del primer opioide³⁰.

En pacientes con mala respuesta analgésica o efectos adversos/toxicidad intolerable, la rotación de opioides puede ser la única alternativa para conseguir un adecuado control sintomático. En más del 50% de los casos la rotación es efectiva aunque los estudios que apoyan la rotación de opioides son fundamentalmente observacionales y/o no controlados^{11,12,23,30,44} (Grado de Recomendación C).

Las **causas más frecuentes de rotación de opioides** son⁴¹:

- el dolor refractario,
- la toxicidad secundaria,
- la situación clínica del paciente,
- las diversas consideraciones prácticas.

“La sustitución de un opioide por otro se basa en la potencia analgésica relativa de cada opioide”

La sustitución de un opioide por otro se basa en la **potencia analgésica** relativa de cada opioide. La potencia hace referencia a la ratio de dosis requerida para que dos fármacos tengan la misma analgesia. En este hecho se basan las tablas equianalgésicas aunque a la hora de utilizar estas tablas hay que tener en cuenta que las dosis recomendadas solo son orientativas. De hecho, existen grandes diferencias entre las distintas tablas equianalgésicas^{45,46} **(Tabla 4)**.

Tabla 4. Conversión de dosis.

Producto	Conversión	Cálculo	Referencia
Hidromorfona	Morfina oral: Hidromorfona oral 1 vez al día	5:1	Ficha técnica Jurnista®.
Buprenorfina	Morfina Oral: Buprenorfina Transdérmica	100:1	Sittl R, <i>et al.</i> Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: Results of a retrospective cohort study. Clin Ther. 2005;27(2):225–37. Ficha técnica Trasntec®.
Codeína	Morfina Oral : Codeína Oral	1:6,6	Gammaitoni AR, <i>et al.</i> Clinical application of opioid equianalgesic data. Clin J Pain. 2003;19(5):286–97. Canadian Guideline for Safe and Effective use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. Version 5.6. 2010.
Tramadol	Morfina Oral: Tramadol Oral	1:5	Araujo AM, <i>et al.</i> Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. Anales Sis San Navarra [online]. 2004;7(suppl 3):63-75.
Fentanilo	Morfina Oral: Fentanilo TTD	100:1	Ficha técnica Durogesic®. Sittl R, <i>et al.</i> Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: Results of a retrospective cohort study. Clin Ther. 2005;27(2):225–37.
	Morfina Oral: Fentanilo IV	100:1	Kornick CA, <i>et al.</i> A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. Cancer. 2001;92(12):3056–61.
Morfina	Morfina Oral: Morfina SC	2:1	Gonzalez-Barboteo J, <i>et al.</i> Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. Med Clin. 2010;135(13):617-622.
	Morfina Oral: Morfina IV	3:1	Gonzalez-Barboteo J, <i>et al.</i> Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. Med Clin. 2010;135(13):617-622.
Oxicodona	Morfina Oral: Oxicodona Oral	2:1	Gonzalez-Barboteo J, <i>et al.</i> Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. Med Clin. 2010;135(13):617-622.
Oxicodona / Naloxona	Morfina Oral: Oxicodona Oral / Naloxona Oral	2:1	Torres, LM. Tapentadol Retard en el dolor crónico intenso. Rev Soc Esp Dolor, 2011; 18 (5): 283-290.
Tapentadol	Morfina Oral: Tapentadol Oral	2,5:1	Mercadante S, <i>et al.</i> Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. Curr Med Res Opin. 2012;28(11):1775–9.

Los **pasos necesarios para la rotación de opioides** serían:

1. Calcular la dosis diaria total del opioide (incluir las dosis extras).
2. Calcular la dosis equivalente del nuevo opioide (basarse en tablas equianalgésicas).
3. Disminuir por tolerancia cruzada incompleta un 25-30% la dosis:
 - >30% si paciente anciano, neurotoxicidad inducida por opioide (NIO) o patología cardiovascular, hepática o renal.
 - <20% si paciente con dolor intenso.
4. Establecer dosis de mantenimiento según vida media del fármaco.
5. Prescribir dosis de rescate.
6. Valorar regularmente efectos secundarios y eficacia analgésica.

En cualquier caso, se debe tener en cuenta que **la rotación de opioides no es un mero cálculo matemático**, sino que **forma parte de una evaluación rigurosa del paciente respecto al tipo de dolor, a los efectos adversos existentes, comorbilidades y tratamientos concomitantes**.

Hay que considerar el motivo de cambio del opioide y las características del opioide previo y el elegido para la rotación.

Y, sobre todo, la rotación exige una monitorización estrecha del paciente, valorando tanto la eficacia analgésica como la presencia de efectos secundarios⁴⁴.

“La rotación exige una monitorización estrecha del paciente, valorando tanto la eficacia analgésica como la presencia de efectos secundarios”

CONTROVERSIAS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

Los debates respecto a la aplicación de la Escalera analgésica derivan de las observaciones que parecen mostrar ausencia de un efecto aditivo analgésico con la asociación de AINE a los opioides, las dudas de la mayor eficacia de los opioides de segundo escalón sobre los AINE y los adecuados resultados que se obtienen con el uso temprano de dosis bajas de morfina en pacientes no tratados con fármacos del segundo escalón analgésico.

La propuesta sería la utilización de dos escalones analgésicos, los AINE para el dolor leve y los opioides mayores para el dolor que no responde a los AINE.

Algunos trabajos parecen demostrar claramente que no hay diferencia en resultados terapéuticos y toxicidad entre utilizar los tres escalones analgésicos y pasar directamente desde el primer al tercer escalón⁴⁷. Aunque parece posible prescindir del segundo escalón y pasar directamente al tercer escalón sin aumentar los efectos secundarios, probablemente la lectura más prudente de estas experiencias clínicas es la de no demorarse en el paso al tercer escalón^{12,30} (Grado de Recomendación C).

“El sencillo esquema de la Escalera analgésica de la OMS sigue vigente en la actualidad a pesar de las controversias surgidas sobre la posibilidad de saltarse el segundo escalón y sobre la combinación de analgésicos de primer y tercer escalón”

Respecto a las combinaciones de fármacos entre escalones, parece claro que la asociación de paracetamol y, sobre todo, AINE a opioides potentes puede potenciar su efecto en algunos pacientes pero también, especialmente en el caso de los AINE, aumentar los efectos secundarios^{19,20,30,48}. Por tanto, la decisión final sobre añadir los fármacos de primer escalón a opioides potentes va a depender de las características clínicas del paciente.

Dada la ausencia de efecto analgésico sumatorio en un gran porcentaje de pacientes, resulta muy importante valorar específicamente su efecto y retirar el fármaco si los resultados no son significativos.

Se ha postulado, igualmente, que las asociaciones entre opioides podrían reducir los efectos secundarios de estos fármacos al ser necesarias menores dosis para alcanzar el efecto analgésico requerido⁴⁹. Sin embargo, debemos considerar estos estudios como preliminares ya que, de momento, ensayos clínicos aleatorios no han confirmado esta hipótesis⁵⁰.

Take-home messages

- » La utilidad del paracetamol, los AINE y el metamizol como primer escalón del tratamiento del dolor oncológico está bien establecida.
- » Las asociaciones de AINE para mejorar el control del dolor oncológico no están justificadas.
- » Los opioides son la piedra angular en el tratamiento del dolor oncológico.
- » Un manejo clínico adecuado de los opioides debe basarse en un buen conocimiento de sus mecanismos de acción y de sus efectos secundarios.
- » No existe un opioide de primera elección. La disponibilidad de diferentes fármacos opioides con distintas características nos permite adaptarnos a las circunstancias clínicas de cada paciente.
- » En los pacientes en los que no se haya conseguido un buen control del dolor o los efectos secundarios desaconsejen seguir con la utilización de un determinado fármaco, estaría indicado intentar un cambio a otro opioide.
- » Todo paciente en tratamiento con opioides debe ser evaluado frecuentemente para ajustar tratamiento a sus necesidades y evitar efectos secundarios.
- » La rotación de opioides es la práctica clínica de sustitución de un opioide de tercer escalón por otro cuando no se consigue un equilibrio satisfactorio entre el alivio del dolor y los efectos adversos a pesar de una titulación apropiada del primer opioide.
- » Las tablas equianalgésicas relacionan los diferentes opioides en función de su potencia analgésica. Las dosis recomendadas solo son orientativas.
- » La rotación exige una monitorización estrecha del paciente, valorando tanto la eficacia analgésica como la presencia de efectos secundarios.
- » El sencillo esquema de la Escalera analgésica de la OMS sigue vigente en la actualidad a pesar de las controversias surgidas sobre la posibilidad de saltarse el segundo escalón y sobre la combinación de analgésicos de primer y tercer escalón.

Bibliografía

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
2. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-6.
3. Walker VA, Hospin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manag* 1988; 3:145-9.
4. Schug SA, Zech D, Dörr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manag* 1990; 5: 27-32.
5. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehman KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. A 10 year prospective study. *Pain* 1995; 63:65-76.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in adults with cancer. A national clinical guide-line. Edinburgh: SIGN; 2008. Report No.: 106. Disponible en: <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/106/index.html>.
7. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011;377:2236-47.
8. De Wit R, van Dam F, Zandbelt L et al. A Pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. *Pain* 1997;73:55-69.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2016. Available from: <http://oral-cancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/pain.pdf>
10. Cruz Hernandez JJ, Alamo C, de Castro J, Contreras J, Galvez R, Garcia Mata J, Jara C, Lombart A, Lopez Muñoz F, Perez C, Sanchez Rovira P. En: Monografía Aula de dolor paciente oncológico. Aspectos prácticos del tratamiento con opioides ; pg: 188-204. Ed Graficas Enar. ISBN: 978-84-695-4897-4.
11. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol* 2012; 14:499-504.
12. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl7, vii139-54.
13. Wickelgren I. Pain research. Enzyme might relieve research headache. *Science* 2002; 297:1976.
14. Schwab JM, Schluesener HJ, Laufer S. COX-3, just another COX or the solitary elusive target of paracetamol?. *Lancet* 2003; 36:981-2.
15. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997; 70:193-201.
16. Fera M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: J Flórez. Farmacología Humana. 5ªed. Edc Elsevier-Masson SA Barcelona 2008; 421-456.
17. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-38.
18. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of Congestive Heart Failure. *Arch Intern Med* 2000; 160:777-784.

19. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22:1975-92.
20. Mercadante S, Giarratano A. The long and winding road of non steroidal antinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 87:140-5.
21. Kiguchi N, Ding H, Ko MC. Central N/OFQ-NOP Receptor System in Pain Modulation. *Adv Pharmacol* 2016; 75:217-43.
22. Pasternak GW. Opiate pharmacology and relief of pain. *J Clin Oncol* 2014; 32:1655-61.
23. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol* 2014; 32:1662-70.
24. De Conno F, Ripamonti C, Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'Are we killing off morphine?' *Palliat Med* 2005; 19:179-184.
25. López-Saca JM, Guzmán JL, Centeno C. A systematic review of the influence of opioids on advanced cancer patient survival. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7:424-30.
26. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain. Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* 2016; 374:1253-63.
27. von Gunten CF. The Pendulum Swings for Opioid Prescribing. *J Palliat Med* 2016; 19:348.
28. Frieden TR, Houry D. Reducing the Risks of Relief. The CDC Opioid-Prescribing Guideline. *N Engl J Med* 2016; 374:1501-4.
29. Cherny N, Ripamondi C, Pereira J, Davis C, Fallan M, McQuay M *et al*. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19:2542-54.
30. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, *et al*. 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; 13:e58-68
31. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, *et al*. European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22:796-807.
32. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:837-43.
33. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers P, Uhl R, *et al*. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):531-43.
34. Muray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 2005; 29(5 Suppl):S57-66.
35. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, *et al*. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2805-2815.

36. Corli O, Roberto A. Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: a review article. *Minerva Anestesiol* 2014;80:1123-1134.
37. Nave R, Schmitt H, Popper L. Faster absorption and higher systemic bioavailability of intranasal fentanyl spray compared to oral transmucosal fentanyl citrate in healthy subjects. *Drug Deliv* 2013;20:216-223.
38. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10):CD010270.
39. Schmidt-Hansen M, Taubert M, Bromham N, Hilgart JS, Arnold S. The effectiveness of buprenorphine for treating cancer pain: an abridged Cochrane review. *BMJ Support Palliat Care* 2016; 6:292-306.
40. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C *et al.* Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22:185-192.
41. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, Llorens-Torromé S, González-Barboteo J. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. *Oncologist* 2016; 21:981-7.
42. Kress HG, Koch ED, Kosturski H *et al.* Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014; 17:329-43.
43. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9):CD011460.
44. Gonzalez-Barboteo J, Trellis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. *Med Clin* 2010; 135:617-622.
45. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:409-17.
46. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med.* 2011; 25:504-15.
47. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, *et al.* A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13:888-94.
48. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012; 26:305-12.
49. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer* 2004; 12:762-6.
50. Dudgeon DJ, Bruera E, Gagnon B, Watanabe SM, Allan SJ, Warr DG *et al.* A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating dextromethorphan plus slow-release morphine for chronic cancer pain relief in terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33:365-71.



5.3.

COANALGÉSICOS Y COADYUVANTES. TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO Y ASOCIACIONES

INTRODUCCIÓN

Como ya se comentó, en esta sección se analizan detenidamente los analgésicos coadyuvantes o coanalgésicos utilizados en el dolor neuropático (DN).

La clave para el manejo del DN en el paciente oncológico es determinar la etiología del mismo. De este modo, el DN puede estar relacionado con ¹⁻³:

- el tumor,
- con el tratamiento (particularmente postquirúrgico o postquimioterapia),
- con enfermedades comórbidas, como la neuropatía diabética.

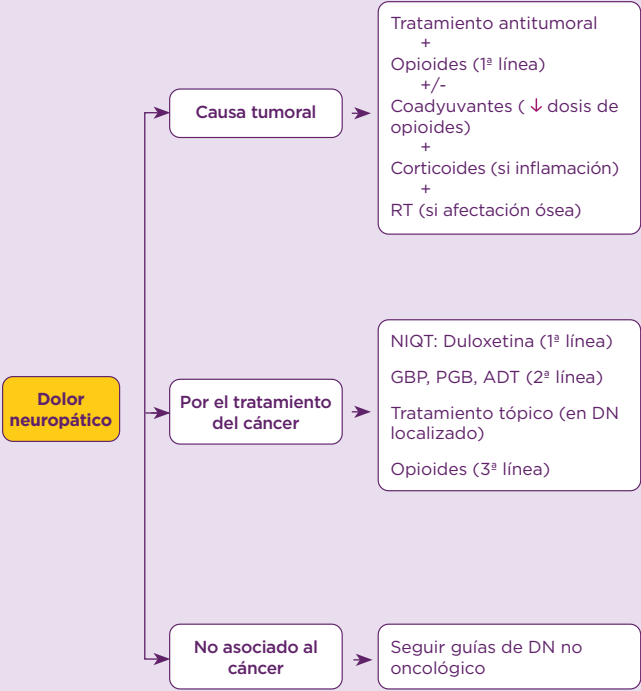
En realidad, existen pocas evidencias en el tratamiento del DN oncológico, a pesar de los grados de evidencia publicados en diferentes guías clínicas. Muchos de estos niveles de evidencia realmente no están establecidos para el DN oncológico, sino para dolor no oncológico. Si revisamos estas guías, podemos encontrar algunas diferencias pero, en general, podemos decir que la evidencia para el tratamiento de DN con opioides es B; para el tratamiento con antidepresivos y anticonvulsivantes sería B (excepto para la duloxetina en NIQT, que es A).

Del mismo modo, la recomendación establecida para la radioterapia para DN por metástasis óseas, es una B¹⁻³.

COANALGÉSICOS Y COADYUVANTES SEGÚN LA ETIOLOGÍA DEL DN

El DN debe ser ajustado de acuerdo a la causa que lo provoca (Figura 1):

Figura 1. DN: Algoritmo de tratamiento según la causa.



DN: Dolor neuropático; **RT:** Radioterapia; **NIQT:** Neuropatía periférica inducida por quimioterapia; **GBP:** Gabapentina; **PGB:** Pregabalina; **ADT:** Antidepresivos tricíclicos.

DN secundario a crecimiento tumoral

La fisiopatología en este caso suele ser mixta y lo ideal es enfocar el tratamiento hacia la disminución del tumor (desde la quimioterapia hasta la radioterapia en una radiculopatía producida por una compresión tumoral en una metástasis ósea vertebral). Independientemente del tratamiento oncológico propiamente dicho, desde el punto de vista analgésico en estos pacientes debe hacerse una terapia multimodal, incluyendo como base los **opioides**, pero sin olvidar que es un dolor mixto y que muchos pueden beneficiarse de **corticoides** o **antiinflamatorios** si existe un componente inflamatorio y de fármacos coadyuvantes, que pueden disminuir el consumo de opioides¹⁻³. En estos pacientes la asociación de opioides junto a fármacos como **antidepresivos** o **anticonvulsivantes** para disminuir la dosis de opioides y mejorar la eficacia, es muy discutida al no haber datos suficientes y los resultados ser contradictorios. Por ello, se recomienda individualizar los tratamientos. Como recomendación práctica es importante que, cuando se asocia un antidepresivo o un anticonvulsivante, se debe iniciar tratamiento a dosis bajas y hacer una vigilancia de los efectos adversos, que pueden verse aumentados en el caso de polifarmacia^{1,4-6}.

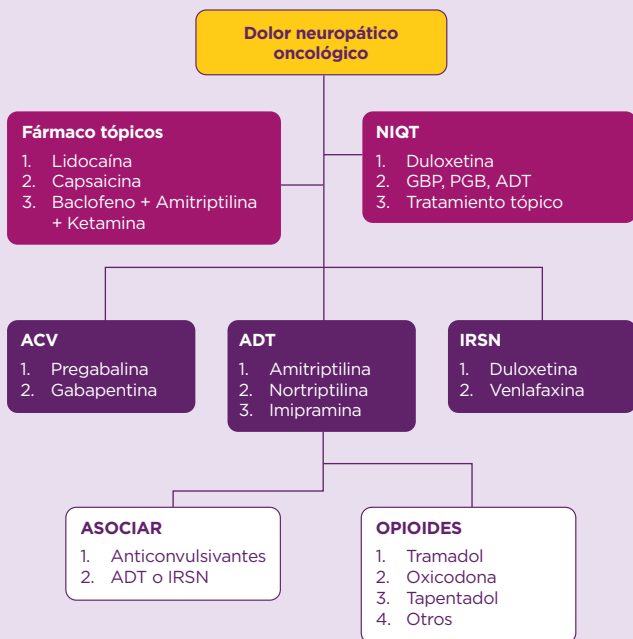
“Los opioides son de primera elección en el DN producido por crecimiento tumoral. Asociar ADT o anticonvulsivantes a los opioides ayuda a disminuir la dosis de estos”

DN secundario al tratamiento del cáncer

Es el producido después de la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia (**Figura 2**).

Como principio general, el tratamiento del DN producido por el tratamiento (quimioterapia, cirugía y/o radioterapia) debe abordarse con un esquema inicial de fármacos coadyuvantes, siendo de primera elección los **antidepresivos tricíclicos** (ADT) o duales y los **anticonvulsivantes** (**Tablas 1 y 2**).

Figura 2. Algoritmo de tratamiento DN producido por el tratamiento o asociado al mismo.



DN: Dolor neuropático; **NIQT:** Neuropatía periférica inducida por quimioterapia; **GBP:** Gabapentina; **PGB:** Pregabalina; **ADT:** Antidepresivos tricíclicos; **IRSN:** Inhibidores recaptación serotonina; **ACV:** Anticonvulsivantes.

De segunda línea se pueden utilizar los opioides⁷. Aunque la evidencia es escasa, los tratamientos tópicos como capsaicina 179 mg están frecuentemente indicados debido a la ausencia de efectos adversos e interacciones (**Tabla 3**)⁸.

Tabla 1. Fármacos antidepressivos en DN: Aspectos prácticos⁷.

Fármaco analgésico	Mecanismo de acción	Dosis según ficha técnica	Principales efectos secundarios	Precauciones
Antidepressivos tricíclicos				
Amitriptilina	Inhibición no selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina.	Adultos: dosis inicial de 25-50 mg administrada en una sola toma al acostarse. La dosis puede aumentarse progresivamente a medida que los posibles efectos secundarios son tolerados y/o hasta que la sintomatología remita. Pueden ser necesarias entre 2-4 semanas para alcanzar la respuesta clínica adecuada. La dosis máxima es de 150 mg. La dosis habitual, 25-75 mg/d. Algunos autores recomiendan 10-25 mg al acostarse e ir subiendo 10-25 mg cada 3-7 días.	Bloqueo de la conducción cardíaca, sedación, confusión, síntomas anticolinérgicos (boca seca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa), hipotensión ortostática, ganancia de peso.	Contraindicado en infarto de miocardio reciente y trastornos de la conducción cardíaca. Realizar electrocardiograma previo en >40 años.
Nortriptilina	Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina.	No indicado en ficha técnica para dolor neuropático. Algunos autores recomiendan 10-25 mg al acostarse e ir subiendo 10-25 mg cada 3-7 días. La dosis máxima es de 150 mg.	Similares a amitriptilina.	Similares a amitriptilina.
Otros antidepressivos				
Duloxetina	Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina.	La dosis inicial y la dosis de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas. La dosis máxima recomendada es de 120 mg al día en dos dosis.	Náuseas, pérdida de apetito, estreñimiento, sedación, boca seca, hiperhidrosis, ansiedad.	Monitorizar tensión arterial especialmente en pacientes hipertensos o con patologías cardíacas y principalmente durante el primer mes de tratamiento. En los fumadores los niveles plasmáticos pueden disminuir hasta casi el 50% respecto a los no fumadores.

Adaptado de Gálvez Mateos R. *et al.* 2016.

Tabla 2. DN: Fármacos anticonvulsivantes⁷.

Fármaco analgésico	Mecanismo de acción	Dosis según ficha técnica	Principales efectos secundarios	Precauciones
Anticonvulsivantes				
Gabapentina	Modulación de la subunidad alfa 2-delta de los canales de calcio.	En > 12 años se recomienda esta pauta: Día 1: 300 mg una vez al día. Día 4: 300 mg dos veces al día. Día 6: 300 mg tres veces al día. La dosis puede ir incrementándose en 300 mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/día en tres dosis. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta.	Sedación, mareo, ganancia de peso, edema, visión borrosa.	Monitorear peso, especialmente en diabéticos.
Pregabalina	Modulación de la subunidad alfa 2-delta de los canales de calcio.	Se aconseja 75 mg en la noche de 3-7 días y después 75/12 h. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.	Sedación, mareo, ganancia de peso, edema, visión borrosa.	Monitorear peso, especialmente en diabéticos.

Adaptado de Gálvez Mateos R. *et al.* 2016.

Tabla 3. DN: Fármacos tópicos⁷.

Fármaco analgésico	Mecanismo de acción	Dosis según ficha técnica	Principales efectos secundarios	Precauciones
Tratamientos tópicos				
Crema de capsaicina al 0,075%	Activación de los canales TRVP1¹/^{**} * <i>Canales de potencial transitorio de receptor.</i> ** <i>Conocido en un primer momento como receptor vainilloride.</i>	1 aplicación cada 6-8 horas.	Sensación de quemazón o escozor cutáneo en la zona de aplicación. Eritema irritativo.	No aplicarlo sobre piel irritada o heridas. El producto es altamente irritable. Evitar el contacto con los ojos y mucosas.
Parche de capsaicina 179mg		Aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches) sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies y 60 minutos en otras localizaciones. El tratamiento se podrá repetir cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece. En algunos pacientes una repetición del tratamiento puede ser considerada en menos de 90 días tras una cuidadosa evaluación del médico. Debe respetarse un intervalo mínimo de 60 días entre los tratamientos. Se recomienda un tratamiento suficientemente prolongado y reevaluar la eficacia caso por caso después de 3 tratamientos.	Quemazón, dolor, eritema y prurito locales y transitorios en la zona de aplicación.	Se puede administrar un anestésico tópico en la zona de tratamiento o un analgésico oral antes de su aplicación para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. Utilizar guantes de nitrilo para su manipulación, no de látex. Considerar además el uso de mascarilla y gafas de protección.

Adaptado de Gálvez Mateos R. et al. 2016.

En el caso de la NIQT, el tratamiento de primera elección es la **duloxetina**, a dosis de 60 mg en la mañana. Se sabe que responden mejor aquellos pacientes con síntomas ansioso-depresivos asociados a la patología. De segunda elección serían la **gabapentina** a dosis de 900-3600 mg/día y la pregabalina a dosis de 150-600 mg/día⁹.

Otros fármacos indicados en este supuesto son los ADT especialmente la **amitriptilina** a dosis nocturnas de 25 a 50 mg o la **nortriptilina** a las mismas dosis, que a pesar de tener menos evidencia tiene la ventaja de tener menor toxicidad cardíaca. **Venlaxafina**, que figura en numerosas guías de DN no oncológico, no tiene evidencia suficiente que soporte su utilización¹⁰.

También existen algunas evidencias con formulaciones magistrales para uso tópico en el tratamiento del DN localizado debido al tratamiento con **amitriptilina** y **ketamina** (Ver Capítulo 4.3. Dolor Neuropático).

Respecto al uso de opioides, ocupan una tercera línea de tratamiento en estos pacientes^{11,12} (**Figura 2**).

Hay que tener en cuenta que en el caso del dolor producido por el tratamiento después de la cirugía, o de la misma asociada a radioterapia (como las disecciones radicales de cuello) frecuentemente tienen además de un componente neuropático un componente somático, que habrá que explorar y tratar adecuadamente.

“Los fármacos coadyuvantes son de primera elección en el tratamiento del DN producido por el tratamiento del cáncer”

DN en pacientes con comorbilidades y politratados

Muchos de los pacientes que padecen DN y cáncer tienen comorbilidades y polifarmacia. En este sentido, todas las decisiones de tratamiento tienen que ser hechas cuidadosamente y revisadas apropiadamente. Pueden ser aplicables las directrices estándar para el uso de anticonvulsi-

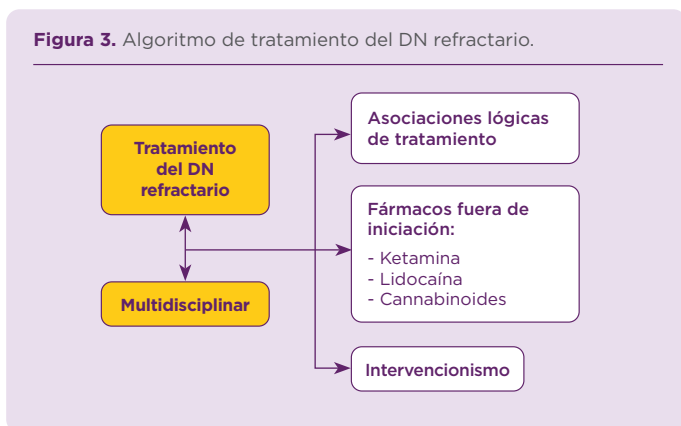
vantes (p. ej., pregabalina y gabapentina), antidepresivos (p. ej., duloxetina y ADT) y tratamientos tópicos (p. ej. capsaicina y lidocaína), pero no hay ensayos clínicos de buena calidad en DN relacionado con el cáncer.

La elección está dictada no solo por la edad, las interacciones medicamentosas y las comorbilidades, sino también por la coexistencia de muchos síntomas en pacientes con cáncer. El tratamiento de más de un síntoma con un agente neuropático particular del dolor puede evitar la polifarmacia^{1,2}. El tratamiento combinado en DN oncológico carece de estudios que lo avalen¹³. Sin embargo, en pacientes refractarios se debe valorar la polifarmacia buscando siempre dianas terapéuticas complementarias y evitando los efectos secundarios sinérgicos, especialmente los centrales¹⁴⁻¹⁶.

DN REFRACTARIO

El DN es habitualmente de los más refractarios al tratamiento, a pesar de la terapia combinada. Es importante, por ello, el abordaje multidisciplinar, la inclusión de terapias no farmacológicas y la utilización de fármacos/tratamientos no convencionales en el manejo analgésico (**Figura 3**).

Figura 3. Algoritmo de tratamiento del DN refractario.



“La multidisciplinaridad es obligatoria en el DN refractario”

En este sentido cabe destacar los siguientes fármacos/intervenciones:

Ketamina

Es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato que, a dosis bajas, tiene propiedades analgésicas eficaces. En el dolor de cáncer, la ketamina suele ser prescrita como adyuvante a la terapia con opioides cuando el dolor se vuelve resistente a los opioides o cuando los síntomas del dolor neuropático dominan el cuadro clínico. Carece de evidencia y los estudios que existen publicados son de mal diseño metodológico^{17,18}.

A pesar de ello, se utiliza en DN refractario siempre asociado a una benzodiacepina a dosis bajas y se puede administrar por vía oral (fórmula magistral) o por vía subcutánea o intravenosa.

Las dosis recomendadas de infusión de ketamina son de **0,05 a 0,5 mg/kg/h** (IV o SC).

Las dosis orales recomendadas de ketamina son de **0,2-0,5 mg/kg/dosis dos o tres veces al día**; la dosis habitual suele estar en 50 mg/dosis tres veces al día. La conversión de dosis de vía IV o SC a VO es 1:1. Recomendamos comenzar con dosis más bajas, especialmente si es pautada por profesionales no habituados. La dosis de inicio son de 0,02 mg/kg/h.

Por otro lado, se puede iniciar con la dosis nocturna para evitar los efectos secundarios durante 2-3 días y posteriormente ir subiendo dosis cada 8 horas.

Sus principales efectos secundarios son náuseas, vómitos, somnolencia, mareo y síntomas psicomiméticos (alucinaciones, despersonalización, desrealización) que evitamos con la benzodiacepina^{19,20}. Las dosis elevadas por encima de 500 mg están contraindicadas y la titulación lenta es recomendable para evitar efectos adversos¹⁸. Existe también alguna publicación de su utilización asociada a lidocaína IV, además de la utilización por vía tópica que se ha referido en la NIQT²¹.

Cannabinoides

En dolor oncológico existen algunos estudios en pacientes con neuropatía por quimioterapia, y también en dolor refractario oncológico, con resultados positivos pero son de pequeño ta-

maño muestral y con metodología no adecuada, careciendo por ello de evidencia y utilizándose de forma compasiva.

Se contemplan como tercera línea de tratamiento en DN en Canadá. En España, está comercializado el **nabiximol**, un aerosol que contiene una combinación 1: 1 de tetrahidrocannabinol (THC), el principal componente psicoactivo de la planta de cannabis y cannabidol. Está aprobado para el tratamiento del DN en esclerosis múltiple.

Los principales efectos adversos son somnolencia, mareo y sequedad de boca, existiendo una preocupación creciente por sus efectos psicoactivos y su potencial de adicción y abuso, especialmente en uso crónico. Otros efectos adversos potenciales de los cannabinoides son: el deterioro agudo de la memoria, la coordinación y posibles efectos crónicos, como el deterioro cognitivo y bronquitis crónica²²⁻²⁴.

Se recomienda su utilización por la noche e ir aumentando progresivamente las inhalaciones al día.

Lidocaína intravenosa

Es un anestésico local utilizado tópicamente. Se ha utilizado como analgésico adjunto en DN causado por el cáncer o su tratamiento por vía sistémica, al igual que otros fármacos antiarrítmicos tales como flecainida y mexiletina². Existen evidencias en el control del dolor postoperatorio o del cáncer. Estudios preclínicos y los hallazgos clínicos han indicado una eficacia analgésica de la lidocaína en el DN²⁵. Así, una revisión Cochrane concluyó que la evidencia actual respalda la seguridad y eficacia de la lidocaína parenteral y sus análogos orales en el control del DN²⁶.

El mecanismo por el que la lidocaína IV puede ser útil en dolor neuropático y oncológico refractario es múltiple²⁷:

- Bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes; a dosis altas bloquea los de K⁺ ATP sensibles y las corrientes de calcio (disminuyendo la hiperexcitabilidad).
- Inhibición del NMDA y la glicina (disminuyendo la hiperalgesia y el fenómeno de sensibilización).
- En infusión aguda, en el perioperatorio, disminuye IL-6, IL-8 e IL-1.

Sin embargo, no hay evidencias del uso en pacientes con cáncer.

Las dosis publicadas son de 5 mg/kg a pasar en 30 min a 1 h. Sin embargo, en nuestra experiencia (con más de 500 pacientes/año tratados en nuestra Unidad) es muy eficaz en el tratamiento del dolor neuropático (NIQT, tumores de cabeza y cuello con dolor neuropático por infiltración o postcirugía, etc.) en infusión IV lenta a dosis de 1,5-2 mg/kg a pasar en 1-2 h durante 10 días, manteniendo el efecto analgésico obtenidos durante meses. La seguridad a dosis de 1,5-2 mg/kg es muy alta encontrándose rara vez mareo y somnolencia (Pérez *et al.* Datos no publicados) y pudiéndose administrar en el Hospital de Día sin ninguna monitorización específica.

A dosis de 5-3 mg/kg y especialmente en infusiones rápidas puede producir más efectos adversos entre otros: mareo (30%), parestesias periorales (15%), náuseas y e hipotensión (raras)^{27,28}. Existe también algún reporte de uso por vía SC con eficacia a dosis de 0,67 mg/kg/h en una media de 5 días como coadyuvante en pacientes refractarios a opioides²⁹. Además existen líneas de investigación recientes que valoran su papel protector en la diseminación metastásica, especialmente preoperatoria o intraoperatoriamente^{30,31}.

Intervencionismo

Un 20% de los pacientes con dolor oncológico a pesar de un correcto tratamiento tienen un dolor refractario que puede beneficiarse de diferentes técnicas intervencionistas (Ver Capítulo 5.4. Tratamiento intervencionista).

Take-home messages

- » El tratamiento del DN depende de la etiología del mismo.
- » Los opioides son de primera elección en el DN producido por crecimiento tumoral.
- » Asociar ADT o anticonvulsivantes a los opioides ayuda a disminuir la dosis de estos.
- » Los fármacos coadyuvantes son de primera elección en el tratamiento del DN producido por el tratamiento del cáncer.
- » La multidisciplinaridad es obligatoria en el DN refractario.

Bibliografía

1. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega J. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice Clin Transl Oncol 2012;14:499-504.
2. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth 2013;111: 105-11.
3. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012;23:139-54.
4. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, Craigs C, Wright JM, Bennett MI. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. Palliat Med 2017 Jun 1:269216317711826. doi: 10.1177/0269216317711826.
5. Guan J, Tanaka S, Kawakami K. Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin J Pain 2016;32:719-25.
6. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. Pall Med 2010;25:553-59.
7. Gálvez Mateos R, Rivera Canudas V, Pérez Hernández C, *et al.* Guía práctica de práctica clínica sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático periférico en atención primaria. Editorial: mster Line, 2016.
8. Derry S, Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD007393.
9. Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, Nimour M. Pregabalin for the Management of Neuropathic Pain in Adults with Cancer: A Systematic Review of the Literature. Pain Med 2013;14:1681-1688.
10. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015;8:CD011091.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, *et al.* Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85:S3-14.
12. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 2010;150:573-81.
13. Vorobeychik Y, Gordin V, Mao J, Chen L. Combination therapy for neuropathic pain: a review of current evidence. CNS Drugs 2011;25:1023-34.
14. Guan J, Tanaka S, Kawakami K. Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin J Pain 2016;32:719-25.
15. Eisenberg E, Suzan E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep 2014;18:463.
16. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012 Jul 11;7:CD008943.
17. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence? Curr Opin Support Palliat Care 2017;11:88-92.
18. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjunct to opioids for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD003351.

19. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013;14:1505-17.
20. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:1098-105.
21. Kajiume T, Sera Y, Nakanuno R, Ogura T, *et al.* Continuous intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvant analgesics in a 5-year-old patient with neuropathic cancer pain. *J Palliat Med* 2012;15:719-22.
22. Lobos Urbina D, Peña Durán J. Are cannabinoids effective for treatment of pain in patients with active cancer? *Medwave* 2016;16:6539.
23. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med* 2016;48:128-141.
24. Afsharimani B, Kindl K, Good P, Hardy J. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? *Support Care Cancer* 2015;23:1473-81.
25. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;101:1738-49.
26. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003345.
27. Van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, *et al.* The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain* 2016;20:655-74.
28. Peixoto RD, Hawley P. Intravenous lidocaine for cancer pain without electrocardiographic monitoring: a retrospective review. *J Palliat Med* 2015;18:373-77.
29. Seah DSE, Herschtal A, Tran H, Thakerar A, Fullerton S. Subcutaneous Lidocaine Infusion for Pain in Patients with Cancer. *Palliat Med* 2017;20:667-71.
30. Wang HL, Yan HD, Liu YY, *et al.* Intraoperative intravenous lidocaine exerts a protective effect on cell-mediated immunity in patients undergoing radical hysterectomy. *Mol Med Rep* 2015;12:7039-44.
31. Bundscherer AC, Malsy M, Bitzinger D, Wiese CH, Gruber MA, Graf BM. Effects of Lidocaine on HT-29 and SW480 Colon Cancer Cells In Vitro. *Anticancer Res* 2017;37:1941-45.

5.4. | TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA

INTRODUCCIÓN

A pesar del creciente interés e iniciativas para el manejo adecuado del dolor oncológico, este permanece sin control en cerca del 50% de los pacientes. Así, hasta un 20% de los pacientes oncológicos presentan dolor severo a pesar de un correcto abordaje de la escalera analgésica. Dicho subgrupo de pacientes que no consiguen un alivio adecuado del dolor (por falta de eficacia de los analgésicos y/o por efectos secundarios intolerables), son los que se benefician potencialmente de un abordaje intervencionista del mismo¹⁻³.

“Incluso con tratamientos correctos, hay pacientes en los que no es controlable el dolor (dolor intratable). En estas situaciones es cuando debemos tener presente, las técnicas invasivas o técnicas del cuarto escalón”

INDICACIONES

Los **tipos de dolor** más resistentes al tratamiento convencional incluyen **dolor neuropático** (p. ej., dolor en las piernas relacionadas con la invasión tumoral del plexo lumbosacro), **dolor de las metástasis óseas** y el de algunos **tumores abdominales** (principalmente, retroperitoneales como el de páncreas).

Aunque las técnicas intervencionistas para el tratamiento del dolor oncológico pueden ser utilizadas en cualquier momento de la enfermedad, frecuentemente son más indicadas en estadios precoces (hasta inicio de efecto del tratamiento oncológico) y fundamentalmente en las fases finales.

La **Tabla 1** recoge las indicaciones y contraindicaciones de las técnicas intervencionistas. Se debe evitar un abordaje simplista y pensar que un tratamiento farmacológico único o una terapia intervencionista aislada pueden solucionar el problema. Por ello, las técnicas intervencionistas para el tratamiento del dolor oncológico deben ser consideradas como un componente más dentro de un enfoque multimodal para el alivio del dolor⁴⁻⁸.

Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones de las técnicas intervencionistas.

Indicaciones
• Dolor no controlado ni controlable • Dolor oncológico difícil • Efectos adversos severos por fármacos analgésicos • Fallo de tratamientos conservadores • Imposibilidad de la vía oral
Contraindicaciones
• Estado físico, que permita la realización de la técnica • Ausencia de coagulopatía o estado séptico severo • En algunas técnicas, no infiltración tumoral del saco tecal

BARRERAS AL TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA

Causas de su infrautilización

Existen diversas causas para su infrautilización entre las que figuran:

- **Falta de rentabilidad:** creencia de que las técnicas intervencionistas son muy caras y no son “rentables”. Sin embargo, si en este marco estas técnicas se comparan con el uso a largo plazo de fármacos sistémicos (analgésicos y coadyuvantes), técnicas intervencionistas revelan unos costes muy favorables.
- **Falta de duración de efecto:** la noción de que la analgesia derivada de técnicas intervencionistas no es lo suficientemente duradera para justificar el costo. Esto es un error, dado que la analgesia, dependiendo del intervencionismo empleado, puede ser indefinida (p. ej., la infusión intraespinal) o durar un mínimo de meses como con los bloqueos neurolíticos (como la fenolisis del plexo celiaco).

- **Falta de especialistas para realizar el intervencionismo:** la disponibilidad de especialistas del dolor cualificados que realicen intervencionismo en el ámbito de la atención oncológica es limitada y, por lo tanto, es una barrera pragmática de uso y de integración de estas técnicas en el tratamiento de estos pacientes. A pesar de ello, si no se dispone de Unidades de Dolor con intervencionismo complejo, en todas las Comunidades/provincias existen centros con capacidad para el manejo de estos pacientes (especialmente neurolisis)^{9,10}.

TIPOS DE INTERVENCIONISMO

Las técnicas intervencionistas se pueden dividir en dos grandes grupos (**Tabla 2**):

- **Intervencionismo quirúrgico:** a menudo realizado por neurocirujanos e incluye un grupo diverso de procedimientos, como cingulotomía, talamotomía, hipotalamotomía, cordotomía, rizotomía dorsal, infusión de opioides intraventriculares, y la estimulación cerebral profunda. En la actualidad, es raro que precisemos de estas técnicas, más agresivas, ya que con las mínimamente intervencionistas es frecuente tener resultados óptimos^{6,11}.
- **Intervencionismo anestésico:** se basa en procedimientos mínimamente intervencionistas para el dolor oncológico e incluyen una amplia variedad de técnicas, como los bloqueos nerviosos, la analgesia espinal y bloqueos simpáticos¹².

Tabla 2. Tipos de técnicas intervencionistas más frecuentemente empleadas.

Bloqueos neurolíticos	Ganglio estrellado Simpático torácico Nervios espláncnicos/Plexo celiaco Ganglio hipogástrico Ganglio impar Nervios intercostales Neurolisis subaracnoidea
Analgesia intraaxial	Epidural Intratecal
Bloqueos plexos/nervios	Plexo braquial Plexo lumbar
Otras técnicas	Bloqueo plano transversal del abdomen (TAP) Estimulación médula espinal (EME)

Uno de los factores que más van a influir en la elección de la técnica intervencionista es la esperanza de vida del paciente. Algunas técnicas pueden proporcionar analgesia desde varios días a varias semanas. Otros, como los bloqueos neurolíticos, pueden proporcionar analgesia durante varios meses, mientras que algunos como los dispositivos implantables de liberación de fármacos intratecales, pueden proporcionar alivio del dolor durante varios años.

Las técnicas de analgesia regional, como los opioides neuroaxiales y la administración de anestésicos locales, generalmente, se consideran en primer lugar porque no ponen en peligro la integridad neurológica.

Los procedimientos ablativos o neurodestructivos, que tienen una estrecha relación riesgo-beneficio, deben aplazarse en el tiempo mientras que el alivio del dolor se logra con modalidades no ablativas.

Sin embargo, algunos procedimientos como el bloqueo del plexo celiaco en pacientes con cáncer pancreático pueden tener una relación/riesgo beneficio favorable que se garantiza con un tratamiento neurolítico precoz^{3,13,14}.

Es fundamental una buena comunicación con el resto de profesionales que llevan al paciente y, cara a la realización de la técnica, se requiere comunicación y coordinación con los oncólogos del paciente para seleccionar el momento más óptimo¹⁵.

Técnicas neuroaxiales

La infusión neuroaxial de fármacos para el control del dolor oncológico ha demostrado eficacia, tanto en el control del dolor, como en el ahorro de costes derivados del control del mismo. En la actualidad y en función de la población estudiada, estos métodos son adecuados para, aproximadamente, el 2% de los pacientes.

Las contraindicaciones para realizar una analgesia intraaxial son las mismas que para una analgesia regional. Se requiere siempre una cuidadosa valoración de los riesgos/beneficios y tener un plan de manejo de estos pacientes. En ocasiones existe fracaso en la analgesia intratecal en pacientes con cáncer, habitualmente esto es debido a la existencia de metástasis epidurales o intratecales (IT) o estenosis espinales^{6,16}. En la actualidad, la

evidencia es de B+ para la analgesia intraespinal (ha demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados, pero es necesario sopesar riesgo/beneficio) y de un 2C+ para la infusión epidural (no existen estudios clínicos controlados y sí series de casos). Ambas están recomendadas en todas las guías de dolor oncológico en pacientes refractarios^{7,17-19} (**Figuras 1 y 2**).

Figura 1. Dispositivos epidurales e intratecales.



DISPOSITIVO EPIDURAL O INTRATECAL

En pacientes con escasa supervivencia está indicado la colocación de un *port a cath* (A) colocado en el espacio epidural o intratecal y conectarlo a una bomba externa electrónica (B) o un elastómero (C).



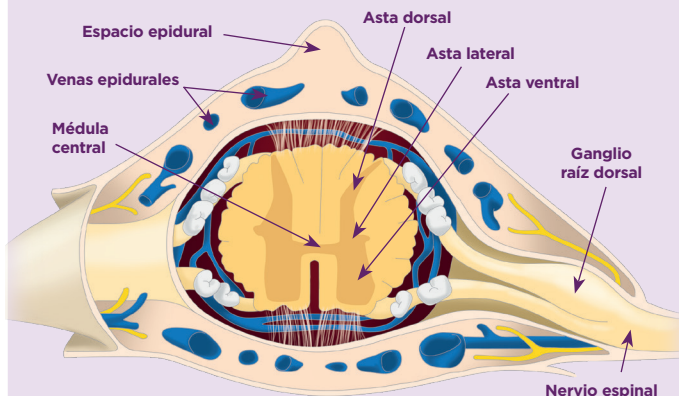
BOMBAS INTRATECALES

En pacientes con supervivencia mayor de 4 a 6 meses está indicada la implantación de una bomba programable electrónica.

Con respecto a los supervivientes de cáncer (es decir, cualquier persona que ha tenido un diagnóstico de cáncer, en particular, los que están más allá del diagnóstico agudo y la fase de tratamiento de la enfermedad), representan una población de pacientes única para la terapia de IT para el dolor crónico en la que hay poca o ninguna evidencia con respecto al tratamiento con terapia IT. Por lo tanto, el uso de esta terapia debe extrapolarse a partir de estudios de pacientes con dolor crónico no oncológico.

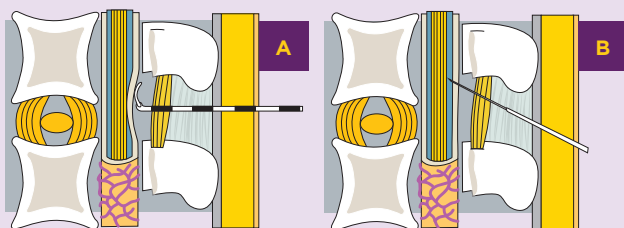
En los pacientes con enfermedad activa (lo más frecuente), la terapia IT debe ser individualizada, típicamente, se precisará una titulación más rápida y un uso más liberal de los tratamientos combinados¹⁵.

Figura 2. Dispositivos epidurales e intratecales.



LUGAR DE ACTUACIÓN DE LOS FÁRMACOS POR VÍA INTRAAXIAL

Los opioides, anestésicos locales, clonidina y baclofeno: por vía axial interactúan con el cuerno o asta dorsal de la médula espinal. Interactúan con los receptores pre y postsinápticos sobre las estructuras en el cuerno dorsal de la médula espinal.



DIFERENCIAS ENTRE LA VÍA EPIDURAL Y LA VÍA INTRATECAL

Diferencias entre la vía epidural previo a la duramadre (A) y la vía intratecal (B) traspasando la duramadre y en contacto íntimo con el líquido cefalorraquídeo.

Fármacos intratecales^{5,6}

Opioides

La morfina sigue siendo el tratamiento estándar y el único opioide aprobado con administración IT en dolor crónico. Su potencia por vía IT es 300 veces mayor que por vía oral (**Tabla 3**). Entre los potenciales efectos adversos de la morfina IT, se encuentran: fatiga, letargo y sudoración, náuseas, prurito, vómitos, retención urinaria, estreñimiento, edema, aumento de peso, pérdida del apetito, sequedad de boca, sacudidas mioclónicas/espasmos, dolores de cabeza, trastornos del sueño (insomnio) y trastornos sexuales (por ejemplo, pérdida de la libido) derivados de la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. A largo plazo, los efectos secundarios que más preocupan son: el edema, la hiperalgesia y los granulomas en la punta del catéter.

Tabla 3. Equivalencia dosis de morfina de oral a intratecal.

ORAL 300 mg	→	ENDOVENOSA 100 mg	→	EPIDURAL 10 mg	→	INTRATECAL 1 mg
		Intratecal		Epidural		
Dosis		Baja		Alta (10 veces superior)		
Farmacocinética		Predecible		Variable (perforación dural, fijación tejido adiposo peridural, absorción sistémica)		
Complicaciones		Posibilidad de infecciones severas y cefalea		Dislocación frecuente del catéter		
Inyecciones		-----		A veces dolorosa		
Limitaciones técnicas		Ninguna		Dosis/24 h elevada. Volumen elevado que impone el uso de bombas externas con escaso confort para el paciente		
Duración del sistema		Ilimitado		Limitado (frecuente obstrucción)		

Anestésicos locales

Los anestésicos locales IT ejercen su efecto mediante el bloqueo de los canales de sodio y la inhibición del potencial de acción en el tejido neuronal en el asta dorsal, por lo tanto, producen un efecto analgésico reversible. También tienen una acción en la parte IT de la raíz nerviosa.

La **bupivacaína IT** se utiliza generalmente en combinación con la morfina para proporcionar un mejor control del dolor para los pacientes que sufren de dolor neuropático. Necesita que su infusión esté realizada cerca de la metámera afectada (por ejemplo: si el paciente tiene una afectación torácica el catéter debe estar situado en esta región si vamos a utilizar anestésicos locales).

Agonistas alfa 2-adrenérgicos

La **clonidina** es un alfa-2 agonista de los receptores adrenérgicos que ha sido desde hace mucho tiempo usado para el tratamiento IT. Potencia el efecto de la morfina. Es importante vigilar la sedación, el mareo y la posible hipotensión arterial.

Ziconotida

La **Ziconotida** (antes SNX-111) es el equivalente sintético del ω -conopéptido, veneno del *Conus magnus*, un caracol marino. El compuesto es un bloqueador reversible altamente selectivo de los canales de calcio tipo N sensibles a voltaje y produce potentes efectos antinociceptivos mediante el bloqueo de la neurotransmisión en la neurona nociceptiva aferente primaria. No afecta a los canales de calcio periféricos de la unión neuromuscular. Está aprobado para uso a largo plazo por vía IT en el tratamiento del dolor neuropático. Es de difícil titulación y su principal efecto secundario, que condiciona su uso, es la posibilidad de producir trastornos psiquiátricos. En España, debido a sus efectos secundarios y a su precio, no es un fármaco de primera elección.

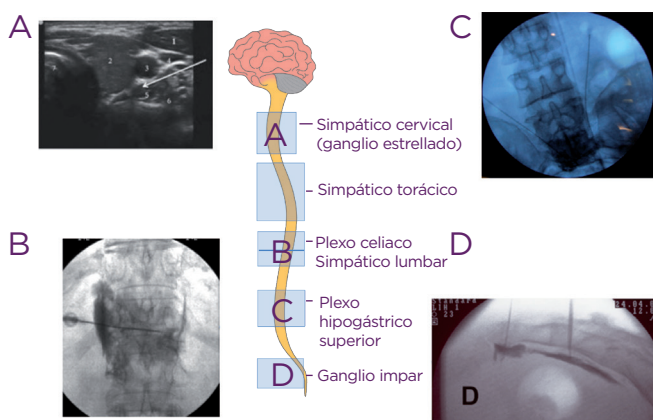
Bloqueos simpáticos, fenolisis^{8,17,20,21} (Figura 3)

Bloqueo o neurolisis del ganglio estrellado

Puede ser utilizado para el dolor en la cabeza o del brazo si existe un componente autónomo, pudiéndose realizar inyecciones únicas o repetidas.

Indicaciones para pacientes con cáncer incluyen dolor de miembro fantasma, dolor neuropático de la extremidad superior y el torso (generalmente de mama, torácica y cabeza/cuello), dolor postherpético, dolor postradiológico, postquirúrgico neuralgia facial atípica, dolor postmastectomía y sofocos^{3,6}.

Figura 3. Esquema de los bloqueos/fenolizaciones simpáticas más frecuentes.



Neurolisis del ganglio celiaco o plexo solar/esplácnico

El plexo celiaco, semilunar o solar proporciona la inervación de las vísceras abdominales supraumbilicales como el estómago, páncreas, riñones, hígado, glándulas suprarrenales, intestino grueso y delgado. Recibe fibras preganglionares procedentes de los nervios esplácnicos (mayor, menor y mínimo) que hacen sinapsis en los ganglios celiacos para dar lugar a las fibras postganglionares que inervan las vísceras abdominales.

El bloqueo neurolítico del plexo celiaco o de los nervios esplácnicos con alcohol o fenol, se lleva a cabo para el **manejo del dolor visceral intratable con el objetivo de la destrucción selectiva del plexo celiaco para bloquear las aferentes nociceptivas aliviando el dolor abdominal y el referido**. En principio, la indicación es pacientes con cáncer abdominal superior, si el alivio del dolor de la analgesia sistémica es inadecuado o se asocia con efectos secundarios no deseados. Aunque principalmente se ha utilizado en el tratamiento del **dolor de páncreas**, puede también ser utilizado para el dolor secundario a otras enfermedades malignas abdominales superiores. En el caso del cáncer de páncreas, se recomienda su uso precoz (es más fácil la difusión del alcohol que cuando están invadidos por tumor y los resultados son mantenidos a medio plazo).

Su nivel de evidencia es 2A+ para la fenolisis del ganglio celiaco y 2B+ para la fenolisis de los nervios esplácnicos. Por lo tanto, ambos tienen una recomendación positiva^{6,7,17,20-22}.

Neurolisis del plexo hipogástrico

El plexo hipogástrico superior es una estructura retroperitoneal que se extiende a ambos lados de la línea media a nivel L5/S1 en la proximidad de la bifurcación de los vasos ilíacos comunes. Recibe la inervación de toda la pelvis con excepción del tercio distal de las trompas de Falopio y los ovarios.

La neurolisis del plexo hipogástrico superior se realiza mediante inyecciones bilaterales con 10% de fenol o alcohol al 50% (se puede asociar a bupivacaína). Consigue controlar el **dolor pélvico secundario a tumores ginecológicos, cáncer colorrectal o genitourinario**, que tiende a extenderse a nivel local por invasión directa o por metástasis en ganglios linfáticos regionales⁵⁻⁷.

Su nivel de evidencia es 2C+. Por ello es una técnica recomendada, aunque se debe valorar el riesgo/beneficio¹⁷.

Neurolisis del ganglio impar o de Walter

El dolor perineal neoplásico de origen simpático puede ser tratado con el bloqueo del ganglio impar (o ganglio de Walter). El ganglio impar es una estructura solitaria, retroperitoneal en la terminación de las cadenas simpáticas paravertebrales situado en el nivel de la unión sacro-coccígea. El bloqueo neurolítico del ganglio impar puede producir alivio del dolor en pacientes con **cáncer genitourinario o colorrectal con dolor perineal**, sin efectos adversos^{6,7,23}.

No existen recomendaciones en las guías clínicas aunque, en la práctica clínica habitual, es utilizado con frecuencia en el dolor perianal refractario por su baja tasa de complicaciones. Pacientes que no respondan pueden beneficiarse de una fenolisis del hipogástrico^{5,17}.

“A lo largo de la historia vital de un paciente con cáncer, el tratamiento intervencionista puede estar indicado en muchas otras situaciones empleándose técnicas no destructivas como la estimulación de la médula espinal, los bloqueos nerviosos así como las técnicas de radiofrecuencia”

Vertebroplastia/Cifoplastia

La **vertebroplastia** consiste en la inyección en el cuerpo vertebral de una sustancia expandible que solidifica posteriormente aportando rigidez al cuerpo vertebral.

En el caso de **cifoplastia**, el procedimiento incluye primero la inserción de un balón para hacer un espacio que posteriormente se rellena con cemento.

Ambas técnicas precisan que no exista daño neurológico y que la cara posterior del cuerpo vertebral esté intacta para evitar la salida del cemento al canal medular. La técnica suele ser realizada por traumatólogos especializados o Unidades de Radiología Intervencionista.

Estas dos técnicas reducen significativamente el dolor, disminuyendo la necesidad de opioides y mejorando la funcionalidad²⁴.

La vertebroplastia y la cifoplastia son útiles en pacientes con metástasis vertebrales, únicas o no muy numerosas. El riesgo de complicaciones es mayor entre los pacientes oncológicos que en la población general, con tasas del 5% y 1%, respectivamente, para complicaciones mayores.

Las complicaciones más significativas incluyen la fuga de cemento en el canal espinal, la embolia pulmonar y el edema pulmonar. El beneficio es una disminución del dolor del 50-60%, con mejoría funcional^{3,5,24}. Su nivel de evidencia es 2B¹⁷.

Neurolisis intratecal

Consiste en una inyección de fenol o alcohol en las raíces dorsales seleccionadas introduciendo una aguja en el saco tecal. Es una técnica compleja que requiere entrenamiento específico siendo útil en dolor selectivo en la pared torácica y en el dolor incoercible en silla de montar^{3,6}.

Otras técnicas

Existen muchas otras posibilidades de abordaje del dolor oncológico desde el punto de vista intervencionista, entre las que se incluyen: **bloqueo de los transversos abdominales** (nerolítico o no o colocando un catéter de perfusión continua) en el dolor asociado a invasión de pared abdominal; **bloqueos de nervios periféricos, catéteres en plexos** (braquial, lumbar...) en afecta-

ción de plexos o dolor en miembros; **bloqueos paravertebrales o intercostales** en dolor asociado a la pared torácica y las costillas; **bloqueo o neurolisis del simpático torácico (T2-T3)** en el dolor refractario de pulmón con afectación de lóbulo superior (por ejemplo, tumores de Pancoast), entre otros^{5,7}.

Take-home messages

- » Incluso con tratamientos correctos, hay pacientes en los que no es controlable el dolor (dolor intratable). En estas situaciones es cuando debemos tener presente, las técnicas invasivas o técnicas del cuarto escalón.
- » El intervencionismo quirúrgico es a menudo realizado por neurocirujanos e incluye un grupo diverso de procedimientos como la cingulotomía, la talamotomía, la hipotalamotomía, la cordotomía, la rizotomía dorsal, la infusión de opioides intraventriculares y la estimulación cerebral profunda. En la actualidad no suelen ser muy utilizadas pues se obtienen resultados con técnicas menos agresivas.
- » El intervencionismo anestésico se basa en procedimientos mínimamente intervencionistas para el dolor oncológico e incluyen una amplia variedad de técnicas, como los bloqueos nerviosos, la analgesia espinal y bloqueos simpáticos.
- » A lo largo de la historia vital de un paciente con cáncer, el tratamiento intervencionista puede estar indicado en muchas situaciones, empleándose técnicas no destructivas como la estimulación de la médula espinal (EME), los bloqueos nerviosos así como las técnicas de radiofrecuencia.

Bibliografía

1. Manchchikanti L, Singh V, Kloth D, *et al*. Interventional techniques in the management of chronic pain. *Pain Physician* 2001;4:24-98.
2. Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. *Lancet* 1999;29: 353:1865-69.
3. Gulati A1, Joshi J, Baqai A. An overview of treatment strategies for cancer pain with a focus on interventional strategies and techniques. *Pain Manag* 2012;2:569-80.
4. Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, *et al*. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 2010;11:872-96.
5. Sindt JE, Brogan SE. Interventional Treatments of Cancer Pain. *Anesthesiol Clin*. 2016;34:317-39.
6. Birthi P, Sloan P. Interventional treatment of refractory cancer pain. *Cancer J*. 2013;19:390-6.
7. Moeschler SM1, Rosenberg C, Trainor D, Rho RH, Mauck WD. Interventional modalities to treat cancer-related pain. *Hosp Pract* 2014;42:14-23.
8. Burton AW, Fine PG, Passik SD. Transformation of acute cancer pain to chronic cancer pain syndromes. *J Support Oncol* 2012;10:89-95.
9. O'Brien T, Kane CM. Pain services and palliative medicine - an integrated approach to pain management in the cancer patient. *Br J Pain* 2014;8:163-71.
10. Cahana A, Arigoni F, Robert L. Attitudes and beliefs regarding the role of interventional pain management at the end-of-life among caregivers: a 4-year perspective. *Pain Pract* 2007;7:103-9.
11. Hassenbusch SJ. Surgical management of cancer pain. *Neurosurg Clin N Am* 1995;6:127-134.
12. Joshi M, Chambers WA. Pain relief in palliative care: a focus on interventional pain management. *Expert Rev Neurother* 2010;10:747-56.
13. Brogan S, Junkins S. Interventional therapies for the management of cancer pain. *J Support Oncol* 2010;8:52-9.
14. Tay W, Ho KY. The role of interventional therapies in cancer pain management. *Ann Acad Med Singapore*. 2009 Nov;38(11):989-97.
15. Bruel BM, Burton AW. Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain *Pain Med* 2016;0:1-18.
16. Applegren L, Nordborg C, Sjöberg M, Karlsson PA, Nitescu P. Spinal epidural metastasis: implications for spinal analgesia to treat 'refractory' cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:25-42.
17. Vissers KC, Besse K, Wagemans M, *et al*. Pain in patients with cancer. *Pain Pract*. 2011;11:453-75.
18. Kurita GP, Benthien KS, Nordly M, *et al*. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:1103-15.
19. Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD005178.

20. Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P, Gray P, Hardy J. Interventional options for the management of refractory cancer pain--what is the evidence? Support Care Cancer 2016;24:1429-38.
21. Deer TR, Hayek SM, Pope JE, *et al*. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Trialing of Intrathecal Drug Delivery Infusion Therapy. Neuromodulation 2017 Jan 2.
22. Nagels W, Pease N, Bekkering G, Cools F, Dobbels P. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. Pain Med 2013;14:1140-63.
23. Plancarte R, Amescua C, Patt RB. Presacral blockade of the ganglion of Walther. Anesthesiology 1990;73:A75.
24. O'Neill SB, O'Connor OJ, Ryan MF, Maher MM. Interventional radiology and the care of the oncology patient. Radiol Res Pract 2011;2011:160867.

6

ABORDAJE PSICOLÓGICO

CONCEPTO MULTIDIMENSIONAL DEL DOLOR EN CÁNCER

El dolor, uno de los síntomas más prevalentes en cáncer, genera un importante **malestar emocional al paciente**^{1,2}. Por ello, es vital tener en cuenta la relación existente entre la **aparición de dolor** y la **presencia de sintomatología psicológica y psiquiátrica**. Los psicólogos y psiquiatras, junto con el resto del equipo médico y sanitario que interviene en el manejo global del paciente oncológico, juegan un papel crítico para el abordaje multidisciplinar del dolor en particular, especialmente en la fase final de vida.

La percepción de dolor siempre es una **experiencia subjetiva pudiendo verse modificada** por varias causas, entre las que figuran:

- Experiencia propia del dolor.
- Otros síntomas físicos.
- Problemas psicológicos.
- Dificultades sociales.
- Factores culturales.
- Preocupaciones existenciales o espirituales.

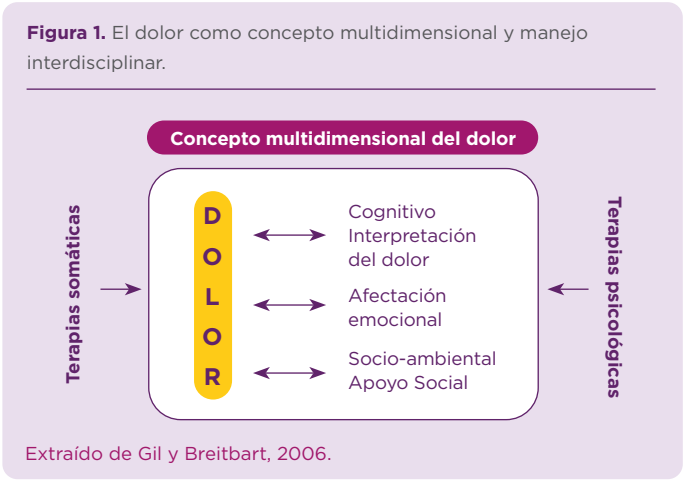
El concepto multidimensional del dolor en cáncer, en el que confluyen aspectos cognitivos, emocionales, socioambientales y nociceptivos, hace necesario un **abordaje integral o multimodal**, a través de tratamientos farmacológicos y psicológicos³ (**Figura 1**).

Al no tratarse de una experiencia únicamente física, es necesario considerar aspectos del **funcionamiento humano** que incluyen personalidad, afecto, conducta o relaciones sociales, que nos pueden ayudar a explicar la respuesta del paciente a los tratamientos que le facilitemos ya que, solo el uso de tratamientos analgésicos, no siempre ayuda a remitir la percepción de dolor.

El concepto “**dolor total**” describe con claridad la naturaleza y la experiencia de dolor multidimensional en pacientes con enfermedad terminal y refuerza la necesidad de un abordaje integral del dolor⁴. Por un lado, las terapias o intervenciones psicológicas mejoran el control del dolor; por otro, los tratamientos somáticos o farmacológicos para el control del dolor tienen beneficios a nivel emocional o psicológico⁴.

Es por ello **recomendable abordar el dolor simultaneando los tratamientos somáticos y psicológicos**, tanto en enfermedad localizada como avanzada (**Figura 1**).

Figura 1. El dolor como concepto multidimensional y manejo interdisciplinar.



Extraído de Gil y Breitbart, 2006.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

Hay **cuatro aspectos esenciales en la evaluación** del dolor que requieren de una evaluación continua a lo largo del tratamiento⁵:

- Intensidad del dolor.
- Mejoría del dolor.
- Interferencias con el dolor (como el estado de ánimo).
- Monitorización de los efectos de la intervención (por ejemplo: efectos secundarios del tratamiento analgésico, abuso).

No solo es muy importante reconocer el carácter multidimensional del dolor sino también establecer una colaboración inter-

disciplinar entre todos los miembros del equipo que intervienen en su manejo. Asimismo, es recomendable que **entrevistemos a la pareja o a un familiar cercano**, en relación a las características y experiencias del dolor del paciente. El inadecuado manejo del dolor en pacientes con cáncer está frecuentemente relacionado con una **carencia de habilidad para evaluar de una manera apropiada todas sus dimensiones**^{1,6,7}. En ocasiones, los problemas psicológicos son señalados como causa del inadecuado control del dolor o la baja respuesta analgésica lograda tras el tratamiento farmacológico prescrito, cuando en realidad lo que ocurre es que los factores médicos no han sido adecuadamente examinados.

“Los problemas en reconocer y tratar el malestar psicológico en pacientes con cáncer y con dolor es una causa frecuente en el mal control del dolor”

FACTORES SOMÁTICOS DEL DOLOR

Dentro de los factores somáticos del dolor, debemos evaluar la intensidad o severidad, la descripción que hace del dolor el paciente, progresión, frecuencia y localización/es del dolor, limitaciones en las actividades de los pacientes, previas experiencias de mal control del dolor o abusos de sustancias. Todos estos factores pueden agravar la percepción de dolor. Asimismo, **es importante resaltar estudios que observan una baja concordancia entre el paciente y el médico en la valoración del dolor**, principalmente cuando los niveles de dolor son de siete o superior⁸. Así pues, en el manejo multidisciplinar del paciente oncológico, no debemos olvidar centrar la atención no solo en el **aumento de la supervivencia del paciente**, sino también y, en ocasiones, puede llegar a ser más importante, en **aliviar su sufrimiento**.

FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR

Síntomas físicos

El cansancio o **astenia** y el **insomnio** secundarios al dolor dificultan el control del dolor. Otros síntomas como **náuseas** y **vómitos**, **disnea**, **diarreas**, **incontinencia** o **hemorragias** pueden agravar la percepción del dolor y el malestar emocional del paciente.

Dificultades sociales

Problemas personales e interpersonales: falta de un cuidador principal, bajo apoyo o problemas de cohesión o clima familiar, problemas de pareja, aumento de problemas preexistentes en la familia o temas pendientes de resolver en casos de pacientes en situación de final de vida.

Problemas relacionados con el autocuidado: necesidad de asistencia física y de ayuda diaria, aumento de dependencia y modificaciones en el domicilio.

Problemas familiares: claudicación o agotamiento de los familiares, afectación psicológica o mal afrontamiento por parte de algunos familiares, duelo anticipado, demanda o rechazo de inicio de pautas de sedación para el paciente por parte de la familia, cambios de rol dentro de la familia, y cuidados de familiares dependientes.

Aspectos prácticos: escasez de recursos materiales, situación económica compleja, problemas legales o de herencia.

Factores culturales

Existe una importante variedad en la actitud que los pacientes y familiares tienen respecto a los cuidados paliativos. Una adecuada derivación a los servicios de cuidados paliativos facilitan un adecuado control de síntomas. No obstante, en la gran mayoría de las ocasiones, esta derivación conlleva una discusión abierta en relación al pronóstico de la enfermedad que, en ocasiones, ni el paciente ni la familia quieren afrontar. **Saber acompañar lo que el paciente solicita o quiere saber, es la habilidad que el profesional debe usar.**

Preocupaciones espirituales

Todo ser humano, religioso o no, posee su propia espiritualidad. Podemos definir la espiritualidad como la **búsqueda de un propósito o sentido de vida o sentido de su existencia**. La religión es una expresión de la espiritualidad, pero no la única, ya que como seres humanos, seamos religiosos o no, todos poseemos nuestra propia espiritualidad. En enfermedad avanzada, los aspectos espirituales de la persona tienen un mayor valor, ante la cercanía de la muerte. La crisis de conocimiento que se genera tras conocer el pronóstico, y pasar de un tratamiento con intención curativa, a uno paliativo, puede conllevar una pérdida o propósito de vida, sentimientos de culpa sobre el pasado, temas pendientes sin resolver y preguntas acerca del sufrimiento y trascendencia después de la muerte. Las creencias religiosas ayudan a afrontar este proceso de final de vida, aunque en ocasiones los pacientes se cuestionan sus propias creencias o verbalizan haber perdido la fe.

No considerar la dimensión espiritual del paciente, no atendiendo a esta pérdida de sentido o crisis de fe, puede contribuir a un no adecuado control del dolor.

FACTORES PSICOLÓGICOS DEL DOLOR

Los problemas psicológicos son uno de los principales factores que agravan la percepción del dolor en el paciente, y que debe ser evaluado y reevaluado a lo largo del proceso de tratamiento del dolor.

El **aumento del malestar emocional** del paciente se halla relacionado con:

- **La enfermedad** (progresión de la enfermedad, pronóstico, incapacidad funcional y aumento de dependencia).
- **El propio paciente** (miedo al dolor y a morir, pérdida de control, sentimientos de desesperanza e impotencia ante la progresión de la enfermedad y personalidad ansiosa).
- **La situación familiar del paciente** (problemas familiares previos, bajo apoyo social y problemas económicos).
- **La relación con el equipo médico** (percepción del paciente o familiar de recibir un tratamiento médico inadecuado para los síntomas de la enfermedad, desconfianza en el equipo médico y dificultades de comunicación con el equipo médico).

- **El propio tratamiento** (retraso en el diagnóstico o pruebas médicas realizadas y fallos en los tratamientos previos para control del dolor).

Un ejemplo de cómo reconocer o detectar y derivar los pacientes que presenten una media o alta complejidad psicosocial, que requieren de la intervención de un equipo psicosocial formado por psicooncólogos, psiquiatras y trabajadores sociales, es el Comité Psicosocial del Instituto Catalán de Oncología-Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet, Barcelona (**Anexo 1**).

En el acta del Comité Psicosocial se pueden observar qué criterios utilizamos para definir qué pacientes presentan una media o alta complejidad psicosocial que necesitan ser derivados.

Asimismo, **el dolor es un claro predictor de malestar emocional**. En un estudio realizado para conocer la prevalencia de trastornos afectivos y malestar emocional en pacientes con cáncer, uno de cada cuatro presentan un trastorno afectivo (26%), principalmente un trastorno adaptativo con ansiedad y estado de ánimo deprimido (129 casos de un total de 703 pacientes), siendo el dolor un claro predictor de malestar emocional en pacientes con cáncer⁹⁻¹¹.

En la misma línea que el estudio anterior, Derogatis *et al.* observan como en pacientes con un diagnóstico psiquiátrico, el 39% presentaban un dolor significativo, mientras que solo un 19% de pacientes sin diagnóstico psiquiátrico presentaban dolor significativo¹².

Los **pacientes de cáncer con enfermedad avanzada** son particularmente vulnerables. A la vez que la enfermedad progresa, conlleva un mayor deterioro en el paciente, siendo más frecuente observar el **incremento en el dolor y la mayor presencia de depresión y delirium**^{13,14}.

El *distress* psicológico o malestar emocional presente en pacientes de cáncer con dolor es frecuentemente descrito en términos de **ansiedad o depresión**. Sin embargo, puede ser expresado de diversas formas, sin necesariamente reflejar psicopatología alguna. A este conjunto de manifestaciones, la podríamos denominar “**clínica del desespero**”, que serían las siguientes: **Desesperanza; Impotencia o desespero; Negación o evitación; Culpa; Miedo; Angustia; Rabia, frustración o irritabilidad; Pérdida de sentido; Pasividad**.

Anexo 1. Acta del Comité Psicosocial del Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet, Barcelona.

El tratamiento de este conjunto de reacciones emocionales va dirigido a **favorecer la normalización e integración** que la experiencia de cáncer y dolor supone al paciente, mejorando el control del dolor y la calidad de vida del paciente. Para ello, en algunas ocasiones utilizaremos un abordaje cognitivo-conductual centrado en solución de problemas, fomentar actividades placenteras o reestructuración cognitiva; en otras ocasiones, haremos servir una terapia de soporte o *counselling*, de manera individual o grupal, con el objetivo de empatizar y validar las emociones de los pacientes y familiares; y, en casos más complejos, desarrollaremos un abordaje o aproximación existencial, a través de modelos de psicoterapias centradas en el sentido, que explicaremos con más detalles en el apartado sobre Síndrome de Desmoralización *versus* Depresión.

Ansiedad

Amenaza e incertidumbre son los dos sentimientos que los pacientes con cáncer deben afrontar. Ambos van a generar síntomas de ansiedad y depresivos a lo largo del proceso de forma concomitante.

Las **manifestaciones de la ansiedad** pueden ser:

- De origen cognitivo (miedo a morir, miedos no específicos y pérdida de concentración y memoria).
- Cardiovasculares (palpitaciones, taquicardia, sudor y dolor en el pecho).
- Respiratorias (dificultad a respirar e hiperventilación),
- Neurológicas (temblor, parestesias, debilidad, cansancio e insomnio).
- Gastrointestinales (pérdida de peso, problemas digestivos y diarrea).
- Generales (tensión, preocupación e irritabilidad).

A nivel psiquiátrico o psicopatológico, estas manifestaciones de ansiedad, pueden estar incluidas dentro de un síndrome psiquiátrico que presente el paciente: **trastorno adaptativo con ansiedad o mixto** (ansiedad y síntomas depresivos), **síndrome orgánicos de ansiedad** u **otros tipos de trastornos de ansiedad** (ansiedad generalizada, trastorno de pánico o fobias).

Tratamiento. La mayoría de las reacciones de ansiedad responden a través de una postura empática y de soporte al enfermo. Debemos recordar, que el médico y la enfermera son la base segura para el enfermo y la familia. La confianza en su equipo médico ayuda a prevenir reacciones ansiosas en pacientes y familiares. No obstante, en ocasiones, el paciente va a requerir de tratamiento hipnótico nocturno o ansiolítico diurno, cuando estos síntomas ansiosos son frecuentes o severos. Asimismo, el paciente se puede beneficiar de intervenciones psicoterapéuticas de soporte breves, así como de técnicas psicológicas conductuales (relajación o distracción).

Depresión

Un diagnóstico de depresión en un paciente con cáncer es más difícil de determinar que en un paciente sin cáncer. Muchos de los síntomas somáticos (enlentecimiento psicomotor, pérdida de concentración o memoria, pérdida de apetito y peso, insomnio, cansancio o pérdida de energía) no son válidos en pacientes con cáncer.

Por ello, es recomendable descartar estos síntomas somáticos, sobre todo si están justificados por el estado de salud del enfermo y **enfocarse en síntomas psicológicos de la depresión** como son: **ánimo deprimido o anhedonia/pérdida de interés por actividades agradables o placenteras** (durante más de dos semanas), **baja autoestima, sentimientos de culpa o de ser una carga para la familia, persistente sensación de miedo e irritabilidad, sentimientos de desesperanza e impotencia, sensación de que la vida no tiene valor o sentido o pensamientos de muerte y suicidio.**

Al igual que ocurre con la ansiedad, los síntomas depresivos, pueden ser parte de una reacción emocional o de ajuste a la enfermedad o a los tratamientos, principalmente, si estos síntomas no superan las dos semanas, o pueden formar parte de un trastorno depresivo de carácter reactivo, mayor o endógeno (cuando no responden al soporte y comprensión por parte del equipo médico) o de carácter orgánico (*delirium* o demencia).

Tratamiento. Va a depender de la duración y la severidad de los síntomas depresivos que presente el paciente y del pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con síntomas severos, que tras dos semanas de aparición del evento o eventos estresantes o causantes de esta reacción depresiva, no han mejorado, pueden beneficiarse de tratamientos combinados de psicoterapia y antidepresivos. En pacientes en proceso final de vida, con un pronóstico corto de vida, es recomendable considerar la prescripción o no de los tratamientos farmacológicos antidepresivos, ya que la media de tiempo para que sean efectivos son de alrededor de 4 semanas.

Síndrome de desmoralización

La desmoralización, o el Síndrome de Desmoralización, está siendo cada vez más reconocida especialmente en Cuidados Paliativos, como un objetivo clínico que requiere de ser evaluado y tratado adecuadamente. La desmoralización está estrechamente relacionada con la **presencia de síntomas físicos**, como es el **dolor**, ya que disminuye la capacidad del paciente para hacerle frente¹⁵.

Un **buen diagnóstico diferencial entre desmoralización y depresión es imprescindible** de cara a un tratamiento o abordaje terapéutico adecuado (**Tabla 1**). Ya que mientras en los casos de pacientes que presenten criterios clínicos de depresión, el tratamiento que se recomienda es psicofarmacológico y psicoterapéutico o psicológico, en el caso de la desmoralización, no siempre va a ser necesario el tratamiento psicofarmacológico. No obstante, en muchos pacientes podemos observar que presentan de manera conjunta sintomatología depresiva y de desmoralización, especialmente en pacientes con altos niveles de desmoralización, que van a necesitar tratamientos antidepresivo y psicoterapéutico, aunque no en pacientes con niveles moderados de desmoralización, en los cuales está más indicado el uso de psicoterapias centradas en el sentido^{15,16}. Por ello, a diferencia de la depresión, la desmoralización la podemos considerar como un **trastorno de adaptación** ("Trastorno Adaptativo con Desmoralización"), caracterizado por una **limitada capacidad de afrontamiento del paciente**, en respuesta a una situación estresante¹⁶.

En líneas generales, la **desmoralización se caracteriza** por:

- **Presencia de desesperanza** o desespero.
- **Impotencia.**
- **Pérdida de un propósito y sentido de vida.**

En la **Tabla 1** podemos ver las diferencias entre desmoralización y depresión. Asimismo, su correcta evaluación es crítica debido al riesgo de suicidio que posee los pacientes con desmoralización, además de señalar como ésta podría afectar la toma decisión del paciente en su proceso final de vida¹⁷.

Tabla 1. Desmoralización y Depresión: Diferencias^{16,18}.

Desmoralización	Depresión*
• Pérdida de propósito o sentido de vida • Desesperanza o desespero, carece de un futuro que merezca la pena vivirlo • Impotencia • Sentimientos de incompetencia • Sentimiento de fracaso • Desaliento o descorazonamiento • Aislamiento • Afrontamiento pasivo. Desmotivación o incapacidad de afrontamiento • Renuncia a vivir • Ideación autolítica • Deseo de adelantar la muerte	Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de 2 semanas, que representen un cambio respecto a la actividad previa: • Uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido, o pérdida de interés o de la capacidad para el placer (anhedonia) • Pérdida importante de peso • Insomnio o hipersomnia casi cada día • Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día • Fatiga o pérdida de energía casi cada día • Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados casi cada día • Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día • Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

* Para un adecuado diagnóstico de depresión, es recomendable descartar los síntomas somáticos, referidos anteriormente, de la depresión y enfocarse en síntomas psicológicos de la misma, como son: ánimo deprimido o anhedonia, baja autoestima, indecisión o inseguridad, sentimientos de culpa o de ser una carga para la familia, persistente sensación de miedo e irritabilidad, sentimientos de desesperanza e impotencia, sensación de que la vida no tiene valor o sentido o pensamientos de muerte y suicidio.

Este **mayor riesgo de suicidio** se encuentra apoyado por varios estudios, que demuestran como la pérdida de sentido y la desesperanza son mediadores de la correlación entre ideación de suicidio y depresión¹⁸. En una reciente revisión sistemática de estudios sobre desmoralización, la presencia de desmoralización significativa o severa oscila entre 13% y 18% en enfermedad avanzada, incluida el cáncer¹⁸.

Para la **evaluación y detección** de desmoralización en pacientes con cáncer y, especialmente, para la detección de los cambios logrados a través de la utilización de las psicoterapias centradas en el sentido, se recomienda el uso de la **escala de desmoralización (DS)**¹⁹ adaptada al castellano, que recientemente ha sido abreviada de 24 a 16 ítems en la escala DM-II15. La escala consta de dos factores de ocho ítems cada uno: Sentido y Propósito, y Malestar Emocional (“*Distress*”) y Capacidad de Afrontamiento.

INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA PARA EL CONTROL DEL DOLOR

Han sido desarrollados diversos tratamientos o aproximaciones psicológicas, de carácter concomitante a los tratamientos analgésicos, para el control del dolor. Al igual que todo tipo de intervención psicológica, estas aproximaciones para mejorar el control del dolor, requieren de la participación del paciente, con el objetivo de que atribuya parte del control del dolor conseguido al uso de las técnicas psicológicas que el terapeuta le ha entrenado. Estos tipos de intervenciones psicológicas **son recomendables, principalmente, en pacientes que presenten dolor leve o moderado**, estando su uso recomendado en los intervalos de tiempo en los que se administra el tratamiento analgésico y comienza a mejorar el control del dolor.

Técnicas de relajación y meditación

Hay varios tipos de técnicas de relajación y todas ellas producen un estado de calma, ayudando tanto a tratar episodios de aumento de dolor que provoca ansiedad o estrés emocional, al igual que a tratar la ansiedad que está asociada o provoca el aumento del dolor.

Como las técnicas de relajación, hay diversos tipos de meditación, aunque todas ellas buscan un estado de serenidad, de asentar la mente, con el fin de reducir el estrés emocional o ansiedad asociado al dolor.

En ocasiones, están **acompañadas por ejercicios de visualización guiada**, en los cuales se generan mentalmente un espacio seguro en el que el paciente se traslada, obteniendo el estado de calma que se busca. En otras ocasiones, optamos por favorecer un cambio de actitud en el paciente a través de las técnicas de meditación centrada en la compasión o **autocompasión**, que favorecen una actitud de apertura, aceptación y de amabilidad hacia uno mismo, que ayudan al control del dolor y al malestar emocional asociado a este.

Distracción

En muchas ocasiones, principalmente durante el ingreso en un hospital, el paciente manifiesta sentimientos de aburrimiento y de bajo apoyo social, de soledad. Preguntarle al paciente acerca de cuáles son sus aficiones o *hobbies* (arte, música, lectura u otras aficiones), puede ayudar a focalizar la atención fuera del dolor, ayudando a tolerarlo.

Hipnosis

A través de la hipnosis se logra un estado alterado de conciencia, ya que focalizamos la atención del paciente fuera de la sensación de dolor. No obstante, para que la técnica de hipnosis sea efectiva, requiere que el paciente posea una adecuada susceptibilidad hipnótica y tenga confianza en su terapeuta. Se utilizan diversos tipos de técnicas hipnóticas, como son: **ilusión de anestesia, sustitución sensorial, desplazamiento del dolor y disociación**.

Terapia cognitiva

Son un conjunto de técnicas dirigidas a afrontar o manejar los pensamientos y emociones asociados al dolor. Principalmente se emplea la técnica denominada **“reestructuración cognitiva”**, con la cual se intenta que el paciente cambie los pensamientos y emociones que anticipan o aumentan la sensación de dolor.

Por ejemplo, pensar que por la noche aumenta el dolor y lo que ocurre en realidad es que el paciente no se encuentra acompañado durante el ingreso o que piensa que la enfermera o el médico no llegará a tiempo para poder controlar una crisis de dolor. Esta técnica permite, por ello, trabajar con **“escenarios futuros”** asociados a dolor que teme el paciente.

Psicoterapia

Hay tres tipos de aproximaciones psicoterapéuticas:

1. **Abordaje cognitivo-conductual.** Va dirigido al manejo o control de la ansiedad y la sintomatología depresiva asociada al dolor.
2. **Terapia de soporte.** De corta duración (4 a 6 semanas), y dirigidas a la clarificación, validación y resolución de problemas del paciente relacionados con su enfermedad, a los objetivos y expectativas de los tratamientos y los miedos acerca del morir o del sufrimiento y la muerte.
3. **Psicoterapias centradas en el sentido.** Promueven o mantienen conceptos terapéuticos como sentido, compasión o dignidad, que disminuyen el sufrimiento emocional o lo que hemos llamado anteriormente “clínica del desespero” que de manera directa o indirecta, ayudan a mejorar el control del dolor.

DOLOR Y SUICIDIO

Factores de riesgo

El mal control del dolor es la causa más frecuente de suicidio y de ideación autolítica en pacientes con cáncer^{5,20}. La mayoría de los suicidios en pacientes con cáncer tienen dolor severo, inadecuadamente controlado o pobremente tolerado²¹. Los pacientes con enfermedad avanzada e ingresados son los más vulnerables a desarrollar un trastorno psicológico o psiquiátrico y los que tienen mayor riesgo de cometer un suicidio.

“El mal control del dolor es la causa más frecuente de suicidio y de ideación autolítica en pacientes con cáncer^{5,20}”

En un estudio realizado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* mostró como un tercio de los pacientes derivados para evaluación de riesgo de suicidio presentaban un diagnóstico de depresión; aproximadamente 20% tenían criterios para *delirium*, y más de un 50% fueron diagnosticados de trastorno adaptativo²⁰.

En ocasiones, una vez superado el dolor, los pacientes refieren haber pensado sobre el suicidio, como una forma de escapar del sufrimiento que le causó el dolor, coincidiendo con momentos de enorme desesperanza.

Intervenciones psicoterapéuticas específicas centradas en el sentido

Promover y mantener el sentido, mejora el bienestar emocional y espiritual y la calidad de vida del paciente con cáncer, incluido el dolor, además de reducir sintomatología depresiva, desespero o desesperanza y deseo de adelantar la muerte²¹⁻²⁴.

La expresión de deseo de adelantar la muerte por el paciente con cáncer puede verse explicada por los estudios que centran su causa en el dolor, la depresión, el bajo apoyo social o familiar y los trastornos cognitivos y la presencia de *delirium*⁵.

La **psicoterapia centrada en el sentido y la terapia de la dignidad son los modelos de psicoterapia más utilizados para promover y mantener el sentido de vida** de los pacientes, especialmente en situaciones de enfermedad avanzada²²⁻²⁹.

Desde la Unidad de Psicooncología, Instituto Catalán de Oncología-Hospital Duran i Reynals, y a partir de los trabajos de Gilbert, Neff, Germer, Nair, Wenwood y Breitbart^{22,24,30-34}, estamos desarrollando el Modelo de Psicoterapia Individual y de Grupo Centrada en el Sentido/Compasión (PGCSC), en el cual, junto al constructo o concepto de sentido, utilizamos el constructo compasión y autocompasión, con el objetivo de mejorar el bienestar emocional y espiritual de los pacientes con enfermedad avanzada de cáncer, a través de mantener o aumentar la capacidad de compasión, autocompasión, sentido y atención plena (*Mindfulness*) de los mismos. Cuando nos referimos a mejorar el bienestar espiritual, nos estamos refiriendo a mantener o aumentar el sentido y el propósito de vida del paciente, ante una situación de enfermedad avanzada. A través de preguntas o reflexiones sobre definiciones o conceptos, discusión sobre los mismos, lecturas y ejercicios experienciales, se focaliza en temas relacionados con la compasión, el sentido y la enfermedad avanzada. Asimismo, se centra en ayudar a los pacientes con cáncer avanzado a desarrollar o aumentar el sentido de compasión y atención plena en sus vidas, a través de la práctica de la **meditación compasiva**.

La **Terapia Centrada en la Compasión** (*Compassion Focused Therapy*: CFT) de Gilbert es entendida como un proceso de desarrollo de la compasión hacia uno mismo y hacia los demás para aumentar el bienestar y ayudar a la recuperación^{30,31}. El enfoque CFT, aunque toma elementos prestados de las enseñanzas budistas, tiene un enfoque evolutivo, neurocientífico y psicosocial, vinculado a la psicología del cuidado. **Sentirse cuidado, seguro y compartir un sentido de pertenencia**, no solo está asociado a una baja tendencia a la depresión, ansiedad y estrés, sino que se relaciona con un perfil neurohormonal que se corresponde con niveles elevados de endorfinas y oxitocinas.

Además, se ha observado que en la compasión y la autocompasión operan los mismos procesos cerebrales, es decir, los sistemas cerebrales son los mismos. Por ello, Gilbert propone que los psicoterapeutas se centren en buscar el modo de estimular la capacidad para experimentar emociones positivas asociadas con la tranquilidad y el bienestar en sus pacientes, a través de desarrollar la compasión hacia uno mismo, hacia los demás, y aumentar la sensibilidad para percibir y aceptar la compasión proveniente de los demás³⁰.

Sentir de esta manera, requiere poder acceder a un sistema emocional implícito, propuesto por la CFT, que evolucionó con los sistemas de cuidado de los mamíferos y de los humanos, o sistema de afecto (una estructura neurofisiológica específica), que da lugar a nuestros sentimientos de tranquilidad y seguridad (“el desarrollo de la calidez interior”), que favorece trabajar con las emociones de un modo compasivo o amable³⁰.

Este sentimiento de sentirse cuidado y autocuidado (compasivo y autocompasivo), y compartir una misma identidad o sentimiento de pertenencia a un grupo, es uno de los objetivos que pretendemos lograr a través de este **nuevo modelo de psicoterapia de grupo**. Todas las escuelas psicológicas han considerado la compasión dentro de su enfoque terapéutico. Asimismo, la práctica budista, durante miles de años, ha promovido el desarrollo de la compasión para uno mismo y para los demás, para lograr la mejora del bienestar personal³⁰.

Take-home messages

- » El dolor es una experiencia subjetiva y lo que el paciente dice es lo que debe ser tratado.
- » El dolor, por su carácter multidimensional, representa la interacción de varias causas de sufrimiento, requiere de un tratamiento multidisciplinar e integral, incluyendo terapias somáticas o farmacológicas y psicológicas.
- » Los problemas en reconocer y tratar el malestar psicológico en pacientes con cáncer y con dolor son una causa frecuente en el mal control del dolor.
- » En casos de dolor leve o moderado, una aproximación cognitiva-conductual, junto a un tratamiento analgésico adecuado, que disminuya la sintomatología ansiosa y depresiva asociada al dolor, es la más recomendada.
- » En enfermedad avanzada, es más recomendable una aproximación existencial, junto al tratamiento analgésico para el control del dolor, a través de los modelos de psicoterapias centrados en el sentido, que disminuyan los sentimientos de desesperanza o desespero, pérdida de sentido y deseo de adelantar la muerte, principalmente.
- » Es necesaria la evaluación del riesgo de suicidio en pacientes con cáncer y dolor, principalmente en pacientes con enfermedad avanzada.
- » Las psicoterapias centradas en la búsqueda de sentido pueden ayudar en el control del dolor.

Bibliografía

1. Foley KM. The treatment of cancer pain. *N England J Med.* 1985;313:85-95.
2. Twycross RG, Lack SA. Symptom control in far advanced cancer: Pain relief. London: Pitman Brooks, 1983.
3. Breitbart W, Holland JC [eds.]. Psychiatric aspects of symptom management in cancer patients. Washington DC, London: American Psychiatric Press, inc, 1993.
4. Saunders CM. The management of terminal illness. New York: Hospital Medicine Publications, 1967.
5. Breitbart W, Payne D. Psychiatric aspects of pain management in patients with advanced cancer and AIDS. En: Chochinov HM, Breitbart W [eds] *Handbook of psychiatry in palliative medicine.* New York, Oxford University Press inc, 131-159, 2000.
6. Breitbart W. Psychiatric management of cancer pain. *Cancer.* 1989;63:2336-42.
7. Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesic. *Ann Intern Med.* 1973;78(2):173-181.
8. Grossman SA, Sheidler VR, Sweden K, Mucenski J, Piantadosi S. Correlations of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Pain and Symptom Manage.* 1991;6:53-57.
9. Gil F, Costa G, Pérez X, Salamero M, Sánchez N, Sirgo A. Adaptación psicológica y prevalencia de trastornos mentales en cáncer. *Med Clin.* 2008;130:90-2.
10. Gil F, Costa G, Pérez J. Does chemotherapy reduce stress? *Palliat Support Care.* 2010;8:455-460.
11. Gil F, Costa G, Hilker I, Benito L. First anxiety, afterwards depression: psychological distress in cancer patients at the diagnosis and after the medical treatment. *Stress Health.* 2012;28:362-367.
12. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751-7.
13. Bukberg J, Penman D, Holland JC. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med.* 1984;43:199-222.
14. Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry.* 1983;140:1048-1050.
15. Robinson S, Kissane DW, Brooker J, Burney S. A systematic review of the demoralization syndrome in individuals with progressive disease and cancer: a decade of research. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49:595-610.
16. Robinson S, Kissane DW, Brooker J, Michael N, Fischer J, Franco M, et al. Refinement and revalidation of the demoralization scale: the DS-II-External Validity. *Cancer.* 2016;122(14):2251-2259.
17. Kissane DW, Clarke DM, Sreet AF. Demoralization syndrome: a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J Palliat Care.* 2001;17(1):12-21.
18. Robinson S, Kissane DW, Brooker J, Hempton C, Michael N, Fischer J, et al. Refinement and revalidation of the demoralization scale: the DS-II-External Validity. *Cancer.* 2016;122:2260-2267.
19. Rudilla D, Galiana L, Oliver A, Barreto P. Demoralization scale in spanish-speaking palliative care patients. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51:769-775.
20. Breitbart W. Suicide in cancer patients. *Oncology.* 1987;1:49-53.
21. Breitbart W. Cancer pain and suicide. En: Foley K, Bonica JJ, Ventafridda V [eds.] *Advances in Pain Research and Therapy: Second International Congress on Cancer Pain, Vol. 16.* New York: Raven Press; 1990:399-412.

22. Breitbart W, Rosenfeld B, Gibson C, *et al.* Meaning-centered group psychotherapy for patients with advanced cancer: a pilot randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*. 2010;19(1):21-28.
23. Breitbart W, Poppito S, Rosenfeld B, Vickers AJ, Li Y, Abbey J, *et al.* Pilot randomized controlled trial of individual Meaning-Centered Psychotherapy for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1304-9.
24. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, Applebaum A, Kulikowski J, Lichtenthal WG. Meaning-centered group psychotherapy: an effective intervention for improving psychological well-being in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):749-754.
25. Breitbart W, Applebaum A. Meaning-centered group psychotherapy. En: Watson M, Kissane D, [eds.]. *Handbook of Psychotherapy in Cancer Care*. Oxford: Wiley-Blackwell. 2011; 137-147.
26. Gil F, Breitbart W. Psicoterapia centrada en el sentido: "vivir con sentido". Estudio piloto. *Psicooncología*. 2013;10(2-3):233-45.
27. Gil F y Breitbart W. Psicoterapia de grupo centrada en el sentido: vivir con sentido. En: Gil F [ed.]. *Counselling y psicoterapia en cáncer*. Barcelona, España: Elsevier; 2015: 305-312.
28. Chochinov H, McKeen NA. Dignity therapy. En: Watson M, Kissane D [eds.]. *Handbook of Psychotherapy in Cancer Care*. Oxford, Reino Unido: Wiley-Blackwell; 2011:69-77.
29. Royo J, Videgain A, Llagostera C, Chochinov H. Terapia de la dignidad. En: Gil F [ed.]. *Counselling y psicoterapia en cáncer*. Barcelona: Elsevier; 2015:225-233.
30. Gilbert P. *Terapia Centrada en la Compasión*. Desclée de Brouwer, Bilbao, 2014.
31. Gilbert P, Choden. *Mindful compassion*. New Harbinger Publications, Inc. Oakland, 2014.
32. Neff KD. Self-compassion: an alternative conceptualization of a healthy attitude towards oneself. *Self Identity*. 2003;2:85-101.
33. Neff KD. Development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self-identity* 2003;2:223-250.
34. Germer CK. *The mindful path to self-compassion. Freeing yourself from destructive thoughts and emotions*. The Guilford Press, New York, Londres, 2009.

Otra bibliografía consultada

- Nairn R. *Diamond mind. A psychology of meditation*. Shambala, Boston & London, 2010.
- Welwood J. *Psicología del despertar. Budismo, psicoterapia y transformación personal*. Barcelona: Editorial Kairos. 2002.
- Gil H, Breitbart W. Intervención psicológica y psiquiátrica en el control del dolor. En: Sanz J [ed.]. *Actualización en dolor: hacia un diagnóstico y tratamiento específicos*. Madrid, España: You&US, S.A. 2006:73-90.

ANEXO 1. ACTA DEL COMITÉ PSICOSOCIAL (CPS)

TIPOS DE VISITA

☐ primera visita

☐ revisión del caso

MOTIVO DE VISITA: _____

PACIENTE: _____ SAP: _____

FAMILIAR DE PACIENTE: _____ SAP: _____

Paciente/familiar de _____ años de edad, presentado al Comité de la UFPS por _____ de la unidad: _____ para evaluar su situación psicosocial con una **Valoración del Malestar Emocional**¹, a fecha ____/____/____:

①

0	1	2 (2,5)	3	4	5	6	7 (7,5)	8	9	10	☐ ≥ 5	☐ No Procede
Nada		Leve		Moderado			Alto		Máximo			
0		1		2			3		4			

Datos personales (ver anexo para rellenar):

Estado civil: _____ Número de hijos: _____ Hijos menores a cargo: _____

Profesión: _____ Situación laboral: _____ Estudios: _____

Núcleo de convivencia: _____ Cuidador principal: _____ Otro cuidador: _____

Historia oncológica

Fecha diagnóstica: _____ Antecedentes familiares oncológicos: _____

Localización: _____

Fase del proceso: _____ Tratamiento actual: _____

Criterio de visita por complejidad (ver anexo para ampliar)

1. Antecedentes psicopatológicos: ☐ No ☐ Sí
2. Grado de introspección pronóstica: ☐ Realista ☐ Intuye / Sospecha ☐ Desconoce
3. Dificultad de aceptación pronóstica²: ☐ No procede

②

0	1	2 (2,5)	3	4	5	6	7 (7,5)	8	9	10	☐ ≥ 5
Sin Dificultad		Dificultad Leve		Dificultad Moderada			Dificultad Alta		Máxima Dificultad		
0		1		2			3		4		

4. NIVEL DE COMPLEJIDAD: ☐ BAJA ☐ MEDIANA ☐ ALTA

Indicadores socio-familiares

Cuidador:	☐	Sin cuidador	☐	Cuidador frágil o con limitaciones	☐	Sobrecarga del cuidador
Dinámicas familiares:	☐	Alteraciones dinámicas de comunicación	☐	Cambios de rol	☐	Dificultades en las relaciones familiares
Aspectos prácticos:	☐	Falta de recursos materiales y/o prácticos	☐	Situación económica compleja	☐	Necesidad de orientación y asesoramiento
Paciente con miembros vulnerables a su cargo:	☐	Sí	☐	NO		
Dificultades propias de la situación de inmigración:	☐	Sí	☐	NO		
Dif. propias de la sit. del enfermo desplazado/fuera de zona:	☐	Sí	☐	NO		

VALORACIÓN DEL COMITÉ PSICOSOCIAL (responsables):

Derivación PSO: _____ Derivación PSQ: _____

Derivación TSO: _____ OTRAS: _____

APARTADO 1

VALORACIÓN DEL MALESTAR EMOCIONAL (ME)

0 1 2 (2,5) 3 4 5 6 7 (7,5) 8 9 10

Nada Leve Moderado Alto Máximo

0 1 2 3 4

DATOS PERSONALES

- o ESTADO CIVIL: ☐ SOLTERO/A // ☐ CASADO/A // ☐ VIUDO/A // ☐ DIVORCIADO/A
- ☐ SEPARADO/ADA // ☐ CON PAREJA

o **SITUACIÓN LABORAL:**

- ☐ TRABAJADOR POR CUENTA AJENA
☐ TRABAJADOR POR CUENTA PROPIA (AUTÓNOMO)
☐ PARADO
☐ ILT (INCAPACIDAD LABORAL TEMPORAL)
☐ PENSIONISTA (INVALIDEZ)
☐ ESTUDIANTE

o **ESTUDIOS:**

- ☐ SIN ESTUDIOS
☐ ESTUDIOS BÁSICOS
☐ FORMACIÓN SECUNDARIA
☐ FORMACIÓN PROFESIONAL
☐ ESTUDIOS UNIVERSITARIOS

o **NÚCLEO DE CONVIVENCIA:** ☐ FAMILIA // ☐ SOLTERO // ☐ OTROS

o **CUIDADOR PRINCIPAL:**

- ☐ SIN CUIDADOR
☐ FAMILIA → VER TABLA “**ANTECEDENTES FAMILIARES ONCOLÓGICOS**”
☐ OTROS CUIDADORES INFORMALES
☐ CUIDADOR PROFESIONAL

o **OTRO CUIDADOR → ÍDEM “CUIDADOR PRINCIPAL”**

FASE DEL PROCESO:

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO EN TRATAMIENTO CURATIVO/RADICAL

ENFERMEDAD AVANZADA

FINAL DE VIDA

SUPERVIVIENTE

TRATAMIENTO ACTUAL:

EN TRATAMIENTO ACTIVO: ☐ QMT // ☐ RDT // ☐ HMT // ☐ BQT

FUERA DE OPCIONES ONCO/HEMATO-ESPECÍFICAS (EN TRATAMIENTO EXCLUSIVO PALIATIVO/SINTOMÁTICO)

SIN TRATAMIENTO ACTIVO (LIBRE DE ENFERMEDAD, SUPERVIVIENTE, FAMILIAR DE PACIENTE)

ANTECEDENTES PSICOPATOLÓGICOS:

- ☐ T. DEPRESIVO ☐ T. ANSIEDAD ☐ T. ADAPTATIVO
☐ T. PSICÓTICOS ☐ T. COGNITIVOS ☐ OTROS:

APARTADO 2

ANTECEDENTES FAMILIARES ONCOLÓGICOS:

GRADOS DE CONSANGUINIDAD Y AFINIDAD					
1º Grado	PADRES	HIJOS	CÓNYUGES	SUEGROS	YERNO/NUERO
2º Grado	ABUELO	NIETOS	HERMANOS	CUÑADOS	ABUELO CÓNYUGE
3º Grado	BISABUELO	TÍOS	SOBRINO	BISNIETO	
4º Grado	PRIMO	PRIMO-NIETO	TÍO-ABUELO		

VALORACIÓN DEL GRADO DE INTROSPECCIÓN PRONÓSTICA

¿Qué grado de introspección cree que tiene el paciente sobre su pronóstico?

☐ Es realista // ☐ Intuye/Sospecha // ☐ Desconoce

VALORACIÓN DE LA DIFICULTAD DE ACEPTACIÓN PRONÓSTICA

¿Piensa que el paciente tiene dificultad para aceptar su pronóstico?

☐ No procede

0	1	2 (2,5)	3	4	5	6	7 (7,5)	8	9	10
Sin Dificultad	Dificultad Leve		Dificultad Moderada				Dificultad Alta		Máxima Dificultad	
0	1		2				3		4	

NIVEL DE COMPLEJIDAD (Indicadores de vulnerabilidad/riesgo psicosocial)

PSO	ALTA	TSO
• ANTECEDENTES Y/O PSICOPATOLOGÍA ACTUAL DESCOMPENSADA • ABUSO DE SUSTANCIAS TÓXICAS • PROBLEMAS DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA • IDEACIÓN/INTENTO DE AUTOLISIS • PROBLEMAS DE COMUNICACIÓN/ INFORMACIÓN • DIFICULTAD CONTROL SÍNTOMAS	• PACIENTE SIN CUIDADOR IDENTIFICADO • CUIDADOR FRÁGIL O CON LIMITACIONES • PACIENTE CON MIEMBROS VULNERABLES A SU CARGO • SITUACIÓN ECONÓMICA COMPLEJA • NECESIDAD DE RECURSOS MATERIALES Y/O PRÁCTICOS	
PSO	MEDIA	TSO
• TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS DE ALTA COMPLEJIDAD • PROBLEMAS DE COMUNICACIÓN EN PACIENTES CON HIJOS MENORES A SU CARGO • HIJOS ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES <30AÑOS • AFECTACIÓN IMPORTANTE DE LA IMAGEN CORPORAL • DIFICULTAD DE ADAPTACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y A LA RECIDIVA/ ENFERMEDAD AVANZADA • PREOCUPACIÓN EXISTENCIAL/ ESPIRITUAL • MALESTAR EMOCIONAL PERSISTENTE	• SOBRECARGA DEL CUIDADOR • ALTERACIONES DINÁMICAS DE COMUNICACIÓN FAMILIARES • DIFICULTADES PROPIAS DE LA SITUACIÓN DE INMIGRACIÓN • DIFICULTADES PROPIAS DE LA SITUACIÓN DE ENFERMO DESPLAZADO	
PSO	BAJA	TSO
• PROBLEMAS PSICOLÓGICOS DEL FAMILIAR/PACIENTE ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD • PACIENTES EN PROCESO DE DOLOR • EVENTOS ESTRESANTES • BAJO APOYO SOCIAL • CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGO EN EL ÁMBITO DEL CONSEJO GENÉTICO • PACIENTE CON CARGA FAMILIAR IMPORTANTE • DISFUNCIÓN SEXUAL • ALTERACIONES COGNITIVAS (MEMORIA, CONCENTRACIÓN, ATENCIÓN)	• DINÁMICAS FAMILIARES CON CAMBIOS DE ROL • DIFICULTADES EN LAS RELACIONES FAMILIARES • NECESIDAD DE ORIENTACIÓN Y ASESORAMIENTO • PACIENTE Y FAMILIA CON MALESTAR EMOCIONAL QUE INVALIDA	

7

SITUACIONES ESPECIALES

7.1.

PACIENTE CON COMORBILIDADES

INSUFICIENCIA RENAL (IR)

DEFINICIÓN

El riñón es un órgano que realiza gran variedad de funciones entre las que figuran: regulación del equilibrio hidroelectrolítico y ácido base; excreción de sustancias bioactivas; excreción de fármacos y metabolitos así como de desechos metabólicos; regulación de la presión arterial; hematopoyesis; metabolismo de la vitamina D y gluconeogénesis¹.

La valoración de la función renal se realiza mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina (ClCr) o de la tasa de filtrado glomerular (FG).

Es importante recalcar que la existencia de insuficiencia renal (IR) no puede descartarse a pesar de la obtención de un valor de creatinina normal. Además, el filtrado glomerular puede ser difícil de medir en pacientes hipoproteicos, edematosos, caquéticos, todas ellas circunstancias relativamente frecuentes en pacientes con cáncer².

“La monitorización minuciosa de los efectos de los fármacos, la detección temprana de eventos y la corrección de dosis son los instrumentos fundamentales de seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer e IR”

En el cáncer **es fundamental monitorizar la función renal ya que muchos pacientes tendrán otras comorbilidades** u otros factores de riesgo añadidos que aumentarán la probabilidad de IR antes de recibir tratamientos potencialmente nefrotóxicos, entre los que se incluyen:

- Minorías étnicas.
- Bajo nivel económico/sociocultural.
- Edad.
- Enfermedad renal preexistente.
- Infecciones de repetición.
- Toxicidad farmacológica.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca.
- Enfermedades autoinmunes.

La prevalencia de $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ es superior a 20% en **pacientes con cáncer** (excluyendo el mieloma múltiple), lo que es cuatro veces más elevado que la población general. La edad del paciente, disfunción renal preexistente y comorbilidades crónicas (por ejemplo, diabetes, enfermedad renal, hipertensión e insuficiencia cardíaca) contribuyen al riesgo de IR así como la propia enfermedad y sus tratamientos (quimioterapia, analgésicos, radiofármacos, agentes de contraste utilizados en radiología y agentes antirresortivos, contrastes radiológicos).

“Se debe hacer un control estrecho del dolor y de la eficacia y seguridad de los tratamientos empleados”

La disminución no detectada de la función renal puede disminuir la seguridad del tratamiento; por lo tanto, se requiere monitorización renal en el caso de todos los pacientes con cáncer, no solo los que reciben tratamientos potencialmente nefrotóxicos³ **(Tabla 1)**.

Tabla 1. Fármacos que deterioran la función renal³.

Terapia	Fármaco
Quimioterapia	Metrotexato, mitomicina C, nitrosureas, cisplatino, isofosfamida, carboplatino, estreptozina, pentostatin
Terapia Molecular	Bevarizumab, sorafenib, sunitinib
Radiofármacos	Análogos somatostatina
Contrastes	Contrastes yodados, gadolinio
Bifosfonatos	Pamidronato, ac. zoledrónico, ibandronato
Analgésicos	AINE, inh. Cox-2

FISIOPATOLOGÍA

Los fármacos se pueden eliminar por excreción directa, sin ser metabolizados, o bien, tras un proceso de inactivación mediante procesos enzimáticos, ser eliminados en forma de productos de metabolismo. Esta **eliminación** se realiza a través de tres procesos diferentes:

- **filtración glomerular,**
- **secreción tubular activa,**
- **reabsorción tubular pasiva.**

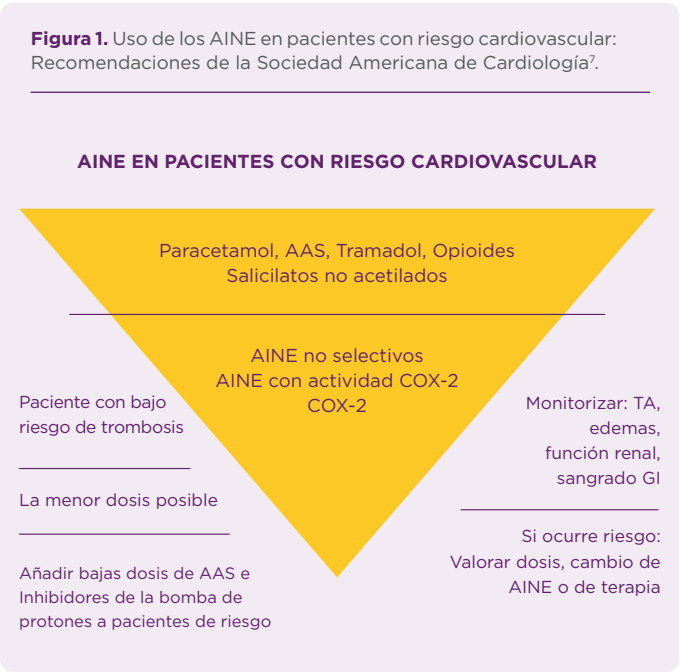
Los cambios en la función renal, generalmente, afectan a estos tres procesos de modo similar. La cantidad de fármaco que entra en la luz del túbulo renal por filtración, depende de la tasa de filtrado glomerular y del grado de unión a proteínas del fármaco; solo se filtrará la fracción no unida a proteínas. El paso del filtrado glomerular por las distintas partes del túbulo renal está sometido a procesos de secreción y reabsorción. La **pérdida progresiva de función renal a lo largo del tiempo no produce síntomas hasta que la tasa de filtración glomerular no baja al 10-15% de lo normal**. Inicialmente, puede aparecer hipertensión arterial y, más tarde, anorexia, náuseas y vómitos, debilidad, parestesias, anemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia^{1,3-5}.

MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON IR

Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol

La enzima ciclooxigenasa y, especialmente, la isoenzima tipo 2 (COX-2), regula la función renal, por lo que su inhibición por los AINE puede conducir a fallo renal. Los inhibidores COX-2 son más nefrotóxicos que los AINE convencionales en pacientes ancianos, hipertensos o con IR previa. Parece que este daño de los AINE en el riñón es reversible^{1,6-8}. El riesgo de desarrollar nefrotoxicidad es mayor en pacientes en tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, diuréticos o antibióticos nefrotóxicos o en pacientes deshidratados o con poca ingesta de líquidos (frecuente en muchos pacientes en tratamiento oncológico) (**Figura 1**).

Figura 1. Uso de los AINE en pacientes con riesgo cardiovascular: Recomendaciones de la Sociedad Americana de Cardiología⁷.



En los pacientes oncológicos con factores de riesgo como **IR crónica, enfermedad arteriosclerótica renal, diabetes mellitus, depleción de volumen, mayores de 60 años, uso concomitante de diuréticos, o cirrosis hepática, es recomendable evitar el uso de AINE**. Si no se pudiera evitar su uso, este deberá ser a la dosis mas baja posible y durante tiempo limitado.

Respecto al paracetamol, no está descrito como un fármaco nefrotóxico, deben evitarse las formulaciones solubles en pacientes con IR por contener un elevado contenido de sodio.

La **Tabla 2** resume el ajuste de dosis de fármacos analgésicos según la tasa de filtrado glomerular (FG).

Tabla 2. Ajuste de dosis de fármacos analgésicos según la tasa de filtrado glomerular.

Fármaco	Porcentaje de la dosis original según FG* estimado		
	FG >50 ml/min	FG 10-50 ml/min	FG <10 ml/min
OPIOIDES MAYORES			
Morfina	100%	50-75%	No se recomienda
Hidromorfona	50-100%	50%	25%
Oxicodona	100%	50%	No se recomienda
Metadona	100%	100%	50-75%
Fentanilo	100%	75-100%	50%
Tapentadol	100%	100%	No se recomienda
Buprenorfina	100%	100%	100%
Petidina	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda
Naloxona	100%	100%	100%
ADYUVANTES			
Duloxetina	100%	100%	No se recomienda
Venlafaxina	100%	100-50%	50%
Carbamazepina	100%	100%	75%
Oxcarbazepina	100%	100-50%	50%
Gabapentina	75%	50%	30% en 48 h
Pregabalina	75%	50%	30% en 48 h

*FG: Filtrado glomerular.

Opioides

Las recomendaciones sobre el uso de opioides en la IR y cáncer se basan en datos farmacocinéticos, extrapolación de los estudios en dolor no oncológico y de la experiencia clínica. El riesgo del uso de opioides en la IR se estratifica de acuerdo con la actividad de los metabolitos opioides, el potencial de acumulación y los reportes de efectos adversos/seguridad **(Tablas 3 y 4)**^{1,2,9,10}.

Tabla 3. Opioides en pacientes en IR terminal en tratamiento con diálisis^{12,11}.

Fármaco	Dializable	Seguro y eficaz en diálisis
Codeína	Sí	Evitar
Tramadol	Sí	Sí (Precaución; dosis máxima: 200 mg/24 h)
Morfina	Sí	Evitar
Hidormorfona	Sí (metabolitos)	Sí (Precaución)
Buprenorfina	No	Sí (Precaución)
Fentanilo	No	Sí (Precaución)
Oxicodona	¿?	Limitada evidencia
Metadona	No	Sí (solo médicos con experiencia)
Tapentadol	Sí	Limitada evidencia

Tabla 4. Ajuste de dosis con opioides en IR según el filtrado glomerular^{14,10-12}.

Fármaco	FG >50 ml/min	FG 50-30 ml/min	FG 30-10 ml/min	FG <10 ml/min (diálisis)
Codeína	100%/ 6h	75-50%/ 8h	Evitar	Evitar
Tramadol	100%	50%	50%/12 h (no retard)	50%/12 h (no retard)
Morfina	100%	75-50%	Evitar	Evitar
Fentanilo	100%	100-75%	50%	50%
Oxicodona	100%	75- 50%	Evitar	Evitar
Oxicodona/ Naloxona	100%	75- 50%	Evitar	Evitar
Buprenorfina	100%	100%	Ajuste?	Ajuste?
Tapentadol	100%	100%	No recomendado	No recomendado
Metadona	100%	100%	75-50%	75-50%

FG: Filtrado glomerular.

- **Opioides de segundo escalón**

- **Codeína:** es un profármaco, se metaboliza en el hígado principalmente a codeína-6-glucurónido de baja potencia y un 6-9% se desmetila a morfina, con gran variabilidad interindividual por polimorfismo genético (2D6).

La codeína y sus metabolitos se eliminan en la orina. Como la mayoría de los efectos son derivados de la transformación de codeína en morfina, las repercusiones clínicas dependen de la acumulación de sus metabolitos en presencia de fallo renal. Se han detectado casos de narcosis profunda y parada respiratoria asociados al uso de codeína en pacientes con IR. Se desaconseja en IR.

- **Dextropropoxifeno:** de estructura similar a la metadona, se desmetila a norpropoxifeno, que es neuro y cardiotoxico y se acumula en pacientes con fallo renal. La diálisis no es eficiente en su eliminación, por lo que no se recomienda su uso en la IR.
- **Tramadol:** se metaboliza en un 85% en el hígado a metabolitos. Todos ellos se excretan en un 90% por el riñón con un 30% de tramadol sin metabolizar, se acumulan en la IR duplicándose su vida media de eliminación, por lo que se debe ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30ml/min a una dosis máxima diaria de 200mg y evitar las formulaciones de liberación prolongada; si el aclaramiento de creatinina es <15ml/min reducir la dosis a 100mg/día, también en formulaciones de liberación inmediata⁸. El tramadol es el opioide de segundo escalón de elección en la IR.

- **Opioides de tercer escalón**

- **Morfina:** produce metabolitos activos (M3G y M6G) que se excretan por orina, no habiendo correlación entre el aclaramiento de los mismos y el de creatinina. La acumulación de M6G en pacientes con IR hace que su contribución al efecto analgésico sea mayor, pero también incrementa el riesgo de toxicidad, especialmente de somnolencia y depresión respiratoria. Su otro metabolito, la morfina-3-glucurónido (M3G), se acumula en la IR y puede disminuir el umbral de convulsiones y precipitar mioclonías, por ello, se debe evitar la morfina cuando la epilepsia y la IR coexisten. **Como conclusión: la morfina debe ser utilizada con precaución o evitada en pacientes con fallo renal.**

- **Oxicodona:** presenta metabolitos activos (noroxicodona y oximorfona), que se acumulan en pacientes con función renal alterada. Se debe ajustar la dosis en la IR y no se recomienda en pacientes con IR que precise diálisis.
- **Fentanilo:** es de los fármacos opioides más seguros en la IR, ya que no se acumula. Es **recomendado como primera elección** en las guías europeas y españolas^{2,5,13}.
- **Buprenorfina:** sus metabolitos (norbuprenorfina y buprenorfina-3-glucurónido) que pueden acumularse en caso de IR, pero son inactivos.

Por ello, es un fármaco potencialmente útil en pacientes con IR. Se aconseja precaución en el uso conjunto con benzodiazepinas ya que puede haber un efecto sinérgico. Es **recomendado como primera elección** conjuntamente con el fentanilo en las guías europeas^{2,13,14}.

- **Hidromorfona:** debido a su rápida metabolización a hidromorfona-3-glucurónido, el compuesto no se acumula en el organismo, siendo eliminado eficazmente con la diálisis, por lo que la hidromorfona **se puede usar en pacientes con IR en estadio final**. A pesar de ello, no está recomendada como fármaco de elección en muchas de las guías de dolor oncológico e IR.
- **Tapentadol:** se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos que se excretan por el riñón. Se puede utilizar en pacientes con IR leve o moderada, aunque no se recomienda su uso en IR grave por no haber estudios en este grupo de pacientes¹⁵.
- **Metadona:** se excreta por las heces, aunque un 20% se excreta en la orina. No es filtrado en diálisis y en pacientes anúricos, al ser excretado en las heces, no se observa acumulación, por lo que su uso es seguro en este grupo de pacientes. Se recomienda ajustes de la dosis cuando el aclaramiento de creatinina disminuye a menos de 10 ml/minuto. No se incrementan los efectos secundarios con su uso en pacientes en diálisis, siendo preferible a la hidromorfona en este grupo de pacientes¹⁶.

Es uno de los fármacos más estudiados en pacientes oncológicos con IR y sería de primera elección si no fuese por su dificultad de uso que hace que sea de segunda elección o para uso por profesionales formados en su utilización^{5,17}.

- **Petidina:** su metabolito, la norpetidina, es tóxico y se acumula en pacientes con IR produciendo hiperexcitabilidad nerviosa (con convulsiones) cuya intensidad se incrementa paralelamente al incremento de concentración de norpetidina en plasma y ésta no es reversible con naloxona. Por ello, la petidina **no debe utilizarse en pacientes con cualquier grado de IR.**
- **Naloxona:** antagonista de receptores μ , se utiliza vía oral en combinación con agonistas opioides (oxicodona, buprenorfina) para reducir el estreñimiento que producen. Se metaboliza en el hígado por glucuronización, siendo su biodisponibilidad oral despreciable. No se produce acúmulo en caso de IR.

Analgésicos adyuvantes

• Antidepresivos (Tabla 5)

- **Antidepresivos tricíclicos:** las concentraciones plasmáticas de metabolitos conjugados están aumentadas en pacientes con IR crónica, sin embargo no se observa incremento en los niveles plasmáticos de los metabolitos hidroxilados, por lo que, en principio, no es preciso reducir la dosis, aunque se aconseja monitorizar respuesta y efectos secundarios para ajustar la dosis^{18,19}.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina:**
 - **Duloxetina:** sus metabolitos son tóxicos y se excretan vía renal por ello, se debe evitar en pacientes con IR grave, aunque no es necesario ajustar dosis en IR leve a moderada.
 - **Venlafaxina:** tanto la venlafaxina como su metabolito se excretan por el riñón (87% de la dosis se recupera en la orina). Pacientes con IR leve no precisan ajuste de dosis, mientras que reducciones mayores en la función renal requieren iniciar tratamiento con dosis más bajas y ajustar dosis más despacio (reducir un 25-0% en la IR moderada). Es necesario monitorizar la presión arterial ya que en casos de acúmulo produce HTA²⁰.

• Anticonvulsivantes (Tablas 6 y 7)

- **Carbamazepina:** los metabolitos inactivos se excretan por el riñón y un 1% se excreta por la orina sin metabolizar, por lo que no es necesario ajustar la dosis en IR^{12,21,22}.

- **Oxcarbazepina:** en pacientes con IR leve, no es necesario ajustar la dosis, sin embargo, si el aclaramiento de creatinina es <30 ml/min, se produce una acumulación de su metabolito activo, por lo que es necesario reducir la dosis en un 50%, así como prolongar el tiempo necesario para el ajuste de dosis.

Es importante recordar que frecuentemente produce hiponatremia, por lo que será necesario la monitorización.

- **Gabapentina y pregabalina:** no se metabolizan en el hígado y se excretan totalmente por el riñón sin metabolizar. Es necesario realizar un ajuste de dosis cuando el aclaramiento de creatinina es <60 ml/min. La hemodiálisis elimina el 35% de la gabapentina plasmática y el 50% de la pregabalina, por lo que es necesario dar dosis complementarias al finalizar la diálisis²³.

Tabla 5. Ajuste de dosis de antidepresivos en IR según el filtrado glomerular¹¹⁸.

Fármaco	FG >50 ml/min	FG 50-30 ml/min	FG 30-10 ml/min	FG <10 ml/min (diálisis)
Amitriptilina	100%	100%	Ajuste lento, precaución	Ajuste lento, precaución
Nortriptilina	100%	100%	Ajuste lento, precaución (no retard)	Ajuste lento, precaución
Venlafaxina	100%	100-50%	50%	Evitar
Duloxetina	100%	100% Ajuste lento	Evitar	Evitar

FG: Filtrado glomerular.

Tabla 6. Ajuste de dosis de anticonvulsivantes en IR según el filtrado glomerular^{112,22}.

Fármaco	FG >50 ml/min	FG 50-30 ml/min	FG 30-10 ml/min	FG < 10 ml/min (diálisis)
Pregabalina	75%	50%	30%	30% y suplementar
Gabapentina	75%	50%	30%	30% y suplementar
Carbamacepina	100%	100%	100-75%	100-75%
Oxcarbacepina	100%	75%	50%	50% (Precaución)

FG: Filtrado glomerular.

Tabla 7. Recomendaciones para el uso de anticonvulsivantes en IR^{19,23}.

Fármaco	Dializable	Recomendaciones
Gabapentina	Sí	Suplementar tras hemodiálisis Desconocido en diálisis peritoneal
Pregabalina	Sí	Suplementar tras hemodiálisis Desconocido en diálisis peritoneal
Carbamacepina	No	No suplementar (<1% metabolitos en orina)
Oxcarbacepina	No datos	No hay datos (no suplementar en principio)

FG: Filtrado glomerular.

“El deterioro renal no debe retrasar el uso de opioides ni otros analgésicos indicados”

Otros fármacos

Los analgésicos sin aclaramiento prolongado incluyen **ketamina**, **remifentanilo** (utilizado en el contexto de la analgesia intra y postoperatoria), **alfentanilo** y **lidocaína**. Requieren reducción de dosis u otras precauciones: bupivacaína^{2,24}.

“La titulación de dosis debe ser a la baja y con ascensos cuidadosos especialmente con los fármacos nefrotóxicos”

Otros fármacos que se afectan por la IR y que, potencialmente, tienen un efecto analgésico son los **bifosfonatos** y el **denosumab**. Se deben ajustar las dosis de bifosfonatos según el ClCr (a partir de ClCr <50 ml/min y evitar en ClCr <30 ml/min). En el caso del denosumab con ClCr <30 ml/min, se debe disminuir la dosis y vigilar la posible hipocalcemia²⁵.

En la **Tabla 8** se detallan los fármacos analgésicos según requieran o no ajuste de dosis cuando la IR es avanzada.

Tabla 8. Ajuste de analgésicos en la IR avanzada.

No requieren ajuste de dosis	• Buprenorfina • Ketamina • Lidocaína • Remifentanilo • Metadona • Fentanilo • Carbamacepina • Amitriptilina
Uso con precaución	• Hidromorfona • Morfina • Oxycodona • Tramadol • Gabapentina • Pregabalina • Venlafaxina
Evitar	• Codeína • Meperidina • Duloxetina

Take-home messages

- » La monitorización minuciosa de los efectos de los fármacos, la detección temprana de eventos y la corrección de dosis, son los instrumentos fundamentales de seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer e IR.
- » El deterioro renal no debe retrasar el uso de opioides ni otros analgésicos indicados.
- » Se debe hacer un control estrecho del dolor y de la eficacia y seguridad de los tratamientos empleados.
- » La titulación de dosis debe ser a la baja y con ascensos cuidadosos, especialmente con los fármacos nefrotóxicos.

Bibliografía

1. Sanchez del Aguila MJ, iglesias Rozas PI. Dolor y comorbilidad: insuficiencia hepática, renal y respiratoria. Cap 45. En: Vidal J., Goicoechea C, Pérez C, Gálvez R, Margarit C, de Andrés J, Moreno A. Manual de Medicina del Dolor. Ed Panamericana. Madrid 2016; Pg: 451-460.
2. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:525-52.
3. Aapro M, Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:235-40.
4. Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, Izzedine H, Deray G. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain* 2005;6:137-48.
5. Harris DG. Management of pain in advanced disease. *Br Med Bull* 2014 Jun;110(1):117-28.
6. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1159-1172.
7. Cruz Hernández JJ, Álamo C, Carulla J, *et al.* Aula de Oncología médica en control del Dolor: Manual de Dolor. Coordinador: J. J. Cruz Fernández. Ed: Gráficas Enar. 2012.
8. Pham PC, Toscano E, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham PT. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus*. 2009 Apr;2(2):111-8.
9. Brecher DB, West TL. Pain management in a patient with renal and hepatic dysfunction. *J Palliat Med* 2014;17:249-52.
10. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review. *Support Care Cancer*. 2017 Feb;25(2):661-675.
11. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol* 2015;769:71-8.
12. Bansal AD, Hill CE, Berns JS. Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2015;28:404-12.
13. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, *et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-68.
14. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol* 2012;14:499-504.
15. Sánchez del Águila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther* 2015;37:94-113.
16. Perlman R, Giladi H, Brecht K, Ware MA, Hebert TE, Joseph L, Shir Y. Intradialytic clearance of opioids: methadone versus hydromorphone. *Pain* 2013;154:2794-800.
17. Brecher DB, West TL. Pain management in a patient with renal and hepatic dysfunction. *J Palliat Med* 2014;17:249-52.

18. Bautovich A, Katz I, Smith M, Loo CK, Harvey SB. Depression and chronic kidney disease: A review for clinicians. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:530-41.
19. Hedayati SS, Yalamanchili V, Finkelstein FO. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int* 2012;83:247-55.
20. Baghdadi NT, Banik S, Swartz SA, McIntyre RS. Psychotropic drugs and renal failure: Translating evidence for clinical practice. *Adv Ther* 2009;26:404-424.
21. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol* 2014;119:417-32.
22. Diaz A, Deliz B, Benbadis SR. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. *Expert Rev Neurother* 2012;12:99-105.
23. Pérez C, Margarit C, Gálvez R. A Review of Pregabalin for the Treatment of Peripheral and Central Neuropathic Pain and its Place in the Treatment of Chronic Pain. *Clin Med Rev Ther* 2011;3 325-346.
24. Brecher DB, West TL. Pain management in a patient with renal and hepatic dysfunction. *J Palliat Med.* 2014;17:249-52.
25. Aapro M, Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:235-40.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC)

DEFINICIÓN

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, estimándose que la mitad de los pacientes morirán dentro de los cinco años del diagnóstico. Los pacientes con ICC pueden experimentar distintos síntomas atribuibles a su patología cardíaca de base o a diferentes comorbilidades asociadas por razón de su edad y situación, siendo el dolor uno de los más importantes.

En estudios comunitarios **se ha observado la existencia de dolor mal controlado hasta en un 40-70% de los pacientes con ICC**. La razón de esta amplia diferencia estriba en que, en numerosas ocasiones, el dolor puede no ser adecuadamente identificado y evaluado así como en la propia renuencia del paciente a comunicar su dolor^{1,2}.

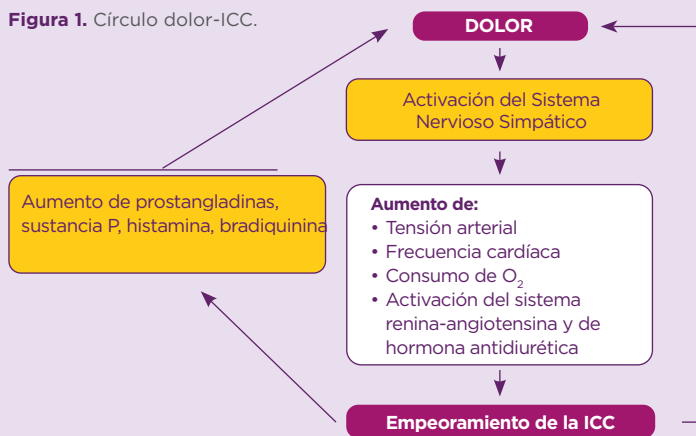
La incidencia real de ICC es difícil de estimar con exactitud. Así, por ejemplo, en pacientes tratados con cáncer de mama, la incidencia de ICC sintomática oscila entre 0,6% y 4,1%, mientras que la incidencia de miocardiopatía es superior, situándose entre el 3% y el 19%. Estas diferencias, apreciables en el caso del cáncer de mama y superponibles a otros tumores, pueden estar relacionadas con varios factores: diferencias en los regímenes de tratamiento, diferencias en el estado basal de los pacientes y en la presencia de otras comorbilidades, así como en diferencias en las definiciones de cardiomiopatía y en su evaluación³.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ICC EN PACIENTES CON CÁNCER

La **fisiopatología** del dolor oncológico en el paciente con ICC se asocia con un **mecanismo de retroalimentación que contribuye a empeorar tanto el dolor como la sintomatología propia de la ICC conduciendo a un rápido y progresivo deterioro de la condición del paciente (Figura 1)**.

El paciente con cáncer puede padecer **ICC** que, en ocasiones, puede verse **desencadenada o agravada** principalmente por el empleo de terapias antineoplásicas con fármacos, como **antra-ciclinas o trastuzumab** o por efecto de la **radioterapia** cuando es preciso irradiar volúmenes grandes de corazón^{4,5}.

Figura 1. Círculo dolor-ICC.



“La fisiopatología del dolor oncológico en el paciente con ICC se asocia con un mecanismo de retroalimentación que contribuye a empeorar tanto el dolor como la sintomatología propia de la ICC, conduciendo a un rápido y progresivo deterioro del paciente”

MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON ICC

En el paciente con cáncer e ICC resulta fundamental **identificar la causa primaria subyacente al dolor** para poder adaptar el tratamiento más eficaz en cada situación, con independencia de la irreversibilidad o no de la situación basal del paciente.

“Se debe vigilar atentamente la dosificación de los analgésicos que se excretan por vía renal como el tramadol o la morfina y sus derivados”

El manejo del dolor oncológico en el paciente con cáncer e ICC representa, en muchas ocasiones, un auténtico desafío. Varios analgésicos **no deben usarse** o usarse solo con precaución, en pacientes con ICC, como los **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**, que pueden causar retención de líquidos además de los riesgos de sangrado gastrointestinal. Por otro lado, debido a que los pacientes con ICC con frecuencia tienen deterioro de la función renal, es necesario manejar con precaución los AINE que pueden contribuir a deteriorar más la misma, así como **vigilar atentamente la dosificación de los analgésicos que se excretan por vía renal** como el tramadol o la morfina y sus derivados **(Tabla 1)**^{6,7}.

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento del dolor en pacientes con ICC.

Dolor	Tratamiento
Leve	Analgésicos no-opioides: paracetamol, metamizol
Moderado	Opioides menores*: tramadol, codeína
Grave	Opioides mayores*: morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo, etc.
Incontrolable pese a opioides	Bloqueos nerviosos, analgesia epidural, neurolisis, etc.
Dolor neuropático	Antidepresivos tricíclicos**; corticoesteroides***; anticonvulsivos***

* Vigilar función y aclaramiento renal.

** Vigilar aparición de arritmias.

*** Vigilar retención de líquidos.

Take-home messages

- » La fisiopatología del dolor oncológico en el paciente con ICC se asocia con un mecanismo de retroalimentación que contribuye a empeorar tanto el dolor como la sintomatología propia de la ICC conduciendo a un rápido y progresivo deterioro del paciente.
- » En el paciente con cáncer e ICC resulta fundamental identificar la causa primaria subyacente al dolor para poder adaptar el tratamiento más eficaz en cada situación, con independencia de la irreversibilidad o no de la situación basal del paciente.
- » Los antiinflamatorios no esteroideos no deben usarse, o usarse solo con precaución, en pacientes con ICC ya que pueden causar retención de líquidos además de los riesgos de sangrado gastrointestinal.
- » Se debe vigilar atentamente la dosificación de los analgésicos que se excretan por vía renal como el tramadol o la morfina y sus derivados.

Bibliografia

1. Adler ED, Goldfinger JZ, Kalman J, Park ME, Meier DE. Palliative Care in the Treatment of Advanced Heart Failure. *Circulation* 2009;120:2597-2606.
2. Evangelista LS, Sackett E, Dracup K. Pain and heart failure: Unrecognized and untreated. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009; 8:169-173.
3. Francis SA, Cheng S, Arteaga CL, Moslehi J. Heart failure and breast cancer therapies: moving towards personalized risk assessment. *J Am Heart Assoc.* 2014 Feb 28;3(1):e000780. doi: 10.1161/JAHA.113.000780
4. Gabbard J. Pain in Patients Who Have Heart Failure. <https://nursingandhealth.asu.edu/sites/default/files/pain-in-patients-who-have-heart-failure.pdf>, accesso Settembre 15, 2017.
5. Godfrey C, Harrison M, Medves J, Tranmer J. The symptom of pain with heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2006;12:307-313.
6. Goodlin SJ, Wingate S, Albert NM, Pressler SJ, Houser J, Kwon J, Chiong J, Storey CP, Quill T, Teerlink JR; PAIN-HF Investigators. Investigating pain in heart failure patients: the pain assessment, incidence, and nature in heart failure (PAIN-HF) study. *J Card Fail* 2012;18:776-83.
7. Tracy B, Sean Morrison R. Pain management in older adults. *Clin Ther* 2013;35:1659-68.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA (IH)

DEFINICIÓN

Se define insuficiencia hepática (IH) como la **incapacidad, en mayor o menor grado, de las células hepáticas para realizar sus funciones**. En la mayoría de los casos está provocada por enfermedades que afectan al hígado (hepatitis, tumores, cirrosis), siendo sus principales síntomas **ictericia, angiomas, eritema plantar, un olor especial del aliento y encefalopatía hepática con confusión mental o coma**¹. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada también pueden estar presentes ascitis (que conduce a dolor abdominal y lumbar) y ginecomastia (que conduce a la mastalgia).

En lo que a los pacientes oncológicos se refiere, una gran parte van a desarrollar IH a lo largo de su enfermedad, ya sea por tumores primarios de hígado como, más frecuentemente, por lesiones metastásicas hepáticas secundarias a un tumor primario. Entre otras causas, se encuentran la toxicidad hepática secundaria a fármacos, no solo analgésicos, sino también quimioterápicos e incluso fármacos tan novedosos como la inmunoterapia (hepatitis autoinmune).

MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON IH

El **tratamiento del dolor en pacientes con IH** sigue siendo hoy en día un **verdadero reto, llegando a ser insuficiente**, en muchas ocasiones, debido a **falta de eficacia terapéutica** o por la **gran cantidad de efectos adversos** asociados. Por ello, se aconseja, siempre que sea factible, la derivación a las Unidades del Dolor de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis que requieran analgésicos a largo plazo.

Para la selección del tratamiento más adecuado, es necesario conocer el mecanismo fisiopatológico responsable del dolor y el conocimiento profundo de los perfiles farmacocinéticos, así como de sus posibles efectos secundarios. En muchas ocasiones, la variabilidad en las recomendaciones para el uso de analgésicos en esta población lleva a un tratamiento insuficiente de estos pacientes.

Se recomienda, por ello, iniciar con la dosis mínima efectiva, seguido de una lenta titulación, con especial énfasis en el control de los efectos adversos, principalmente **evitando la polimedicación, la sedación y el estreñimiento** que predisponen al desarrollo de la encefalopatía hepática².

“El tratamiento del dolor en paciente con IH sigue siendo hoy en día un verdadero reto, aconsejando siempre que sea factible, la derivación a Programas de Manejo del Dolor para la selección del tratamiento más adecuado”

Pruebas de función hepática

De forma general, los pacientes con enfermedad hepática leve pueden ser tratados con fármacos de forma similar a los que tratamos a pacientes sanos. La posibilidad de presentar efectos adversos aumenta con el empeoramiento de la función hepática debido a cambios en la farmacocinética y hemodinámica de dichos fármacos. Afortunadamente, hoy en día, disponemos de varias pruebas complementarias que nos indican la condición del hígado. Las pruebas más comunes utilizadas en la práctica clínica habitual **incluyen la seriación sanguínea de las transaminasas, la bilirrubina, la fosfatasa alcalina, la albúmina y el tiempo de protrombina**. Estas pruebas se refieren a menudo como **“pruebas de la función hepática”**, aunque este término es algo engañoso, ya que la mayoría no reflejan con precisión lo bien que el hígado está funcionando y valores anormales pueden ser causados por enfermedades no relacionadas con el hígado.

Existen otras pruebas algo más sensibles que los niveles de bilirrubina sérica, como la **medición sérica de los ácidos biliares**, pero al ser muy inespecíficas, rara vez se usan.

Hasta el momento, se desconoce el punto de corte de la función hepática necesario para modificar la elección o selección de un analgésico en paciente con alteración de la función hepática.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan que las modificaciones de la prescripción de fármacos deben considerarse, generalmente, en pacientes que han desarrollado enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis, particularmente cuando están acompañados de hipertensión portal (como las varices esofágicas, ascitis o gastropatía portal). Como en toda indicación, existen excepciones importantes como serían los pacientes que siguen consumiendo alcohol activamente y los pacientes politratados que reciben múltiples medicamentos, ya que pueden desarrollar hepatotoxicidad severa por el uso concomitante de otros fármacos independientemente de la gravedad de la insuficiencia hepática³.

“La elección de agentes analgésicos apropiados en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis requiere un conocimiento profundo de sus perfiles farmacocinéticos y de sus posibles efectos secundarios”

Alteraciones farmacocinéticas asociadas a la insuficiencia hepática

A la hora de seleccionar un fármaco u otro, debemos saber que los fármacos que se administran por vía oral se absorben desde el tracto gastrointestinal a la vena porta y son sometidos a un fenómeno de “primer paso hepático”, donde se metabolizan parcialmente antes de alcanzar la circulación sistémica. Es de entender que aquellos pacientes con enfermedad hepática que desarrollan circulación colateral, vean reducida la cantidad de riego sanguíneo que llega al hígado y, por lo tanto, un aumento de la biodisponibilidad de los fármacos como consecuencia de la reducción del metabolismo de primer paso. Otro dato a tener en cuenta en los pacientes con IH, y especialmente en la cirrosis, es que la producción de proteínas, como la albúmina y la alfa-1-glicoproteína, se ve disminuida y con ello se produce un aumento de la fracción libre de ciertos fármacos, incrementando así su volumen de distribución. También es frecuente que los pacientes con enfermedad hepática grave presenten alteraciones de la función renal (síndrome hepato-renal), de tal forma que puede producirse la acumulación del fármaco y el aumento de los efectos secundarios⁴.

Valoración de la seguridad de los fármacos en IH

- AINE

El efecto primario de los AINE es inhibir la enzima ciclooxigenasa, lo que impide la transformación final del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Se han descrito dos isoformas relacionadas de la enzima ciclooxigenasa (COX): COX-1 y COX-2. Su uso se asocia con un mayor riesgo de hemorragia por varices, deterioro de la función renal y desarrollo de ascitis resistente a diuréticos. Por lo tanto, **los AINE (incluyendo ácido acetil salicílico [AAS]) generalmente deben evitarse en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis**. También pueden producir toxicidad gastrointestinal, ya que inhiben la producción de prostaglandinas implicadas en la protección de la mucosa gastrointestinal de agentes nocivos como el ácido gástrico. También inhiben la producción de tromboxano que conduce a la disminución de la agregación plaquetaria y a la alteración de la hemostasia.

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes que toman AAS u otros AINE son, al menos, tres veces más propensos a tener sangrado gastrointestinal severo de úlceras pépticas en comparación con los pacientes que no toman AINE. Este riesgo puede aumentar aún más en los pacientes que tienen una coagulopatía subyacente, como ocurre en los pacientes con cirrosis avanzada. La AAS, sola o junto con otros AINE, se ha asociado con hemorragia por varices. En un estudio de casos y controles, los pacientes con hemorragia varicosa tuvieron 2,8 veces más probabilidades de haber utilizado AINE en la semana anterior a la hemorragia en comparación con los pacientes con cirrosis con varices esofágicas que no habían sangrado.

Otra preocupación, relacionada con el uso de **AINE** en pacientes con cirrosis, es que **disminuyen los efectos natriuréticos de los diuréticos en pacientes con ascitis, lo que conduce a deterioro del aclaramiento del agua libre y empeoramiento de la ascitis y edema**.

El uso de AINE debe ser considerado cuando se evalúan pacientes con aparente ascitis resistente a diuréticos.

“Los AINE están contraindicados en pacientes con IH, ya que pueden inducir insuficiencia renal aguda y/o sangrado gastrointestinal”

- AINE selectivos

Los inhibidores selectivos de COX-2 son analgésicos eficaces que están asociados con una incidencia disminuida de toxicidad gastrointestinal y renal. Sin embargo, se han asociado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos. En la actualidad, **se aconseja no utilizar estos agentes en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis** debido a que los datos son limitados sobre su uso en estos pacientes. Se necesitan más estudios para abordar el uso de inhibidores de la COX-2 en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis.

“La experiencia con los inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis es limitada. En la actualidad, se aconseja no utilizar estos agentes en estos pacientes”

- Paracetamol

Parece ser seguro en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis cuando se usa en las dosis recomendadas. Los pacientes que abusan crónicamente del alcohol (incluso aquellos sin cirrosis) deben usar paracetamol con extrema precaución puesto que existe una mayor probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad. Aunque las dosis de hasta 4 gramos por día parecen ser seguras en pacientes sanos, se recomienda con frecuencia que los pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica avanzada limiten la ingesta de paracetamol a 2 gramos al día, en parte debido a la preocupación por el meta-

bolismo alterado del paracetamol en la enfermedad hepática. Por lo general, se recomienda limitar la ingesta de paracetamol a **2 gramos por día** para la mayoría de los pacientes, estando contraindicado su uso en pacientes con hepatitis alcohólica grave o lesión hepática aguda.

- **Opioides**

Se metabolizan a través de oxidación/conjugación hepática y glucuronidación. La depuración de los opioides depende de la unión a las proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo hepático y la capacidad de la enzima hepática y por tanto, deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada. A pesar de ello, la administración crónica de cualquier opioide puede conducir a la tolerancia que requiere dosis cada vez mayores para lograr el mismo efecto y por tanto, puede existir un riesgo creciente de encefalopatía hepática.

- **Morfina:** experimenta rápida glucuronidación en el hígado con subsecuente metabolismo sistémico. Aunque la glucuronidación se conserva a pesar de la disminución de la función hepática, múltiples estudios han demostrado que la depuración de la morfina se retrasa en los pacientes con cirrosis en un 35 a 60 por ciento. Además, la morfina aumenta su biodisponibilidad oral en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis debido a la reducción del primer paso hepático. Por ello, la morfina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis para evitar la acumulación. En un paciente con cirrosis con insuficiencia renal concomitante se debe evitar su uso ya que la acumulación de metabolitos hidrófilos puede conducir a actividad convulsiva, depresión respiratoria y encefalopatía hepática.
- **Meperidina:** es un opioide sintético con propiedades adictivas más bajas que la morfina. Se metaboliza ampliamente en el hígado y su depuración se ve afectada significativamente por la disfunción hepática, su depuración se reduce y su vida media se alarga. Puede tener efectos analgésicos impredecibles y un mayor riesgo de toxicidad en pacientes con cirrosis. Como resultado, se recomienda evitar la meperidina en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis. Otros opioides que son metabolizados por los sistemas oxidativos también tienen un aclaramiento reducido. Esto se ha demostrado con meperidina, propoxifeno, alfentanilo y

tramadol. Al igual que la morfina, estos fármacos aumentan su biodisponibilidad en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis. De este modo, la administración repetida de estos fármacos puede conducir a una acumulación no deseada de los fármacos y sus metabolitos.

- **Codeína:** es un opioide que actúa como analgésico, antitussivo, antihipertensivo, antiansioso y sedante, y tiene efectos hipnóticos. La codeína se convierte en morfina por las enzimas CYP2D6 del citocromo P450, en el hígado. Dado que la codeína no se metaboliza en pacientes con IH (debido a la reducida capacidad de la enzima), sus efectos analgésicos pueden no aparecer en este grupo de pacientes. Por lo tanto, los pacientes con IH deben evitar su uso, recomendándose la selección de otro analgésico.
- **Tramadol:** está indicado para aliviar el dolor moderado a severo. Es un agonista del receptor del opioide μ y de los receptores de los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos que inhiben la recaptación de norepinefrina. Es metabolizado por CYP3A4 y CYP2D6 en el hígado, siendo excretado en la orina. La vida media del fármaco es de 4-6 horas. Los compuestos se metabolizan en metabolitos activos en el hígado. Dado que las enzimas metabólicas del hígado se reducen en pacientes con IH, el fármaco no puede ser metabolizado a sus metabolitos activos. Básicamente, se recomienda el uso de fármacos alternativos para el alivio del dolor. El riesgo de depresión respiratoria, que es la complicación más fatal de estos fármacos, aparece menos con el tramadol oral que con la morfina. Sin embargo, algunos hepatólogos han tenido experiencias favorables con el tramadol en pacientes con cirrosis en los que el paracetamol no fue eficaz.
- **Fentanilo:** este fármaco es principalmente metabolizado por el hígado y es excretado a través de los riñones. Se desconoce si el metabolismo del fentanilo está afectado en pacientes con disfunción hepática grave. No existen datos sobre el fentanilo transdérmico y la IH, sin embargo, se supone que la IH puede alterar la permeabilidad de la piel y por tanto, la absorción del fármaco, aunque no se ha determinado tal relevancia.
- **Oxicodona:** se transforma en metabolitos α y β oxicodona por las vías CYP3A4 y CYP2D6 en el hígado y es excretada por los riñones. Un estudio llevado a cabo en 24 pacientes con disfunción hepática leve a moderada mostró que las concen-

traciones plasmáticas máximas de oxicodona eran 50% mayores en comparación con las de controles sanos. Además, la vida media de eliminación se incrementó en 2,3 horas. La oxicodona debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis y, si se usa, se debe administrar a dosis reducidas y a intervalos de dosificación prolongados.

La dosis inicial de oxicodona en pacientes con IH grave debe reducirse al 30-50% de la dosis inicial estándar.

- **Hidromorfona:** es una cetona hidrogenada de morfina que es metabolizada por el hígado. Este opioide carece de metabolitos tóxicos, pero es aproximadamente cinco veces más potente que la morfina. En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis, la eliminación de hidromorfona se ve afectada y la vida media se prolonga. La hidromorfona, como la oxicodona, se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis, y si se usa, se debe administrar a dosis reducidas e intervalos de dosificación prolongados.
- **Metadona:** es un opioide de acción prolongada y se utiliza en la terapia de deshabituación de opioides y en el tratamiento del dolor intenso de cualquier etiología. La metadona se metaboliza por el CYP3A4 que es una isoenzima que se satura con mucha rapidez en paciente con IH severa, produciéndose una acumulación del fármaco. Por tanto, en pacientes con daño hepático severo se debe disminuir la dosis y vigilar cuidadosamente, pues puede precipitarse una encefalopatía porto sistémica. Debido a su vida media impredecible y a sus potenciales efectos secundarios se recomienda ser utilizada solo por expertos.

“Los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis”

- **Oxicodona-naloxona**

El antagonista opioide naloxona se añade a la oxicodona para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxicodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino. En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con IH aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con IH todavía no se conoce. Este fármaco debe ser administrado, por tanto, con precaución en pacientes con IH leve y está contraindicado en pacientes con IH moderada o grave.

- **Tapentadol**

Se trata de un analgésico de acción central que actúa a través de un doble mecanismo de acción como agonista de receptores opioides μ e inhibiendo la recaptación de noradrenalina. **En pacientes con IH leve no es necesario ajustar la dosis y debe usarse con precaución en los pacientes con IH moderada.** El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con la dosis más baja disponible, esto es 25 mg ó 50 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada, y la frecuencia de administración es dos veces al día. Al inicio del tratamiento no se recomienda una dosis diaria superior a 50 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada. El tratamiento posterior debe ajustarse de tal modo que se mantenga la analgesia con una tolerabilidad aceptable. No se ha estudiado en pacientes con IH grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población.

- **Coadyuvantes para el dolor neuropático**

Existe una gran variedad de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático, incluyendo apósitos tópicos de lidocaína, y parches como los de capsaicina gabapentina, pregabalina, nortriptilina y carbamazepina.

- **Antidepresivos**

La **amitriptilina** es un antidepresivo tricíclico que tiene indicación en el tratamiento del dolor neuropático y que, generalmente, se inicia con 25 mg diarios en dosis divididas o una sola dosis al acostarse.

El **duloxetina** es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina que se utiliza en

el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos y que es el único con eficacia demostrada en polineuropatía inducida por quimioterapia.

La **nortriptilina** es un antidepresivo tricíclico que también se utiliza en el tratamiento del dolor neuropático. Tiene un extenso metabolismo hepático de primer paso y tiene efectos secundarios anticolinérgicos y cardiovasculares relacionados con la dosis. En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis, se debe comenzar con una dosis de 10 mg por vía oral cada noche. La dosis puede graduarse progresivamente y se deben utilizar dosis bajas de mantenimiento (por ejemplo, de 25 a 50 mg) para disminuir el riesgo de acumulación de fármacos y metabolitos.

La **carbamazepina** debe evitarse en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis debido a que se ha asociado con hepatotoxicidad y puede precipitar una descompensación rápida en pacientes con cirrosis^{2,5,6}.

- Anticonvulsivantes

La **gabapentina** y la **pregabalina** son fármacos anticonvulsivantes que no se metabolizan hepáticamente y dependen de la función renal para el aclaramiento. Pueden causar sedación, ataxia, mareos y náuseas, lo que puede limitar su utilidad en pacientes con hepatitis crónica avanzada o cirrosis. La gabapentina se puede iniciar con una dosis diaria de 300 mg VO y la pregabalina a 25-50 mg 2 veces al día (VO). Las dosis se pueden ajustar gradualmente. Ambos fármacos no precisan ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal.

“La gabapentina, la pregabalina y la nortriptilina se pueden utilizar para tratar el dolor neuropático en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis, pero las dosis son inferiores a las utilizadas en pacientes que no tienen cirrosis”

Tabla 1. Recomendaciones en IH⁷.

	Metabolismo	Eliminación	Metabolitos	Farmacocinética	Recomendaciones
Paracetamol	Glucuronooconjugación	Renal	N-acetil-p-benzoquinoneimina	↑Vida media	Reducir dosis
Tapentadol	Glucuronooconjugación	Renal	Tapentadol-O-glucurónido Sulfato de tapentadol	↑Biodisponibilidad	Inicio a dosis bajas (recomendado en cirrosis moderada-severa)
Tramadol	Metilación (Cit. P450)	Renal	O-metil-tramadol	↑Vida media	Reducir la dosis Aumentar intervalo dosis
Metadona	Oxidación (Cit. P450)	Renal	No	↑Biodisponibilidad	¿No necesidad de ajuste?
Morfina	Glucuronidación	Renal	M6G y M3G	↑Biodisponibilidad ↑Vida media	Reducir la dosis Aumentar intervalo dosis
Hidromorfona	Glucuronooconjugación	Renal	H3G	↑Biodisponibilidad	Reducir dosis
Buprenorfina	Oxidación (Cit. P450)	Fecal	Norbuprenorfina		PRECAUCIÓN
Oxicodona	Oxidación (Cit. P450)		Oximorfona Noroxicodona	↑Vida media	Reducir dosis Aumentar intervalo dosis
Tricíclicos	Citocromo P450			↑Vida media	Reducir dosis Aumentar intervalo dosis
Gabapentina	No metabolismo hepático	Renal		↑Vida media	Reducir dosis

Take-home messages

- » El tratamiento del dolor en pacientes con IH sigue siendo hoy en día un verdadero reto, aconsejando siempre que sea factible, la derivación a Programas de Manejo del Dolor para la selección del tratamiento más adecuado.
- » De manera general, los pacientes con IH leve pueden ser tratados con una elección similar de fármacos a los pacientes sanos.
- » La elección de agentes analgésicos apropiados en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis requiere un conocimiento profundo de sus perfiles farmacocinéticos y de sus posibles efectos secundarios.
- » El paracetamol es un analgésico eficaz y seguro para la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática crónica. Se recomienda con frecuencia que los pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica avanzada limiten la ingesta de acetaminofeno a 2 g/día y evitarlo totalmente en pacientes con hepatitis alcohólica grave o lesión hepática aguda.
- » Los AINE están contraindicados en pacientes con IH, ya que pueden inducir insuficiencia renal aguda y/o sangrado gastrointestinal. En cuanto a los inhibidores selectivos de la COX-2, la experiencia en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis es limitada. En la actualidad, se aconseja no utilizar estos agentes en estos pacientes.
- » Los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis. El fentanilo parece ser seguro en pacientes con disfunción hepática moderada. La morfina, la oxicodona y la hidromorfona deben usarse en dosis reducidas y en intervalos prolongados de administración. Tramadol puede ser seguro, pero la experiencia es limitada.
- » Los efectos de la codeína son difíciles de predecir, por lo que deben considerarse alternativas.
- » En cuanto a tapentadol, en pacientes con IH leve no es necesario ajustar la dosis y debe usarse con precaución en los pacientes con IH moderada. No se ha estudiado en pacientes con IH grave.

- » La gabapentina, la pregabalina y la nortriptilina se pueden utilizar para tratar el dolor neuropático en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis, pero las dosis son inferiores a las utilizadas en pacientes que no tienen cirrosis. Debe evitarse el uso de la carbamazepina.

Bibliografía

1. Soleimanpour H, Safari S, Nia KS, Sanaie S, Alavian SM. Opioid drugs in Patients with Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon* 2016; 16:e32636.
2. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y. Analgesics in patients with hepatic impairment. *Drugs* 2012;72:645-1669.
3. Balcells, A. La Clínica y el Laboratorio. Masson-Salvat, 1989;295-308.
4. Ladero JM, Vargas E, Utilización de medicamentos en las enfermedades hepáticas. *Manual de Medicina*. Masson- Salvat, 1993:1956-1962.
5. Ojeda A, Moreno Luis A. Tratamiento del dolor en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:35-45.
6. Mendoza-Reyes Jonathan. Manejo del dolor en el paciente con insuficiencia hepática o renal. *Revista mexicana de Anestesiología* 2014;37:S56-S59.
7. Sánchez del Aguila MJ, Iglesias Rozas Pl. Dolor y comorbilidad: insuficiencia hepática, renal y respiratoria. Cap 45. En: Vidal J, Goicoechea C, Pérez C, Gálvez R, Margarit C, de Andrés J, Moreno A. *Manual de Medicina del Dolor*. Ed Panamericana. Madrid 2016; Pg: 451-460.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se dispone de tratamientos oncológicos que prolongan la vida y mejoran la calidad de vida, sin embargo, el tratamiento y el cuidado de los pacientes ancianos con cáncer es frecuentemente escaso o poco adecuado en las residencias o instituciones encargadas de su cuidado. Un número cada vez mayor de pacientes con cáncer ingresan en una residencia al final de su vida^{1,2}. Los pacientes con deterioro cognitivo representan, dentro de las residencias, un grupo con tendencia a aumentar y con necesidades cada vez más complejas en cuanto a la valoración y tratamiento de los síntomas relacionados con el cáncer, específicamente en el aspecto de valoración y tratamiento del dolor^{1,3}.

La valoración del dolor y otros síntomas es particularmente compleja en estos pacientes precisamente por su reducida capacidad de comunicación y de autoevaluación del dolor. Los pacientes con deterioro cognitivo y cáncer están en situación de mayor riesgo de tener el dolor infratratado y otros síntomas que los pacientes cognitivamente sanos, ya que no pueden comunicar el dolor, los síntomas ni el efecto del tratamiento⁴. Como resultado, los pacientes con demencia que experimentan dolor no reciben frecuentemente el tratamiento que deberían⁵⁻⁷.

DEFINICIÓN

Se define demencia como un cuadro clínico secundario a un deterioro funcional cerebral de naturaleza progresiva, que lleva a un deterioro de múltiples funciones corticales superiores incluyendo la memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje y juicio⁸. La causa más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA); sin embargo, otras causas como la demencia vascular (VaD), la demencia frontotemporal (FTD) y la demencia por cuerpos de Lewy, son también muy prevalentes. En cada uno de los subtipos de demencia se producen cambios neuropatológicos específicos, que son responsables del deterioro funcional.

“Existe una evidencia contradictoria acerca del impacto de la fisiopatología de la demencia en el procesamiento del dolor y de la percepción”

Además del efecto sobre la cognición, la neurofisiopatología de la demencia es responsable de otros muchos síntomas, como son los **trastornos del comportamiento, problemas psicológicos y la pérdida del lenguaje y la comunicación**. Aunque la **pérdida de memoria** es el síntoma mejor conocido, estos síntomas junto con otras enfermedades concomitantes son las que tienen un mayor impacto en la calidad de vida y son una de las razones más importantes por las que precisan ayuda e institucionalización⁹.

El dolor constituye uno de los problemas más complejos de abordar en el tratamiento de los pacientes con deterioro cognitivo y demencia. La prevalencia del dolor crónico está fuertemente relacionada con el incremento de la edad, con una prevalencia del 72% en los mayores de 85 años¹⁰.

El dolor en demencia también se expresa frecuentemente por alteraciones del comportamiento. De hecho, el dolor se cree que es una de las principales causas de aparición de estas alteraciones¹¹. Sin embargo, este nexo causal es a menudo difícil de identificar, ya que estas alteraciones del comportamiento cambian a lo largo de la progresión de la demencia y son más frecuentes en los estadios finales de la enfermedad¹².

“Las alteraciones en el procesamiento del dolor pueden tener consecuencias significativas para la valoración y tratamiento del mismo dolor en la demencia y debe tenerse en cuenta cuando se diseñan determinados abordajes para el tratamiento del dolor en estos pacientes”

Los cambios de conducta que resultan del dolor del paciente, como la agitación y agresividad, pueden resultar enormemente angustiosos para el paciente y sus cuidadores además de conllevar una prescripción inadecuada de medicación antipsicótica en lugar de un tratamiento correcto del dolor. Además los fármacos analgésicos también se asocian con la aparición de efectos adversos importantes como son el aumento de la mortalidad, de eventos cardiovasculares y del riesgo de caídas^{13,14}.

Otra cuestión importante, y a menudo olvidada, es el impacto en los cambios neuropatológicos de la demencia en la percepción del dolor¹⁵. La **sinomatología de la demencia también complica la valoración del dolor por parte del enfermo, especialmente difícil debido a la pérdida de las habilidades para comunicarse** que habitualmente ocurre a lo largo de la enfermedad¹⁵. Como resultado, las herramientas habituales para la valoración del dolor dejan de ser válidas y fiables, además de difíciles de usar en este grupo de pacientes.

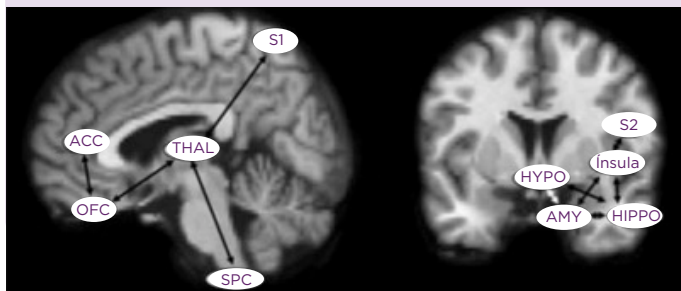
FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR Y DETERIORO COGNITIVO

Se han descrito **dos vías neuronales de transmisión y procesamiento del dolor a nivel central**¹⁵⁻¹⁸:

- 1. Sistema medial.** Engloba la amígdala, tálamo medial, hipocampo, córtex cingular anterior y córtex prefrontal anterior. Procesa los aspectos cognitivo-evaluativo, motivacional-afectivo y autonómico-endocrino del dolor.
- 2. Sistema lateral.** Comprende, entre otras, las áreas somatosensoriales primarias así como los núcleos talámicos laterales. Procesa los aspectos sensoriales-discriminativos del dolor (localización, intensidad y calidad).

Recientemente se ha propuesto la existencia de una **tercera vía**, en la que intervendría el **sistema de dolor límbico o rostral** y mediaría en los aspectos comportamentales del dolor: p. ej. la conducta de agitación como una reacción al dolor¹⁹ (**Figura 1**).

Figura 1. Regiones corticales y subcorticales implicadas en el procesamiento del dolor: córtex cingulado anterior (ACC), córtex primario somatosensorial (S1), córtex secundario somatosensorial (S2), córtex orbitario frontal (OFC), tálamo (THAL), médula espinal (SPC), hipotálamo (HYPO), amígdala (AMY), e hipocampo (HIPPO)⁴.



En la **enfermedad de Alzheimer (EA)**, la distribución de los cambios neuropatológicos lleva a un mayor impacto en las áreas cerebrales del sistema medial que en las del lateral. Esto podría implicar que los aspectos cognitivos-evaluativos y los motivacionales-afectivos del dolor se afectaran más que los aspectos sensorial-discriminativos¹⁵. Las consecuencias en la práctica clínica para estos pacientes son: un umbral del dolor similar a un paciente no demenciado, pero una **mayor tolerancia al dolor**.

Sin embargo, a pesar de que esto es avalado en distintos estudios^{20,21} otros indican datos contradictorios llegando a la conclusión de que el procesamiento del dolor en los pacientes con EA podría estar aumentado^{17,22}.

“Es importante tener en cuenta que el impacto fisiopatológico puede ser diferente en distintos tipos de demencia e incluso de uno a otro paciente”

Los cambios de conducta en la EA leve o moderada son más marcados que en la EA avanzada debido a la alteración del cuerpo estriado¹⁹.

Se han encontrado también asociaciones relativamente fuertes entre dolor y depresión, así como con alteraciones inespecíficas del comportamiento^{23,24}.

La asociación del dolor con estados de agitación, agresividad, delirio, desorientación y resistencia al cuidado se ha establecido aunque el nexo es menos consistente²⁵⁻²⁸.

La actividad cerebral entre las regiones cortical y subcortical parece estar aumentada en pacientes con EA. En los pacientes con EA, el córtex prefrontal dorsolateral derecho, hipotálamo y sustancia gris periacueductal, tendían a estar constantemente activadas cuando recibían estímulos dolorosos repetitivos y, a su vez, mantenían una actividad cerebral generalizada²⁹. Por ello, es probable que los enfermos de Alzheimer requieran dosis mayores de analgésicos para controlar su dolor de lo que, normalmente, sería de esperar en un paciente cognitivamente sano.

“Existe un grado importante de incertidumbre sobre el efecto de estos cambios fisiopatológicos en demencia, esta falta de conocimiento contribuye a complicar la toma de decisiones en la práctica clínica y a mantener opciones de tratamiento analgésico inadecuadas”

EVALUACIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES CON DEMENCIA

La evaluación precisa del dolor es un requisito imprescindible para lograr un adecuado control del dolor y también sirve para valorar el impacto (positivo) y los efectos adversos potenciales de los analgésicos. En los pacientes con demencia, es particularmente difícil debido a la pérdida de la capacidad de comunicación inherente a esta enfermedad, que limita el relato subjetivo del dolor que podría normalmente esperarse en pacientes adultos sanos.

“En los pacientes con demencia es particularmente difícil la valoración del dolor debido a la pérdida de la capacidad de comunicación que limita el relato subjetivo del dolor”

La Sociedad Americana de Geriátría hace hincapié en la necesidad de dedicar más tiempo a la evaluación del dolor en los pacientes con deterioro cognitivo, con especial atención a las conductas verbales o no verbales, a los cambios en el funcionamiento habitual y a la opinión de los cuidadores³⁰.

Valoración del dolor mediante la autoevaluación del paciente

En los estados más tempranos de demencia cuando el deterioro cognitivo es aun limitado y la capacidad de comunicación están casi intactas, es posible una autoevaluación del dolor.

Las escalas verbales simples o las numéricas categóricas son las más recomendadas. A medida que la enfermedad progresa la autoevaluación del dolor se hace cada vez más difícil.

En los estadios más avanzados de la demencia, la mayoría de los individuos no son capaces de comunicarlo. Además de la pérdida de la capacidad de comunicación, estos pacientes dejan de ser capaces de reconocer su dolor y son incapaces de reportar o anticipar su inicio y duración, además de no comprender preguntas relacionadas con la evaluación de su dolor³¹. **En estos pacientes la autoevaluación de dolor no es posible** y es necesaria la colaboración de un cuidador principal, que conozca al paciente y cómo es su conducta habitual.

“En todo momento se debe tratar de obtener alguna forma de autoevaluación del dolor dentro de las limitaciones de la enfermedad y síntomas de cada paciente”

Valoración del dolor mediante la observación de la conducta

Cuando el testimonio directo del paciente no es posible, la observación y detección de las conductas relacionadas con el dolor son una herramienta valiosa para la identificación del dolor en demencia. La American Geriatric Society (AGS) publicó recientemente una guía en la que destacaba las distintas expresiones del dolor en el comportamiento de los ancianos, incluyendo expresiones faciales, movimientos corporales y vocalizaciones, que son útiles para desarrollar herramientas de evaluación de dolor en demencia³⁰ **(Tabla 1)**.

Las expresiones faciales son particularmente útiles en la detección del malestar en la EA^{32,33}. Los componentes afectivos y sensoriales del dolor se expresan en la cara de estos pacientes de modo diferente: los sensoriales mediante movimientos alrededor de los ojos, y los afectivos mediante movimientos de las cejas y del labio superior³⁴.

Sin embargo, la mayor parte de estos prometedores instrumentos de evaluación de dolor disponibles precisan de un mayor grado de validez en los pacientes con demencia y de una determinación de su utilidad real en la práctica clínica³⁵.

MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON DETERIORO COGNITIVO

Infratratamiento del dolor en pacientes con deterioro cognitivo

Los estudios muestran una elevada prevalencia de dolor en el grupo de pacientes con deterioro cognitivo (37% al 60%), independientemente de la gravedad del mismo, en residencias o instituciones³⁶⁻³⁹, sin embargo se observa una reducción del número de prescripciones de analgésicos y, en general, de los tratamientos indicados para el dolor en pacientes con deterioro cognitivo, en residencias, instituciones y también durante los ingresos hospitalarios^{36,40-44}.

Cuando se prescriben analgésicos en pacientes con demencia, generalmente se hace a **menor dosis**, y los analgésicos **opioides** tienen todavía **menos probabilidades de ser prescritos**¹².

Esta situación parece ser todavía más frecuente para los pacientes que sufren demencia más avanzada y en etnias minoritarias^{39,46,47}.

Tabla 1. Paciente anciano con deterioro cognitivo: Expresiones de dolor⁴⁵.

Expresiones faciales	• Ceño fruncido; triste, cara asustada • Ceja fruncida y arrugada • Ojos cerrados o apretados • Cualquier expresión distorsionada • Parpadeo rápido
Verbalizaciones, vocalizaciones	• Suspirar, gemir • Gruñir, cantar, gritar • Respiración ruidosa • Pidiendo ayuda • Abusivo verbalmente
Movimientos corporales	• Postura corporal rígida y tensa, guardia • Inquietud • Aumento de la estimulación, balanceo • Movimiento restringido • Cambios de marcha o movilidad
Cambios en las interacciones interpersonales	• Tratamiento agresivo, combativo, resistente • Disminución de las interacciones sociales • Socialmente inapropiado, disruptivo • Ausente • Cambios de marcha o movilidad
Cambios en los patrones de actividad o rutinas	• Rechazo de alimentos, cambio de apetito • Aumento de los períodos de descanso • Sueño, cambios de patrón de descanso • Cese repentino de las rutinas • Aumento de la dejadez • Cambios de marcha o movilidad
Cambios en el estatus mental	• Llanto o lágrimas • Aumento de la confusión • Irritabilidad o angustia

Estos hallazgos indican la **necesidad de priorizar el alivio del dolor** entre los **pacientes con demencia diagnosticados de cáncer**.

“El nivel de evidencia actual en el manejo del dolor en pacientes con demencia demuestra la grave falta de valoración efectiva del dolor y de un adecuado tratamiento en distintas situaciones clínicas”

El insuficiente manejo del dolor en pacientes con demencia puede explicarse por varios factores:

- Escasez de estudios farmacológicos específicos, lo que limita el conocimiento de la farmacodinámica de los analgésicos en este grupo de pacientes⁴⁸.
- Falta de conocimiento profundo por parte de los facultativos y profesionales sanitarios que tratan estos pacientes que deben decidir el tipo y la dosis de analgésicos concretos y su impacto en la capacidad cognitiva de estos pacientes. Es muy probable que todo ello resulte tanto en situaciones de infratratamiento como en un sobretatamiento del dolor⁴⁹.

Se requiere el trabajo en equipo del personal sanitario experto en oncología, cuidados paliativos y en demencia además de una mejora de los métodos de valoración del dolor entre residentes con enfermedad de Alzheimer^{47,50}.

Existe una relación significativa entre la mejoría de la agitación y la mejoría del dolor o la mejora del caminar compulsivo⁵¹, sugiriendo que un mejor control del dolor constituye el principal causante de este resultado⁵².

“Los estudios claramente muestran una elevada prevalencia de dolor en este grupo de pacientes así como una reducción del número de prescripciones de analgésicos y en general de los tratamientos indicados para el dolor de pacientes con deterioro cognitivo”

Aspectos prácticos del tratamiento analgésico farmacológico en los pacientes con cáncer y demencia

Los principales objetivos del tratamiento para el manejo del dolor deberían incluir una disminución del dolor que se refleje en una mejoría del estado de ánimo, del sueño y descanso nocturno así como en la funcionalidad del paciente.

Se recomienda administrar siempre una **combinación de medidas farmacológicas con no farmacológicas**^{53,54}.

Los fármacos deben ser administrados preferiblemente por vía oral y “**por reloj**” (fijar horas con el paciente-familia-cuidadores para la toma de medicación).

Se recomienda el uso de la Escalera analgésica de la OMS, aunque los pacientes con dolor severo e incapacitante pueden iniciar analgesia en segundo o tercer escalón. Se debe comenzar con la administración de dosis bajas, para luego ir titulando lentamente, vigilando la posible aparición de efectos adversos^{53,54}.

Los AINE no deben usarse en tratamientos a largo plazo, especialmente en cardiópatas, nefrópatas, hepatópatas o en enfermedad gastrointestinal concomitante.

No se recomienda apurar al máximo las dosis de un fármaco antes de pasar de escalón. Es **más recomendable el uso combinado de fármacos opioides y no opioides así como coadyuvantes que el uso a dosis elevadas de un solo fármaco**. Las dosis fijas de opioides y paracetamol pueden ser útiles en dolor moderado. Cuando se usan opioides es necesario anticiparse y manejar correctamente la aparición de efectos adversos, especialmente frecuentes en el anciano.

Es necesaria una evaluación continua y frecuente del tratamiento y de la eficacia del mismo.

En pacientes con demencia severa, es recomendable **prevenir la intoxicación por fármacos o sus metabolitos activos, aumentando la hidratación**: una medida sencilla podría ser la hipodermoclisis nocturna de 1000-1500 ml de suero glucosado, salino o glucosalino^{53,54}.

Take-home messages

- » Los pacientes con deterioro cognitivo representan, dentro de las residencias, un grupo con tendencia a aumentar y con necesidades cada vez más complejas en cuanto a la valoración y tratamiento de los síntomas relacionados con el cáncer, específicamente en el aspecto de valoración y tratamiento del dolor.
- » Los estudios claramente muestran una elevada prevalencia de dolor en este grupo de pacientes así como una reducción del número de prescripciones de analgésicos y, en general, de los tratamientos indicados para el dolor.
- » Existe un grado importante de incertidumbre sobre el efecto de los cambios fisiopatológicos en demencia, esta falta de conocimiento complica la toma de decisiones en la práctica clínica y hace que se mantengan opciones de tratamiento analgésico inadecuadas.
- » Los principales objetivos deberían incluir una disminución del dolor que se refleje en una mejoría del estado de ánimo, del sueño y descanso nocturno así como en la funcionalidad del paciente.
- » Se recomienda administrar siempre una combinación de medidas farmacológicas con no farmacológicas.
- » Los fármacos deben ser administrados preferiblemente por vía oral y “por reloj”.
- » Comenzar con dosis bajas, titulando lentamente, vigilando la posible aparición de efectos adversos.
- » No se recomienda apurar al máximo las dosis de un fármaco antes de pasar de escalón. Es más recomendable el uso combinado de fármacos opioides y no opioides así como coadyuvantes que el uso a dosis elevadas de un solo fármaco.
- » En pacientes con demencia severa es recomendable prevenir la intoxicación por fármacos o sus metabolitos activos, aumentando la hidratación.
- » Existe una necesidad urgente de una mayor investigación en el dolor relacionado con el cáncer, particularmente, entre pacientes con deterioro cognitivo.

Bibliografía

1. Duncan JG, Forbes-Thompson S, Bott MJ. Unmet symptom management needs of nursing home residents with cancer. *Cancer Nurs* 2008.
2. Clement JP, Bradley CJ, Lin C. Organizational characteristics and cancer care for nursing home residents. *Health Serv Res* 2009.
3. Rodin MB. Cancer patients admitted to nursing homes: what do we know? *J Am Med Dir Assoc* 2008
4. Matulonis UA. End of life issues in older patients. *Semin Oncol* 2004
5. Bourbonniere M, Van Cleave JH. Cancer care in nursing homes. *Semin Oncol Nurs* 2006.
6. Sawyer P, Lillis JP, Bodner EV, Allman RM. Substantial daily pain among nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2007.
7. Brandt HE, Ooms ME, Ribbe MW, van der Wal G, Deliens L. Predicted survival vs. actual survival in terminally ill noncancer patients in Dutch nursing homes. *J Pain Symptom Manage* 2006.
8. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Geneva: WHO; 2010.
9. Holzer S, Warner JP, Iliffe S. Diagnosis and Management of the Patient with Suspected Dementia in Primary Care. *Drugs Aging*. Epub June 18, 2013.
10. Duncan R, Francis RM, Collerton J, *et al*. Prevalence of arthritis and joint pain in the oldest old: findings from the Newcastle 85+ study. *Age Ageing*. 2011;40(6):752-755.
11. Corbett A, Husebo B, Malcangio M, *et al*. Assessment and treatment of pain in people with dementia. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(5):264-274.
12. Cohen-Mansfield J, Thein K, Marx MS, Dakheel-Ali M. What are the barriers to performing nonpharmacological interventions for behavioral symptoms in the nursing home? *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(4): 400-405.
13. Ballard C, Smith J, Husebo B, Aarsland D, Corbett A. The role of pain treatment in managing the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Int J Palliat Nurs*. 2011;17(9):420, 422, 424.
14. Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Wastila L, *et al*. The quality of antipsychotic drug prescribing in nursing homes. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1280-1285.
15. Scherder EJ, Sergeant JA, Swaab DF. Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *Lancet Neurol*. 2003;2(11):677-686.
16. Farrell MJ, Katz B, Helme RD. The impact of dementia on the pain experience. *Pain*. 1996;67(1):7-15.
17. Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, Barber JB, Egan GF, Gibson SJ. Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;129(Pt 11):2957-2965.
18. Sowards TV, Sowards MA. The medial pain system: neural representations of the motivational aspect of pain. *Brain Res Bull*. 2002;59(3): 163-180.
19. Monroe TB, Gore JC, Chen LM, Mion LC, Cowan RL. Pain in people with Alzheimer disease: potential applications for psychophysical and neurophysiological research. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(4): 240-255.
20. Benedetti F, Arduino C, Costa S, *et al*. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*. 2006;121(1-2):133-144.

21. Rainero I, Vighetti S, Bergamasco B, Pinessi L, Benedetti F. Autonomic responses and pain perception in Alzheimer's disease. *Eur J Pain*. 2000;4(3):267-274.
22. Kunz M, Mylius V, Scharmann S, Schepelman K, Lautenbacher S. Influence of dementia on multiple components of pain. *Eur J Pain*. 2009;13(3):317-325.
23. Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Boustani M, Watson LC, Williams CS, Reed PS. Characteristics associated with depression in long-term care residents with dementia. *Gerontologist*. 2005;45 Spec No 1(1): 50-55.
24. Leong IY, Nuo TH. Prevalence of pain in nursing home residents with different cognitive and communicative abilities. *Clin J Pain*. 2007;23(2):119-127.
25. Tosato M, Lukas A, van der Roest HG, *et al*. Association of pain with behavioral and psychiatric symptoms among nursing home residents with cognitive impairment: results from the SHELTER study. *Pain*. 2012;153(2):305-310.
26. Ahn H, Horgas A. The relationship between pain and disruptive behaviors in nursing home resident with dementia. *BMC Geriatr*. 2013;13:14.
27. Cipher DJ, Clifford PA. Dementia, pain, depression, behavioral disturbances, and ADLs: toward a comprehensive conceptualization of quality of life in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(8): 741-748.
28. Volicer L, Frijters DH, Van der Steen JT. Relationship between symptoms of depression and agitation in nursing home residents with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(7):749-754.
29. Cole LJ, Gavrilescu M, Johnston LA, Gibson SJ, Farrell MJ, Egan GF. The impact of Alzheimer's disease on the functional connectivity between brain regions underlying pain perception. *Eur J Pain*. 2011;15(6):568. e561-e511.
30. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(Suppl 6):S205-S224.
31. McAuliffe L, Brown D, Fetherstonhaugh D. Pain and dementia: an overview of the literature. *Int J Older People Nurs*. 2012;7(3):219-226.
32. Kunz M, Scharmann S, Hemmeter U, Schepelmann K, Lautenbacher S. The facial expression of pain in patients with dementia. *Pain*. 2007;133(1-3):221-228.
33. Scherder EJ, Plooi B. Assessment and management of pain, with particular emphasis on central neuropathic pain, in moderate to severe dementia. *Drugs Aging*. 2012;29(9):701-706.
34. Kunz M, Lautenbacher S, LeBlanc N, Rainville P. Are both the sensory and the affective dimensions of pain encoded in the face? *Pain*. 2012;153(2):350-358.
35. Lobbezoo F, Weijnenberg RA, Scherder EJ. Topical review: orofacial pain in dementia patients. A diagnostic challenge. *J Orofac Pain*. 2011;25(1):6-14.
36. Buchanan RJ, Martin RA, Moore L, Wang S, Ju H. Analyses of nursing home residents with cancer at admission. *Cancer Nurs* 2005.
37. Duncan JG, Bott MJ, Thompson SA, Gajewski BJ. Symptom occurrence and associated clinical factors in nursing home residents with cancer. *Res Nurs Health* 2009.
38. Johnson VM, Teno JM, Bourbonniere M, Mor V. Palliative care needs of cancer patients in U.S. nursing homes. *J Palliat Med* 2005.
39. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, *et al*. Management of pain in elderly patients with cancer SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology. *JAMA* 1998.
40. Closs SJ, Barr B, Briggs M. Cognitive status and analgesic provision in nursing home residents. *Br J Gen Pract*. 2004;54(509): 919-921.

41. Cornali C, Franzoni S, Gatti S, Trabucchi M. Diagnosis of chronic pain caused by osteoarthritis and prescription of analgesics in patients with cognitive impairment. *J Am Med Dir Assoc.* 2006;7(1):1-5.
42. Mäntyselkä P, Hartikainen S, Louhivuori-Laako K, Sulkava R. Effects of dementia on perceived daily pain in home-dwelling elderly people: a population-based study. *Age Ageing.* 2004;33(5):496-499.
43. Nygaard HA, Jarland M. Are nursing home patients with dementia diagnosis at increased risk for inadequate pain treatment? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20(8):730-737.
44. Scherder EJ, Bouma A. Is decreased use of analgesics in Alzheimer disease due to a change in the affective component of pain? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997;11(3):171-174.
45. Plooi B, Swaab D, Scherder E. Autonomic responses to pain in aging and dementia. *Rev Neurosci.* 2011;22(5):583-589.
46. Bradley CJ, Clement JP, Lin C. Absence of cancer diagnosis and treatment in elderly Medicaid-insured nursing home residents. *J Natl Cancer Inst* 2008.
47. Monroe T, Carter M, Feldt K, Tolley B, Cowan RL. Assessing advanced cancer pain in older adults with dementia at the end-of-life. *J Adv Nurs* 2012.
48. McLachlan AJ, Bath S, Naganathan V, *et al.* Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(3):351-364.
49. Barry HE, Parsons C, Passmore AP, Hughes CM. Community pharmacists and people with dementia: a cross-sectional survey exploring experiences, attitudes, and knowledge of pain and its management. *Int J Geriatr Psychiatry.* Epub January 24, 2013.
50. Jordhøy MS, Saltvedt I, Fayers P, *et al.* Which cancer patients die in nursing homes? Quality of life, medical and sociodemographic characteristics. *Palliat Med* 2003.
51. Husebo BS, Ballard C, Cohen-Mansfield J, Seifert R, Aarsland D. The Response of Agitated Behavior to Pain Management in Persons with Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* Epub April 20, 2013.
52. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ.* 2011;343:d4065.
53. Limón Ramirez E, Planells Palomé G. Evaluacion y tratamiento del dolor en el paciente con demencia avanzada, *Rev Jano* 2010. <http://www.jano.es/ficheros/sumarios>.
54. MG Zwakhlen S, PH Hamers Jan, Huijter Abu-Saad Huda, PF Berger Martijn. El dolor en ancianos con demencia severa: una revision sistematica de los instrumentos de evaluación del comportamiento del dolor. *Geriatrics,* 2006; 6: 3-3.

7.2.

DOLOR EN LARGOS SUPERVIVIENTES

DEFINICIÓN

El número de supervivientes de cáncer ha aumentado de manera exponencial en los últimos años y, actualmente, se sitúa en casi dos tercios a los 5 años y del 40% a los 10 años del diagnóstico¹. **La supervivencia global a 5 años ha aumentado constantemente en todas las regiones europeas y supera el 60% en los tumores más comunes.** Como resultado, más de 100.000 nuevos largos supervivientes se registrarán cada año en un país occidental de tamaño mediano como España².

La *American Cancer Society* (ACS) define a “sobreviviente de cáncer a largo plazo” como cualquier **paciente que ha sobrevivido 5 años o más después de un diagnóstico de cáncer.** Estos individuos exhiben diferentes y específicas preocupaciones de salud y necesidades que involucran los dominios físico, social, ocupacional, psicológico y emocional². La etiología del dolor utilizada en este grupo de pacientes puede ser debida a propio tumor, al tratamiento de la enfermedad o puede no estar relacionado ni con el tumor ni con su tratamiento. Este capítulo se centra, principalmente, en el dolor crónico relacionado con los tratamientos contra el cáncer en largos supervivientes.

PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA

Las revisiones sugieren que **hasta el 40% de los supervivientes de cáncer padecen dolor pero, el momento de medida de la prevalencia/incidencias, es importante** porque muchos dolores relacionados con el tratamiento disminuyen con el tiempo a medida que los tejidos lesionados cicatrizan y se regeneran.

Por ejemplo, **solo el 21% de los más de 10.000 adultos supervivientes de cáncer infantil presentan dolor** (intervalo medio del diagnóstico del cáncer 16,5 años³⁻⁵). Además estos pacientes sufren con frecuencia otras patologías dolorosas asociadas como neuralgia postherpética, neuropatía diabética o artrosis, de tal forma que la incidencia de dolor crónico en los supervivientes de cáncer es mucho mayor (34-40%) que en pacientes sin antecedentes de cáncer

(18%)^{6,7}. En esta población, las causas más frecuentes de dolor son secundarias al tratamiento (quimioterapia, radioterapia, cirugía, e inhibidores de la aromatasa)^{8,9}.

En general, la mayor prevalencia ocurre en pacientes con síndrome postoracotomía (hasta el 80%), postamputación/miembro fantasma (50%) y tras un cáncer de mama (63%) (Tabla 1)^{10,11}.

Tabla 1. Síndromes de dolor crónico en largos supervivientes según el tipo de tumor.

Tipo de tumor	Síndrome de dolor crónico
Mama	• Neuralgia intercostal • Mama fantasma • Dolor secundario a implante/reconstrucción • Neuropatía periférica • Fractura vertebral osteoporótica • Plexopatía postradioterapia
Cabeza y cuello	• Dolor postdisección y linfadenectomía • Neuropatía del nervio accesorio • Osteonecrosis mandibular • Omalgia
Pulmón	• Síndrome postoracotomía • Síndrome de tórax rígido
Colorrectal	• Dolor pélvico • Alteraciones de la motilidad intestinal
Genitourinarios	• Dolor pélvico • Osteoporosis • Fracturas vertebrales
Sarcomas	• Miembro fantasma • Neuropatías

“El dolor crónico es una complicación frecuente del cáncer y a menudo es infranotificado, infradiagnosticado e infratratado”

Otros síntomas acompañantes al dolor son: insomnio (13,1%), cansancio (12,9%) y dificultades de memoria (8,8%). El 18% presenta dos o más síntomas¹².

FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La fisiopatología del dolor en largos supervivientes puede ser somática, visceral o neuropática.

Dolor somático

Dentro del dolor somático, entre los más comunes en estos pacientes, figuran: **fibrosis del tejido conectivo, fracturas osteoporóticas, desequilibrio musculoesquelético, necrosis aséptica de la cabeza femoral, pericarditis crónica y artrosis.**

Dolor visceral

Los dolores viscerales más frecuentes incluyen la **obstrucción parcial del intestino delgado por adherencias, el dolor de vísceras pélvicas postradiación, la odinofagia por estenosis esofágica, el linfedema y la hepatoesplenomegalia.** El dolor visceral en los supervivientes de cáncer es un reto que exige un abordaje muchas veces multidisciplinar y que se puede beneficiar de intervencionismo.

Dolor neuropático

El dolor neuropático es frecuente en los supervivientes al cáncer, **se genera por la actividad anormal en los nervios aferentes primarios y secundarios a lesión directa y/o a fenómenos de sensibilización mantenida.** Algunas formas de esta sensibilización o plasticidad neuronal son transitorias, otras muchas permanecerán en el tiempo y serán permanentes. La plasticidad neuronal se ha atribuido a cambios en la fosforilación de proteínas, alteración de la expresión génica, pérdida de neuronas y formación de nuevas sinapsis.

“El dolor visceral en los supervivientes de cáncer es un reto que exige un abordaje muchas veces multidisciplinar y que se puede beneficiar de intervencionismo”

Sensibilización central y periférica

La lesión del tejido conduce a la liberación de mediadores inflamatorios como histamina, bradiquinina, factor de crecimiento nervioso, prostaglandinas y adenosina lo que, a su vez, conduce a una disminución del umbral nociceptor y una mayor capacidad de respuesta, que da lugar a la llamada *sensibilización periférica*. A medida que se resuelve la sensibilización periférica, el área de alodinia o hiperalgesia se reduce al dermatoma central de los nervios más afectados.

Por otro lado, las neuronas aferentes primarias y secundarias dañadas también pueden desarrollar actividad espontánea.

Estas neuronas dañadas, por lo tanto, reaccionan exageradamente o crean dolor sin ninguna acción de estímulo que lo cause. Estos cambios funcionales y químicos dentro de los ganglios de la raíz dorsal y del asta dorsal resultan en una mayor eficacia sináptica que se conoce como el fenómeno de la *sensibilización central*. Los receptores de N-metil-D-aspartato activados por glutamato y los canales de calcio del ganglio dorsal juegan un papel importante en el proceso de sensibilización central.

SÍNDROMES MÁS FRECUENTES EN LARGOS SUPERVIVIENTES

Los síndromes más frecuentes asociados al dolor crónico se resumen en **Tabla 2**^{3,14}. (Ver Capítulo 4. 3. Dolor Neuropático).

Dolor crónico postcirugía

Las neuropatías postquirúrgicas suelen presentarse de 2 a 12 meses después de la cirugía, pero algunos pacientes pueden experimentar síntomas neuropáticos inmediatamente o años después¹⁵. Los factores de riesgo de desarrollar dolor crónico posterior a la cirugía incluyen el control inadecuado del dolor postoperatorio, radioterapia para el área afectada, quimioterapia neurotóxica, jóvenes, bajo nivel de educación y características psicosociales como ansiedad, depresión y la catástrofización.

La predisposición genética puede contribuir a estos riesgos. Aunque las técnicas quirúrgicas modernas menos invasivas pueden dar lugar a menos dolor postquirúrgico, no siempre es así^{16,17}.

Tabla 2. Síndromes de dolor crónico asociados a las terapias contra el cáncer.

Síndromes de dolor relacionados con quimioterapia	• Complicaciones óseas por el uso de corticosteroides • Necrosis avascular • Fracturas osteoporóticas • Síndrome de tunel del carpo • Neuropatía inducida por quimioterapia • Síndrome de Raynaud
Enfermedad injerto contra huésped	• Artralgias/mialgias • Dispareunia y dolor vaginal • Disuria • Dolor ocular • Dolor oral y mandibular • Parestesias • Cambios cutáneos por esclerodermia
Síndromes de dolor relacionados con radioterapia	• Síndrome de pared torácica • Cistitis • Enteritis y proctitis • Fístulas • Linfedema • Mielopatía • Osteoporosis • Osteonecrosis y fracturas • Plexopatía braquial y sacra • Mononeuropatías periféricas
Síndromes de dolor postcirugía	• Linfedema • Miembro fantasma • Síndrome postmastectomía • Dolor postdissección radical de cuello • Síndrome de suelo pélvico • Dolor postoracotomía/hombro congelado • Dolor en extremidades postquirúrgico
Síndromes de dolor por terapia hormonal	• Artralgias • Dispareunia • Ginecomastia • Mialgias • Fracturas osteoporóticas

“Hasta el 50% de los supervivientes de cáncer experimentan dolor postquirúrgico y neuropático teniendo en cuenta que es un tipo de dolor infranotificado e infradiagnosticado”

Las intervenciones quirúrgicas que más frecuentemente producen dolor crónico en pacientes con cáncer son la cirugía de mama, la toracotomía, la amputación de extremidades y las intervenciones quirúrgicas para cáncer de cabeza y cuello. Los síndromes de dolor asociados con la cirugía de cáncer de mama aparecen hasta en un 50% de los pacientes e incluyen dolor de pecho fantasma, neuralgia intercostobraquial, dolor de neuroma o cicatriz, y dolor por lesión de nervio o posreconstrucción.

Los **síndromes de dolor asociados a la postcirugía** son:

- **Síndrome de dolor postoracotomía**

Puede ocurrir en un 55% de los pacientes al año de la cirugía. La prevalencia suele disminuir con el tiempo, pero este tipo de dolor afecta al 30% de los pacientes 4 años después de la toracotomía. A menudo, resulta en daños en los nervios intercostales.

- **Síndromes de dolor relacionados con la cirugía del cáncer de mama**

Estos son el dolor de pecho fantasma y las neuralgias postmastectomía. La más frecuente es la **neuralgia intercostobraquial** que incluye síndrome de dolor postmastectomía: tiene afectados los dermatomas T1/T2 y se describe como dolor de características neuropáticas en la axila, la parte proximal del brazo y/o el pecho. La neuralgia puede ocurrir con la mastectomía y la cirugía conservadora de mama con disección axilar. Esta neuralgia puede resultar de la sección o del estiramiento del nervio intercostobraquial. Sin embargo, otros nervios intercostales pueden resultar lesionados durante la cirugía y dar lugar al dolor crónico, entre éstos, principalmente: el nervio torácico largo, el nervio toracodorsal, el nervio pectoral lateral y el nervio pectoral medial que inervan a los músculos profundos de la pared torácica.

Todos estos nervios se suelen preservar durante la mastectomía, pero que pueden ser **dañados inadvertidamente por tracción o cicatrización** resultando en un dolor neuropático crónico.

- **Dolor por neuromas/dolor de cicatriz**

Los neuromas se pueden formar con cualquier lesión a un nervio periférico, pueden ser macroneuromas (fácilmente palpables) o microneuromas (indetectables). Producen dolor espontáneo o evocado.

- Dolor relacionado con implantes mamarios

La **reconstrucción mamaria con implantes** se asocia a una **mayor incidencia de dolor** en comparación con aquellas sin implantes. La mayoría de los pacientes con implantes reportan dolor más de un año después del procedimiento. La incidencia de dolor, un año después de la cirugía, fue del 8% en el grupo con reconstrucción y del 30% en pacientes con implantes. Entre las posibles causas, está la implantación de una cápsula que puede dar lugar a la **compresión del nervio**.

De manera similar, las pacientes que reciben expansión tisular después de la reconstrucción pueden ser más propensas a un aumento del dolor debido a la isquemia y la compresión nerviosa causada por los expansores. Los implantes colocados debajo del músculo tienen una mayor incidencia de dolor (50%) que aquellos con colocación subglandular (21%), debido a que son más propensos a causar la compresión nerviosa.

- Hombro congelado postmastectomía

Es un dolor frecuente en pacientes con **neuropatía subyacente por falta de movilidad** y es necesario hacer un abordaje que incluya rehabilitación, analgésicos comunes y, en algunos pacientes, infiltración o radiofrecuencia del nervio supraescapular. Existen algunas evidencias de que el dolor crónico postmastectomía puede disminuir con infusiones de lidocaína endovenosa previas a la injuria¹⁸.

- Dolor por miembro fantasma en las extremidades

Se produce en hasta el 60% de los amputados. El dolor de muñón puede ser causado por **infección local, recidiva tumoral o desarrollo de neuromas dolorosos**. Los principales factores de riesgo incluyen la intensidad del dolor en el período perioperatorio y el uso concomitante de quimioterapia neurotóxica. La incidencia varía entre el 60% y el 81% y es severa en el 5% al 10% de los pacientes. Parece disminuir con el tiempo, pero puede persistir en alrededor del 50% de los pacientes.

- Disección radical del cuello

Puede resultar en diferentes síndromes dolorosos. Las lesiones directas a un plexo cervical pueden causar dolor neuropático descrito como ardiente y lancinante en el área de la cirugía, pero

no es frecuente. Lo más habitual es el dolor producido tras la lesión de las fibras nerviosas locales y el desequilibrio musculoesquelético en la cintura escapular. Esto se debe a los **cambios de la musculatura del hombro, la cicatriz postquirúrgica y la fibrosis**, siendo frecuente en los pacientes que recibieron radioterapia en la zona. El dolor en el hombro después de la cirugía del cuello ocurre en, aproximadamente, el 70% de los pacientes y se manifiesta por un rango de movimiento significativamente limitado en la cintura escapular. Esto suele ser causado por una lesión del nervio accesorio, lo que resulta en la mayoría de los pacientes en parálisis de la parte descendente y transversal del músculo trapecio^{15,17,19}.

Dolor crónico postradiación

A pesar de sus beneficios en la reducción de la carga tumoral y el alivio del dolor, la radioterapia puede resultar en efectos tardíos que pueden conducir a dolor crónico significativo. Estos incluyen plexopatías, osteorradionecrosis y fracturas, dolor pélvico y, en algunos casos, malignidades secundarias.

Discernir la contribución de la radioterapia al dolor frente a otras terapias contra el cáncer es difícil ya que, la mayoría de los pacientes, han recibido múltiples modalidades de tratamiento, incluyendo cirugía, quimioterapia y terapia hormonal. Además, muchos de estos efectos tienen un inicio tardío, complicando aún más la capacidad de establecer la causalidad²⁰. La radioterapia especialmente la postoperatoria, puede aumentar el dolor temprano relacionado con la dermatitis por radiación o, más tarde, la fibrosis miofascial puede desarrollarse y conducir al dolor y el rango de movimiento restringido^{19,21}.

“La radioterapia puede producir dolor crónico que puede aparecer meses o incluso años después del tratamiento”

Estos “efectos tardíos” incluyen plexopatías, atrapamiento de nervios periféricos, mielopatía, enteritis, proctitis, cistitis, estenosis viscerales, osteorradionecrosis, osteoporosis acelerada y neoplasias secundarias. Las plexopatías dolorosas braquial y lumbosacra tardía, tienen una prevalencia del 2% a 5%.

Entre los **síndromes dolorosos más importantes** producidos por la RT encontramos:

- **Plexopatía braquial inducida por radiación**

La plexopatía braquial ocurre, más comúnmente, **en los pacientes con cáncer de mama**, seguido de **cáncer de pulmón y linfoma**. El inicio suele ser retrasado de 6 meses hasta 30 años después de la radioterapia, con inicio de pico de dos a cuatro años. Actualmente, la incidencia ha disminuido mucho con las nuevas técnicas de radioterapia.

El mecanismo subyacente de los efectos retardados no se conoce completamente, pero parece estar relacionado con lo que se ha acuñado en el fenómeno de **“doble aplastamiento”**, en el que la radiación disminuye la capacidad del plexo para soportar una segunda lesión lo que, a su vez, puede conducir a fibrosis progresiva.

Los factores de riesgo añadidos son haber recibido quimioterapia citotóxica y una edad más temprana.

La clínica es la siguiente: parestesias (100%), hipoestesia (74%), debilidad (58%) y dolor (47%). En la plexopatía braquial, las lesiones por radiación afectan más frecuentemente al plexo superior (C5-6).

- **Plexopatía lumbo-sacra inducida por radiación**

La plexopatía lumbosacra debido al tratamiento es menos común, probablemente debido a tiempos de supervivencia históricamente más cortos para aquellas personas en las que el campo de tratamiento incluye esta región. Incluyen **tumores colorectales y ginecológicos**. Por lo general, se presenta con debilidad distal progresiva unilateral o bilateral que suele estar asociada a dolor. El uso de implantes intracavitarios de radioterapia puede ser un factor de riesgo añadido en la misma. La diferenciación de la plexopatía inducida por radiación de la recurrencia tumoral puede ser difícil, pero es vital el tratamiento y la supervivencia; éste se realizará mediante pruebas de imagen y EMG.

Los tratamientos farmacológicos, incluyendo opioides y analgésicos adyuvantes, son a menudo recomendados, pero no han sido estudiados. La simpatectomía química es muy útil, aunque la experiencia es limitada. Existe, también, escasa evidencia de otros tratamientos intervencionistas^{15,17}.

- **Mielopatía crónica de radiación**

Se describe como una **lesión poco frecuente de la médula espinal** que, generalmente, se manifiesta a los 12-14 meses después del tratamiento. El dolor suele preceder al desarrollo de la disfunción motora y autonómica.

- **Síndrome de dolor pélvico postradiación**

Ocurre en pacientes con radioterapia **previa en la pelvis para cáncer de recto, próstata, vejiga y útero**. La fisiopatología de este síndrome incluye enteritis por radiación crónica, proctitis, cistitis, fracturas por insuficiencia y daños neuronales que pueden presentarse como síndrome de perineo quemante. La lesión crónica por radiación en el recto puede causar estenosis o dismotilidad que resulta en tenesmo y dolor de recto o colon. El daño a la radiación del intestino delgado ocurre con menos frecuencia y se manifiesta como dolor abdominal visceral cólico. La cistitis crónica puede manifestarse como disuria y urgencia miccional, puede ser bastante incapacitante. La disuria dolorosa, después de la braquiterapia prostática, puede persistir durante años aunque, normalmente, se resuelve dentro de los 6-24 meses. A veces, son de tratamiento complejo y pueden requerir técnicas intervencionistas (bloqueos del simpático, fenolizaciones, terapia intratecal, etc.).

- **Osteonecrosis mandibular**

Puede ocurrir tarde y ser una fuente de dolor considerable. Se ha observado en pacientes con **cáncer de cabeza y cuello**. Los mecanismos propuestos que subyacen a incluyen fibrosis intersticial y vascular progresiva que conducen a osteoporosis, pérdida de capacidad de remodelación, áreas diseminadas de necrosis focal, “aséptica” y mayor vulnerabilidad a fracturas por estrés¹⁵.

Dolor crónico por quimioterapia

- **Síndromes de dolor secundarios al uso de bifosfonatos**

La **osteonecrosis mandibular** es el más frecuente en pacientes con bifosfonatos oscila entre el 1% y el 11%. Existe un riesgo acumulado del 3% después de 2 años y hasta 11% después de 4 años de exposición. Otros factores de riesgo incluyen tratamiento previo de radiación en la cabeza y el cuello, enferme-

dad periodontal o dentaduras mal ajustadas, procedimientos dentales con cirugía ósea, raza blanca y edad mayor de 65 años. Los síntomas suelen ser: dolor localizado, hinchazón, aflojamiento de los dientes, hueso expuesto, úlceras orales no cicatrizantes, secreción purulenta gingival y entumecimiento o pesadez de la mandíbula.

En un pequeño porcentaje de pacientes, los bifosfonatos intravenosos pueden causar dolor óseo crónico y difuso que puede persistir durante meses o incluso años¹⁵.

Dolor crónico por tratamiento hormonal

- **Síndromes de dolor crónico óseo**

La pérdida de masa ósea relacionada con los tratamientos del cáncer es severa y ocurre a una tasa significativamente más alta que la osteoporosis típica. La osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales que pueden dar lugar al dolor crónico y discapacidad^{15,17}.

- **Artralgias**

El dolor articular producido por los **inhibidores de la aromatasa (IA)** afecta a cientos de miles de mujeres cada año. Los IA bloquean la conversión de andrógenos en estrógenos en tejidos periféricos, incluyendo piel, músculo, grasa y mama. Producen síntomas asociados con la privación de estrógenos incluyendo: sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal, disfunción sexual, riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas.

Las guías de práctica recomiendan el uso de suplementos de vitamina D, calcio y ejercicio. El 15% de los pacientes experimentando síntomas severos.

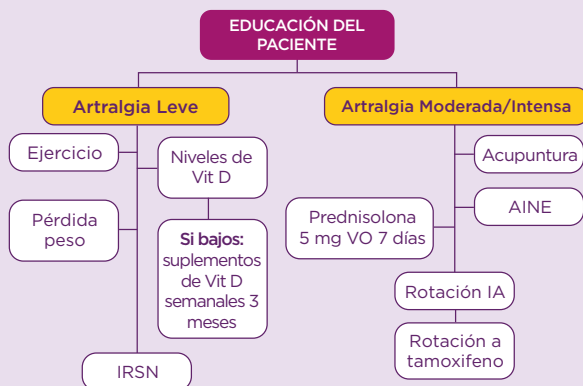
La incidencia de los síntomas musculoesqueléticos mediados por IA es un efecto de clase y no hay diferencias importantes entre los distintos principios activos.

La prevalencia de artralgias secundarias al tratamiento puede llegar hasta cerca del 50% (47% dolor articular y 44% rigidez articular). Habitualmente producen **dolor simétrico en las articulaciones** (un 67% de moderado a intenso y rigidez de las articulaciones que afectan las manos (incluyendo dedos y muñecas) y **rodillas**, pero también pueden darse en **brazos, tobillos, caderas y espalda**. Muchos reportan dolor y rigidez que

empeora por la mañana, con mejoría parcial después del movimiento. Otros síntomas pueden incluir mialgias y disminución de la fuerza de agarre.

Habitualmente, aparece antes en pacientes jóvenes (a los 1-3 meses de tratamiento) que en pacientes de más edad (15 meses) y suele desaparecer al cesar el tratamiento; también a partir del tercer año tiene una disminución de prevalencia en los pacientes que lo padecen. Los síntomas tienden a pico en 6 meses. También pueden aparecer con más frecuencia un síndrome del túnel carpiano y un dedo en martillo (**Figura 1 y Tabla 3**).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de las artralgias producidas por IA.



VO: vía oral; **Vit D:** vitamina D; **IRSN:** inhibidores de recaptación de serotonina y nora-drenalina; **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **IA:** inhibidores de la aromatasa.

Los **factores predisponentes** son:

- haber recibido QT previa (especialmente taxanos, que lo incrementa por 4),
- obesidad,
- terapia hormonal sustitutiva previa.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de artralgia en IA²².

Todos los mayores y al menos tres de los menores:	
Criterios mayores	
• Actualmente está tomando terapia con IA • Dolor en las articulaciones que se ha desarrollado o empeorado desde el inicio de la terapia de IA • El dolor en las articulaciones mejora o se resuelve dentro de las 2 semanas de la interrupción de la terapia de IA • El dolor articular regresa al reanudar la IA	
Criterios menores	
• Dolores articulares simétricos • Dolor en manos y/o muñecas • Síndrome del túnel carpiano • Disminución de la fuerza de agarre • Rigidez matutina • Mejora del malestar articular con el uso o el ejercicio	

El riesgo de dolor articular es mayor con los IA que con el tamoxifeno. Se conoce aún menos sobre los mecanismos de la artralgia relacionada con IA, aunque parecen estar relacionados con la privación de estrógenos. Un mecanismo importante relacionado es el ligando del receptor del factor nuclear (RANKL). En el hueso normal, los preosteoblastos activan el RANKL que se une a los receptores de los precursores de osteoclastos, aumentando la osteoclastogénesis.

Los osteoclastos, activados durante este proceso, inician la resorción ósea. La osteoprotegerina, producida por los osteoblastos en respuesta al estrógeno, reduce la activación de RANK, equilibrando la resorción ósea y la formación del hueso. Con la bajada de los estrógenos, este equilibrio se interrumpe, aumentando la producción de RANKL, junto con una mayor actividad de RANK. Los niveles reducidos de estrógenos también conducen a niveles disminuidos de osteoprotegerina, acelerando aún más la alteración del metabolismo óseo. La reabsorción ósea por osteoclastos excede la formación ósea mediada por los osteoblastos.

Otra de las teorías fisiopatológicas relacionadas con la bajada de estrógenos, es que no habría activación de las neuronas del asta dorsal que contienen receptores estrogénicos de la médula espinal. Además, un nivel de estrógenos bajo produciría mayor tasa de rotación de cartílago que contribuiría también al dolor articular.

Por último, parece existir **un mecanismo mediado por citoquinas de la artralgia inducida por los IA**; los niveles bajos de estrógenos aumentan la producción de citoquinas inflamatorias (interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral- α [TNF- α]). Estas citoquinas inflamatorias pueden contribuir al síndrome de artralgia la mujer postmenopáusica que es muy similar al de los IA. Además, las células sinoviales expresan aromatasa y, cuando cataliza la conversión de androstenediona a estrona y estradiol, la expresión de IL-6 se reduce en la articulación. Por lo tanto, los IA pueden causar un aumento relativo en la producción de IL-6 que, se sabe, actúa como una citoquina pro y antiinflamatoria. También se sabe que es uno de los mediadores clave del aumento de la pérdida ósea en pacientes postmenopáusicas.

Es muy importante **educar al paciente, antes de iniciar la terapia de IA**, informarle de que los dolores articulares son un efecto secundario muy común. También, antes de comenzar la medicación, el médico puede educar al paciente en las intervenciones simples que pueden ayudar con la artralgia como el ejercicio.

Debido a que la artralgia por IA (AIA) es, generalmente, peor en las mujeres obesas, la **pérdida de peso** es una excelente intervención para las mujeres obesas con artralgias inducidas por IA.

El tratamiento de las artralgias inducidas por la IA es escaso pero están registrados pacientes con resultados positivos con la **acupuntura** administrada dos veces a la semana a lo largo de 6 semanas, vitamina D semanal (50.000 UI de ergocalciferol) tras 2 meses y testosterona 80 mg/día después de tres meses.

En la práctica clínica, los medicamentos **antiinflamatorios no esteroideos** parecen ayudar a muchos pacientes. También existen reportes de pacientes con mejorías tras tratamientos con: **paracetamol, opioides, glucosamina/condroitin, aceite de pescado omega-3, probióticos y ejercicio**. Hay algunos datos muy preliminares para afirmar que el yoga puede ser una intervención eficaz en el tratamiento de la AIA, aunque se necesita verificación con nuevos ensayos.

En este momento, **el tratamiento recomendado de los pacientes con artralgias graves por IA es suspender temporalmente el fármaco**.

En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen en un mes, aproximadamente. Posteriormente, se puede sustituir por otro IA con mejor tolerancia. Otra opción es cambiar la terapia antiestro-

génica al tamoxifeno. Para los pacientes con beneficios mínimos de la terapia antiestrogénica (por ejemplo, una mujer de 80 años de edad con un cáncer de mama de 0,5 cm), la consideración de suspender la terapia hormonal adyuvante puede ser apropiada²⁰⁻²³.

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

La **EICH aguda** ocurre en los primeros 100 días, mientras que la **EICH crónica** puede ser una extensión del síndrome agudo o puede aparecer tras tiempo del trasplante.

- La **EICH aguda** típicamente involucra dermatitis, enteritis y hepatitis, aunque pueden estar involucrados otros sistemas de órganos.
- La **EICH crónica** afecta la piel, el hígado, la mucosa oral, el tracto gastrointestinal, los pulmones y los ojos. Afecta al 30-80% de las personas que sobreviven 6 meses o más después del trasplante y la mortalidad llega al 40% a los 5 años después del trasplante. La EICH parece prevenir contra la recurrencia de la malignidad original. Los **factores de riesgo para la EICH crónica** incluyen:
 - trasplante alogénico,
 - disparidades de histocompatibilidad entre el donante y el receptor,
 - aparición de EICH grave en el periodo agudo,
 - edad avanzada del paciente y/o donante,
 - géneros diferentes en el trasplante.

La supervivencia está influenciada por el grado de afectación cutánea (>50% de la superficie corporal), la presencia de trombocitopenia persistente e hiperbilirrubinemia.

La calidad de vida de estos supervivientes está significativamente deteriorada. Los síntomas relacionados con el dolor primario asociado con la EICH crónica afectan a la piel, las membranas mucosas y los ojos. Los cambios de la piel son muy similares a los observados en la esclerodermia, con contracciones articulares dolorosas, atrofia de la piel y ulceración. Habitualmente afecta a tronco, nalgas, caderas y muslos, aunque las extremidades también pueden verse afectadas. La pérdida de movilidad, por las contracturas dolorosas, contribuye a la pérdida muscular generalizada.

El **tratamiento tópico con corticosteroides tópicos o tacrolimus** son de elección si el área afectada está localizada. Las úlceras pueden afectar a la vía oral y vaginal; producen dolor crónico. El dolor pélvico y la dispareunia son también frecuentes. El **tratamiento tópico con estrógenos** puede reducir el dolor vaginal. Aunque menos común, puede ocurrir dolor ocular, con fotofobia y sensación de ardor severo y sequedad²⁴ **(Tabla 4)**.

El tratamiento primario de la EICH crónica incorpora **inmunosupresión con prednisona, más ciclosporina o tacrolimus, a menudo durante cinco años o más**. Lamentablemente, no hay estudios ni evidencias sobre cuál sería la estrategia más eficaz para aliviar el dolor de estos pacientes.

Tabla 4. Tipo de afectación por órgano y sistema en la enfermedad injerto contra huésped.

Órgano	Signos	Síntomas
Piel	Hiper/hipo pigmentación, hiperqueratosis, liquen plano, úlceras cutáneas, esclerodermia	Prurito, disminución rango movimiento, contracturas, dolor
Boca	Liquen plano, eritema, úlceras, xerostomia, caries, fibrosis, boca seca	Sensibilidad alimentaria, boca seca, fibrosis, dolor
Ojos	Úlceras corneales	Ojo seco, fotofobia, quemazón y dolor
Esófago	Estenosis, descamación, ulceración, fibrosis submucosa, alteración motilidad	Odinofagia, disfagia, acidez, dolor retroesternal
Intestino	Fibrosis, malabsorción	Diarrea, náuseas, anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal
Musculoesquelético	Polimiositis, artritis y fascitis	Artralgias, mialgias, debilidad
Sistema nervioso	Atrapamientos nerviosos, polineuropatía, miastenia gravis	Dolor, parestesias
Sistema excretor	Cistitis, dificultad para retraer la piel del prepucio	Dolor, hematuria
Vagina	Eritema, estenosis, úlceras, vaginitis	Dificultad para orinar, prurito, dispareunia, dolor

Neuropatía inducida por quimioterapia (NIQT)

Se describe ampliamente en el Capítulo 4.3 de la guía, pero hay que destacar que los pacientes describen una **neuropatía dolorosa simétrica distal en una distribución de “medias y guantes”**, generalmente en los pies, dedos de pies o dedos de las manos.

Los términos comunes usados para describir este dolor son hormigueo, ardor y sensaciones dolorosas del entumecimiento. La aparición puede ocurrir durante el tratamiento y puede aumentar en intensidad después de la dosis final, en un proceso a menudo llamado “*coasting*”.

La mayoría de los agentes conocidos por causar el NIQT lo hacen de una manera dependiente de la dosis, sin embargo, la duración y el uso previo o simultáneo de múltiples agentes que pueden producir NIQT pueden aumentar el riesgo. Por último, los factores del paciente que pueden aumentar el riesgo son las condiciones comórbidas, como **la diabetes, los déficits nutricionales o la infección por el VIH**.

Los mecanismos no han sido totalmente elucidados, sin embargo, varios modelos incluyen la disfunción mitocondrial, la inflamación mediada por citoquinas, las deficiencias en los factores neurotróficos y otras causas.

Hasta la fecha no se ha demostrado que ningún fármaco prevenga la NIQT en seres humanos.

Para el tratamiento de la neuropatía establecida se han realizado varios ensayos controlados aleatorios con limitaciones de diseño con fármacos como: amitriptilina, nortriptilina, gabapentina y lamotrigina sin beneficio. Solo la **duloxetina** ha dado resultados positivos en un ensayo clínico y también se ha obtenido algún resultado con **baclofeno tópico, amitriptilina y ketamina**²⁵. A pesar de la falta de apoyo a la eficacia de estos fármacos, se recomienda la utilización de los tratamientos utilizados en dolor neuropático periférico incluidos fármacos antiepilépticos, antidepresivos, opioides, anestésicos locales y otras terapias farmacológicas.

También puede ser útil la **estimulación de la médula espinal**, aunque existen escasas evidencias.

La **rehabilitación** es crucial, prestando especial atención al mantenimiento y la mejora de las funciones, al tiempo que se presta atención a la seguridad. El entrenamiento de la marcha, el fortale-

lecimiento muscular, el uso de aparatos asistenciales y ortesis, así como una evaluación ambiental del hogar para limitar los factores que podrían colocar a los pacientes en riesgo de caídas, son parte de esta atención integral^{17,26}.

EVALUACIÓN DEL DOLOR EN LARGOS SUPERVIVIENTES

La detección del dolor debe convertirse en un componente rutinario de la atención postoncológica en los supervivientes de cáncer²⁷. La mayoría de los supervivientes de cáncer, además, reportan dolor en múltiples áreas, que pueden estar relacionadas con el propio tumor o con los efectos relacionados con el tratamiento²⁸. Los supervivientes están en riesgo de enfermedad recurrente o de malignidades secundarias, por lo que la aparición de un dolor nuevo o que empeora debe ser cuidadosamente evaluado, requiriendo un enfoque específicamente adaptado a esta población²⁹.

Es vital, en la evaluación del dolor, **entender los puntos de vista de los pacientes sobre la importancia de los diferentes dominios del dolor, que frecuentemente no coinciden con los que el personal sanitario** recoge y que pueden afectar significativamente a los resultados obtenidos con el tratamiento.

Respecto a la evaluación concreta del dolor, se debe preguntar por la existencia de dolor en cada visita médica. La anamnesis debe contar con herramientas cuantitativas o semicuantitativas (EVA, Escala nominal, etc.). Los médicos deben realizar una evaluación inicial del dolor integral. Esta evaluación debe incluir una **entrevista en profundidad** que explore la naturaleza multidimensional del dolor (descriptores de dolor, angustia asociada, impacto funcional y factores físicos, psicológicos, sociales y espirituales relacionados) y recoja información sobre la historia del tratamiento del cáncer y las comorbilidades psicosociales.

No debemos olvidar los **antecedentes psiquiátricos** (incluyendo el uso de sustancias) y los **tratamientos previos para el dolor**. La evaluación debe caracterizar el dolor, aclarar su causa y hacer inferencias sobre fisiopatología. Al examen físico, debe acompañarse de la historia y las pruebas de diagnóstico deben realizarse cuando estén justificadas **(Tabla 5)**^{17,30}.

“Es muy importante diseñar programas de intervención educativa y de manejo del dolor basado en las necesidades percibidas del paciente con cáncer que pueden mejorar el manejo del dolor crónico por cáncer”²⁸

Tabla 5. Evaluación y abordaje del dolor en los largos supervivientes de cáncer^{10,12}.

1. Asignación de un responsable del abordaje del dolor
Implicados en el tratamiento del dolor: • Oncólogo médico o radioterápico • MAP (Médico de Atención Primaria) • Especialista en dolor Si el paciente es complejo, es fundamental la comunicación y un único prescriptor
2. Evaluación
• Historia clínica dirigida a dolor, examen físico y evaluación psicosocial • Si se precisan opioides, valorar el riesgo de adicción (Escala de riesgo de opioides) • Si la aparición de dolor es de reciente comienzo: descartar recurrencia, segundo tumor o efectos tardíos del tratamiento • Si hay cambios en el dolor o nuevos síndromes, valorar pruebas complementarias y realizar valoración oncológica
3. Abordaje del dolor
FARMACOLÓGICO • Coanalgésicos: AD, ACV, fármacos tópicos • AINE, paracetamol • Opioides: - Valorar riesgo/beneficio - Establecer metas de mejoría funcional y dosificación NO FARMACOLÓGICO • Ejercicio físico • Terapia cognitivo-conductual • Rehabilitación, TENS, <i>Scrambler</i> • Otras terapias: acupuntura, <i>mindfulness</i> TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA

“El dolor incontrolado inhibe la rehabilitación del cáncer, aumenta el sufrimiento y evita que los pacientes disfruten plenamente de su supervivencia. El reconocimiento del tratamiento adecuado del dolor crónico en los supervivientes de cáncer es esencial para optimizar la recuperación”

TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LARGOS SUPERVIVIENTES

El manejo óptimo del dolor se ha demostrado que mejora la calidad de vida de los pacientes con cáncer y eso también es cierto para los supervivientes de cáncer²³⁻²⁶. El racional para el tratamiento del dolor puede seguir los mismos principios del manejo crónico del dolor sin cáncer, pero manteniendo la vigilancia ante la posibilidad de una neoplasia nueva o recurrente. El tratamiento debe ser fisiopatológico y multidisciplinar²⁹.

Los factores de riesgo para el dolor incontrolado en pacientes con cáncer incluyen:

- La edad mayor de 65 años.
- El sexo femenino.
- La falta de educación superior.
- Grupos culturales minoritarios.

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia sigue siendo una fuente importante de dolor en los supervivientes de cáncer²⁶. Por otro lado, debido a la frecuencia de dolor múltiple, síntomas múltiples, la diversidad de los síndromes dolorosos el tratamiento del dolor en estos pacientes puede llegar a ser un desafío²⁹. El objetivo del tratamiento no solo debe ser el alivio del dolor sino especialmente la mejoría de la funcionalidad (Tablas 6 y 7)^{13,11,27}.

Tabla 6. Páginas web de interés pacientes sobre largos supervivientes³¹.

- <https://www.fhcrc.org/en/treatment/survivorship.html>
- <http://www.mdanderson.org/patient-and-cancerinformation/cancer-information/cancer-topics/survivorship/index.html>
- <http://www.mskcc.org/cancer-care/survivorship>
- <http://www.livestrongcareplan.org/>
- LiveStrong: The Lance Armstrong Foundation (www.LiveStrong.org)
- National Cancer Survivorship Resource Center/ American Cancer Society (<http://www.cancer.org/treatment/survivorshipduringandaftertreatment/Nationalcancersurvivorshipresourcecenter/index>)
- National Cancer Institute Office of Cancer Survivorship (<http://dccps.nci.nih.gov/ocs/>)
- <http://nccn.org>
- www.ampainsoc.org
- <http://www.cityofhope.org/pre/>
- <http://www.cityofhope.org/CME//Survivorship/SurvivorshipHome.htm>

Tabla 7. Errores más frecuentes en el abordaje del dolor en largos supervivientes.

1. No preguntar por el dolor
2. No medir el dolor
3. No reevaluar
4. No hacer ajustes en medicación a medida que cambia el dolor
5. No hacer un tratamiento fisiopatológico del dolor
6. No hacer un abordaje multidisciplinar

Pilares del tratamiento

Los objetivos del tratamiento son:

- Mejorar la funcionalidad.
- Limitar los eventos adversos.
- Garantizar la seguridad en el tratamiento del dolor en los largos supervivientes.

Se debe involucrar al paciente y la familia y/o cuidadores en todos los aspectos de la evaluación y el tratamiento del dolor. Se deben determinar las necesidades de los profesionales sanitarios a la hora de brindar atención a los pacientes con dolor con situaciones complejas. El oncólogo debe definir quién es el responsable de cada aspecto de la atención y remitir a los pacientes en consecuencia. Cada paciente debe tener un plan de supervivencia, el cual debe incluir la historia del tratamiento del proceso de la

enfermedad, los efectos adversos potenciales de los tratamientos y las pautas de vigilancia para la recurrencia de la enfermedad o la aparición de un segundo cáncer primario²⁹⁻³⁰.

La **Tabla 8** resume los síndromes de dolor crónico en largos supervivientes y su tratamiento.

Afortunadamente, como el tratamiento del cáncer se completa y el período de supervivencia comienza, el dolor mejora gradualmente y la necesidad de medicación para el dolor debe disminuir. Algunos pacientes continúan tomando sus analgésicos potentes durante el período de supervivencia aunque puede no ser necesario. Es un desafío para los profesionales del dolor que no ven a estos pacientes en un momento temprano de su enfermedad o en el período de recuperación.

El uso de analgésicos, especialmente los opioides, debe ser reevaluado y ajustado durante el tratamiento a medida que el paciente evoluciona. De lo contrario, puede resultar en un uso innecesario de opioides o incluso puede dar lugar a abuso²⁶.

Una de las necesidades más difíciles de los supervivientes de cáncer es la transición apropiada de la atención. Los especialistas en medicina del dolor pueden ofrecer una gestión médica adaptada, técnicas avanzadas de intervención en el tratamiento del cáncer, así como las posibles secuelas del tratamiento²⁶.

Barreras al tratamiento

Las barreras más habituales para el correcto tratamiento de los pacientes oncológicos de larga supervivencia son³¹:

- el **miedo a los efectos secundarios** de los medicamentos para el dolor,
- el **miedo a la adicción**,
- la **falta de conocimiento profesional** de los principios básicos del manejo del dolor,
- la **falta de acceso oportuno** a los medicamentos para el dolor.

Tratamiento del dolor en largos supervivientes

En general, el **tratamiento del dolor crónico relacionado con el cáncer** debe ser multidisciplinario, incluyendo a menudo una combinación de **tratamientos farmacológicos, terapia de reabi-**

Tabla 8. Síndromes de dolor crónico en largos supervivientes y su tratamiento.

Sistema afectado	Síndrome doloroso	Cáncer / Paciente de riesgo	Prevalencia	Etiología dolor	Tratamiento
Neurológico	Neuropatía inducida por quimioterapia	Mama Ovario Colorrectal Linfoma Mieloma múltiplo	> 60%	Alcaloides Vínica Platinos Taxanos Otros (ej. Talidomida, Bortezomid)	Antidepresivos Anticonvulsivantes Tratamientos tópicos Opioides Tratamiento rehabilitador
	Dolor postcirugía	Mama Pulmón Cabeza y cuello Sarcoma	Sdme postotracotomía: 25-60% Sdme postmastectomía: 13-80% Sdme postdissección radical de cuello: 40-52% Miembro fantasma: 30-80% Muñón doloroso	Cirugía	Antidepresivos Anticonvulsivantes Tratamientos tópicos Opioides Tratamiento rehabilitador Tratamiento intervencionista
	Plexopatías postradioterapia	Mama Colorectales Ginecológicos	Branquial: 2-18% Lumbosacra: 2-5%?	Radioterapia	Antidepresivos Anticonvulsivantes Opioides Tratamiento rehabilitador Tratamiento intervencionista
	Neuralgia postherpética	Todos los tumores Trasplante médula ósea	35% después de transplante de médula ósea	Inmunosupresión por QT Localización preferente en lugar de radioterapia o cirugía	Antidepresivos Anticonvulsivantes Tratamientos tópicos Opioides Tratamiento intervencionista

QT: quimioterapia; **Sdme:** síndrome.

Tabla 8 (Continuación). Síndromes de dolor crónico en largos supervivientes y su tratamiento.

Sistema afectado	Síndrome doloroso	Cáncer/ Paciente de riesgo	Prevalencia	Etiología dolor	Tratamiento
Reumátol/ Miofascial	Mialgias y artralgias migratorias	Trasplante de médula ósea Mama	Común	Tratamiento con IA Dosis ↑ Ciclofosfamida Corticosteroides ↓ actividad	Ejercicio ↓ peso (obesidad) AINE Vitamina D
	Fibrosis postradioterapia	Mama Linfoma Cabeza y cuello		Radioterapia Puede ser tardío	Tratamiento rehabilitador Cámara hiperbárica
	Tend. mang rot Hombro congelado (capsulitis) Dolor hombro - cuello	Cabeza y cuello	30-80% tras disección radical de cuello	Cirugía + Radioterapia	Tratamiento rehabilitador Tratamiento intervencionista AINE
Piel y mucosas	Afectación dolorosa de piel, mucosas y membranas en la Enfermedad injerto contra huésped	Trasplante de médula ósea	30-80% de los supervivientes de un trasplante de médula ósea a los 6 meses.	Enfermedad injerto contra huésped	Tratamiento tópico Corticoides Tacrolimus
Linfático	Linfedema	Mama Pelvis y colorectales	Miembros superiores 20-56% (de ellos 30-60% dolorosos) Miembros inferiores: 10-15%	Linfadenectomía axilar o inguinal Radioterapia	Drenaje linfático Vendaje compresivo Tratamiento rehabilitador

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, **IA:** inhibidores de la aromatasa; **Tend. mang rot:** tendinitis del manguito de los rotadores.

Tabla 8 (Continuación). Síndromes de dolor crónico en largos supervivientes y su tratamiento.

Sistema afectado	Síndrome doloroso	Cáncer/ Paciente de riesgo	Prevalencia	Etiología dolor	Tratamiento
Esquelético	Osteoporosis	Mujeres + menopausia Próstata Radioterapia	10-38%	Riesgo de fractura osteoporótica (vertebrales)	Bifosfatos Vitamina D + Calcio Estrógenos*
	Necrosis avascular	Transplante médula ósea	3,7% a los 5 años 5% a los 10 años	En niños: LAL Dosis altas de corticoides	Tratamiento rehabilitador AINE Opioides Reemplazo articular
	Fractura por insuficiencia pélvica	Ca pelvis	8,5-32%	Radioterapia completa de pelvis	Tratamiento rehabilitador Bifosfatos Vitamina D + Calcio
	Osteonecrosis mandibular	Mieloma Cabeza y cuello	Bifosfonatos: 3-11% ↑ : uso < 36 meses; pamidronato, Zoledrónico, > 65 a, problemas dentales previos	Bifosfatos Denosumab RT de cabeza y cuello	Prevención t ^{te} : consulta CMF Clorhexidina enjuagues AINE Antibiótico
Urinario/ genital	DPC Enteritis Proctitis Cistitis Tenismo	Pelvis	38%	Radioterapia + cirugía	AINE Espasmolíticos Opioides Tratamiento intervencionista
	Dispareunia	Mama Cérvix Ovario Menopausia por TT ^{te} hormonal, Cx o RT	38-58%	Sequedad vaginal Estenosis vaginal (Radioterapia o cirugía)	Lubrificantes Dilatación vaginal Estrógenos vaginales** Tratamiento psicológico Tratamiento intervencionista

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; **CMF:** Cirugía maxilofacial; **Cx:** cirugía; **DPC:** dolor pélvico crónico; **Estrógenos*** en pacientes seleccionados; **Estrógenos vaginales**:** no en cáncer; **RT:** radioterapia; **TT^{te}:** tratamiento.

litación, procedimientos intervencionistas e intervenciones psicosociales^{17,19}.

La mayoría de los pacientes tendrán un alivio significativo con las intervenciones farmacológicas. El dolor refractario se debe de tratar de forma multidisciplinar incluyendo un enfoque intervencionista desde las Unidades de Dolor, el soporte de técnicas de rehabilitación y el apoyo psicológico con terapias como la conductivo-conductual y la de manejo del estrés.

“La terapia multimodal y la incorporación de enfoques no farmacológicos, farmacológicos e intervencionistas deben ser considerados en todas las etapas de la enfermedad y en la recuperación para optimizar el alivio del dolor, minimizar los efectos adversos y maximizar los resultados funcionales y psicológicos”

- Intervenciones farmacológicas

El tratamiento farmacológico debe ser utilizado según el mecanismo fisiopatológico que predomine (nociceptivo vs. neuropático) y siguiendo los fármacos sistémicos o tópicos con más evidencia de eficacia, balanceando siempre el riesgo beneficio de los tratamientos a largo plazo. En general, en los supervivientes de cáncer con dolor crónico la presencia de condiciones de dolor neuropático, debido a tratamientos anteriores y lesiones causadas por tumor, es primordial. Por ello, como en principio el dolor neuropático (DN) parece ser la principal etiología del dolor en los largos supervivientes, el abordaje de estos pacientes será con fármacos para el dolor neuropático, especialmente **gabapentinoides y antidepresivos**.

La mayor evidencia se ha demostrado para los inhibidores duales de recaptación de serotonina y noradrenalina, en especial la **duloxetina**, con evidencia en el tratamiento de la NIQT.

Deben de utilizarse medidas gastroprotectoras, ya que es frecuente que existan varios factores de riesgo de gastrolesión

en estos pacientes en los que los AINE y corticoides son frecuentemente prescritos.

En el mismo sentido es fundamental valorar el riesgo cardiovascular. Los corticosteroides no se recomiendan para el uso a largo plazo en supervivientes por sus efectos secundarios deletéreos en uso prolongado. Los cannabinoides tienen escasa evidencia, si el riesgo beneficio fuese favorable podrían usarse en pacientes con dolor neuropático refractario como uso compasivo³⁰. A pesar de no ser la medicación de primera línea recomendada para tratar el dolor crónico no maligno, **los opioides pueden ser una opción para pacientes seleccionados**, aunque no existen evidencias sobre la eficiencia a largo plazo en supervivientes de cáncer²⁹.

- **Intervenciones no farmacológicas**

Los pacientes con comorbilidades como ansiedad o depresión pueden beneficiarse de un abordaje psicológico. La **terapia psicológica y el apoyo** son de importancia crítica en el cuidado integral del cáncer²⁷. Otros tratamientos alternativos como fisioterapia/ejercicio físico, métodos físicos (calor, paquetes fríos, masajes, etc.), acupuntura y terapia cognitivo-conductual, la neuroestimulación transcutánea (TENS), la terapia Scrambler (en el tratamiento del dolor de cáncer visceral o postquirúrgico) son ejemplos de intervenciones no farmacológicas. Por desgracia la evidencia sobre su efectividad es limitada^{17,19}.

- **Tratamiento intervencionista**

Los procedimientos intervencionistas tienen un papel en el tratamiento del dolor crónico en los supervivientes de cáncer en pacientes cuidadosamente seleccionados. La **vertebroplastia** y la **cifoplastia con balón** son procedimientos mínimamente invasivos que se han utilizado para el tratamiento de fracturas dolorosas de compresión vertebral. La **infusión intratecal de opioides** a través de una bomba implantable y un catéter puede beneficiar a los pacientes con dolor severo intratable o con efectos secundarios intolerables de la terapia anestésica sistémica y coanalgésica. Los opioides pueden ser combinados con coanalgésicos tales como anestésicos locales o clonidina para mejorar su eficacia. La ziconotida (bloqueante de los canales del calcio) es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático intratable.

Las **inyecciones de puntos de activación con anestésicos locales en combinación con terapia física agresiva** puede beneficiar a los

pacientes con fibrosis de partes blandas, contracciones y dolor musculoesquelético. Los procedimientos intervencionistas sobre la **cadena simpática** (bloqueos, radiofrecuencia o fenolizaciones) pueden reducir el dolor visceral crónico gastrointestinal y genitourinario^{15,27}.

Respecto a la **terapia intratecal** hay poca o ninguna evidencia con respecto a esta población específica de pacientes; por lo tanto el uso de esta terapia debe extrapolarse a partir de estudios de pacientes con dolor crónico no oncológico³².

Opioides en largos supervivientes

- **Uso de opioides y educación al paciente**

En pacientes seleccionados puede ser útil un ensayo de opioides. Se pueden añadir analgésicos y/o adyuvantes no opioides según sea necesario. Es importante evaluar previamente los riesgos y beneficios potenciales al iniciar un tratamiento a largo plazo con opioide³³. Del mismo modo se debe justificar el uso de concomitante de fármacos que puedan incrementar los efectos adversos de ambos fármacos (ejemplo: benzodiacepinas).

Respecto al riesgo de recidiva tumoral, no hay evidencias de que el uso crónico de opioides pueda favorecer la recidiva tumoral, pero se deben hacer estudios prospectivos que aclaren el potencial efecto inmunosupresor de los opioides³⁴⁻³⁵.

También es necesario abordar posibles mitos y concepciones erróneas sobre el uso de opioides y educar a los pacientes en el cumplimiento responsable de los tratamientos prescritos y en la necesidad de comunicar el tratamiento prescrito de cara a su médico de Atención Primaria. **La educación y la información sobre el tratamiento** deben tener idealmente en cuenta el nivel de alfabetización del paciente y deben ser proporcionados de una manera culturalmente congruente. En pacientes en los que el opioide no sea necesario, se debe hacer una retirada progresiva para evitar síndromes de abstinencia, la disminución de la dosis debe ser individualizada³⁰ (**Tabla 9**).

- **Efectos adversos a nivel endocrino**

Respecto a los efectos adversos de los opioides a largo plazo en esta población se sabe que producen **hipogonadismo hipogonadotrófico** y se sospecha que también puede causar

Tabla 9. Seguimiento de pacientes con opioides en largos supervivientes².

Aspectos generales	• Identificar tipo y fisiopatología del dolor • Descartar recidivas o tumor nuevo • Objetivo: restaurar la funcionalidad • Valorar riesgo de adicción • Añadir terapias no farmacológicas • Considerar tratamiento intervencionista
Dosis/vía	• Fármacos de liberación prolongada • Evitar formulaciones rápidas (riesgo adicción) • Ensayo terapéutico y reevaluar • Precaución en dosis mayores de 90 mg/d de morfina
Monitorización	• Control regular tras dosis establecida (deseable < 3 meses) • Si incrementos de dosis: descartar recurrencia, hiperalgesia o adicción • Valorar si efectos adversos o tolerancia rotación de opioide
Reglas de seguridad	• Monitorizar eje hipotalámico (testosterona libre obligada) en pacientes con síntomas o dosis altas • Vigilar y tratar efectos adversos • Disminución de dosis progresiva y lenta (evitar síndrome de abstinencia)

insuficiencia corticoadrenal. Las posibles consecuencias de la interferencia en el sistema endocrino son la osteoporosis, la disminución de la libido, la disfunción sexual, la fatiga y la depresión.

“Los pacientes en tratamiento crónico con opioides tienen un mayor riesgo de disfunción sexual y de desarrollar osteoporosis”

La terapia con opioides crónicos es una de las causas más comunes de disfunción sexual en largos supervivientes, afectando hasta el 50% de los mismos. Se estima que hasta un 90% de los largos supervivientes en tratamiento durante más de un año con opioides van a presentar cifras bajas de testosterona. Solo un 40% de los largos supervivientes que no precisen opioides tendrán valores bajos de testosterona.

Se debe hacer una monitorización de la testosterona libre al menos en varones y suplementar cuando sea preciso^{17,36-39}.

Los pacientes en tratamiento crónico con opioides tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, este efecto es, tanto por el efecto indirecto que produce el hipogonadismo sobre el hueso, como por los efectos directos sobre remodelación ósea (por ejemplo, la interferencia con la actividad osteoblástica). A este riesgo hay que añadir que más del 27% de los supervivientes de cáncer de mama presentan osteoporosis y los varones de 70 años con cáncer de próstata y deprivación androgénica un 18% tendrán osteoporosis y un 55% osteopenia.

Además, el tratamiento crónico con opioides también se ha asociado con un mayor riesgo de caídas y fracturas, frente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (**Tabla 10**)².

Tabla 10. Potenciales efectos adversos de los opioides en uso crónico¹³.

Efectos adversos comunes
• Estreñimiento • Somnolencia • Síntomas gastrointestinales (pirosis, náuseas)
Efectos endocrinológicos
• Hipogonadismo • Fatiga • Infertilidad • Osteoporosis/Osteopenia • Disfunción sexual • Amenorrea
Efectos neurológicos
• Mioclonías • Alteración del ánimo, de la memoria, caídas • Hiperalgnesia (dosis muy elevadas)
Efectos respiratorios
• Apnea del sueño (precaución con benzodicepinas)

• Opioides y adicción

Respecto al riesgo de adicción en estos pacientes que pueden precisar tratamiento con opioides a largo plazo, es fundamental valorar los grupos de riesgo. Por ejemplo, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, sufren efectos secundarios del tratamiento, especialmente dolor que precisa opioides; pero en los supervivientes de este tipo de cáncer suelen coexistir factores de riesgo de adicción asociados que hacen necesario valorar el riesgo/beneficio de

la introducción de opioides. Se recomienda en este grupo de pacientes: (largos supervivientes, con dolor crónico y factores basales de riesgo de adicción a opioides) hacer una monitorización rutinaria con escalas de riesgo, seguimiento individualizado, reevaluación periódica de la necesidad del uso de opioides y su riesgo/beneficio y abordaje psicológico asociado⁴⁰.

- Elección de opioide

No hay evidencias de que un opioide sea superior a otro en términos de seguridad o eficacia. Un estudio demostró que el **tapentadol**, analgésico de acción central con doble mecanismo de acción (por un lado agonista de los receptores μ (con baja afinidad) y, por otro, inhibidor de la recaptación de noradrenalina), puede tener un efecto menos deletéreo sobre la testosterona pero esto no se ha confirmado en pacientes oncológicos.

“Tapentadol, analgésico de acción central con doble mecanismo de acción (por un lado agonista de los receptores μ (con baja afinidad) y, por otro, inhibidor de la recaptación de noradrenalina), puede tener un efecto menos deletéreo sobre la testosterona, pero esto no se ha confirmado en pacientes oncológicos”

También se ha informado que la osteoporosis depende del opioide, la duración del tratamiento, la dosis, la edad del paciente y las comorbilidades. Un estudio preclínico ha detectado un menor riesgo de **osteoporosis** con **tramadol** para el dolor crónico *versus* morfina o fentanilo, tal vez porque el primero es un opioide mucho más débil aunque se precisan ensayos clínicos para confirmar estos resultados y evaluar su impacto a largo plazo.

Otros estudios sugieren que la **metadona** o la **oxicodona** podrían ser más seguras que la morfina en ciertos aspectos, como los eventos adversos relacionados con los opioides, las hospitalizaciones, el riesgo de muerte, etc., en pacientes con dolor no oncológico en gran medida.

No obstante, todos estos datos proceden de series epidemiológicas incontroladas y deben tomarse con cautela. No se pueden hacer recomendaciones para la práctica clínica sobre esta base.

- **Recomendaciones de la práctica clínica para la terapia crónica con opioides**
 - Los opioides están indicados en el dolor intenso que no remite con otros tratamientos, pero no debe olvidarse que lo importante es actuar favoreciendo las terapias que pueden restaurar las funciones originales.
 - El objetivo del tratamiento con opioides es acelerar la recuperación. Deben asociarse terapias alternativas como ejercicio físico, terapias cognitivas, fisioterapia, fármacos adyuvantes (por ejemplo, antidepresivos o anticonvulsivos) o técnicas intervencionistas (tales como cifoplastia, radiofrecuencia, bloqueos nerviosos, estimulación, etc.).
 - Los objetivos deben quedar bien definidos, los pros y los contras deben ser equilibrados y se debe hacer un acuerdo terapéutico de médico-paciente.
 - La mejor manera de minimizar el riesgo de adicción y otros efectos adversos es cumplir con las guías de práctica clínica.

“El objetivo del tratamiento no solo debe ser el alivio del dolor sino especialmente la mejoría de la funcionalidad”

- Se recomienda una **monitorización estrecha para estos pacientes** en tratamiento a largo plazo con opioides crónicos. Debe ser realizada por los oncólogos u otros facultativos con experiencia en dolor oncológico y el seguimiento en colaboración con una Unidad del Dolor. Planificar visitas de seguimiento en estos pacientes cada 3-6 meses².

Take-home messages

- » El dolor crónico es una complicación frecuente del cáncer y a menudo es infranotificado, infradiagnosticado e infratratado.
- » El dolor incontrolado inhibe la rehabilitación del cáncer, aumenta el sufrimiento y evita que los pacientes disfruten plenamente de su supervivencia. El reconocimiento del tratamiento adecuado del dolor crónico en los supervivientes de cáncer es esencial para optimizar la recuperación.
- » El manejo del dolor crónico en los supervivientes de cáncer requiere un enfoque multidisciplinario y debe ser integrado en el cuidado integral del cáncer.
- » La terapia multimodal y la incorporación de enfoques no farmacológicos, farmacológicos e intervencionistas deben ser considerados en todas las etapas de la enfermedad y en la recuperación para optimizar el alivio del dolor, minimizar los efectos adversos y maximizar los resultados funcionales y psicológicos.
- » El objetivo del tratamiento no solo debe ser el alivio del dolor sino especialmente la mejoría de la funcionalidad.

Bibliografía

1. Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, Lemanne D, Moryl N, Oeffinger KC, Paice JA, Stubblefield MD, Syrjala KL. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:1739-47.
2. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Castañón E, *et al.* Chronic opioid therapy in long-term cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2016. Jul 21.
3. Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, Lemanne D, Moryl N, Oeffinger KC, Paice JA, Stubblefield MD, Syrjala KL. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 1;32(16):1739-47.
4. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1070-90.
5. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-96.
6. Davies PS. Chronic pain management in the cancer survivor: tips for primary care providers. *Nurse Pract* 2013;38:28-38.
7. Kurita GP, Sjøgren P. Pain management in cancer survivorship . *Acta Oncol* 2015;54:629-34.
8. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1070-90.
9. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-96.
10. Davies PS. Chronic pain management in the cancer survivor: tips for primary care providers. *Nurse Pract* 2013;38:28-38.
11. Levy MH, Chwistek M, Mehta RS. Management of chronic pain in cancer survivors. *Cancer J*. 2008;14:401-9.
12. Glare PA, Davies PS, Finlay E, *et al.* Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:1739-47.
13. Paice JA, Portenoy R, Lacchec C, *et al.* Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3325-47.
14. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-96.
15. Levy MH, Chwistek M, Mehta RS. Management of chronic pain in cancer survivors. *Cancer J*. 2008;14:401-9.
16. Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, *et al.* Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:1739-47.
17. Kurita GP, Sjøgren P. Pain management in cancer survivorship. *Acta Oncol* 2015;54:629-34.
18. Terkawi AS, Sharma S, Durieux ME, Thammishetti S, Brenin D, Tiouririne M. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of postmastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Pain Physician* 2015;18:139-46.
19. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-96.
20. Paice JA. Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain* 2011;152:S84-S89.
21. Stan D, Loprinzi CL, Ruddy KJ. Breast cancer survivorship issues. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:805-27.

22. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol* 2013;24:1443-9.
23. Yazdani S, Abdi S. Brief review: pain management for cancer survivors: challenges and opportunities. *Can J Anaesth*. 2014 Aug;61(8):745-53.
24. Chung CP, Sargent RE, Chung NT, Lacey JV Jr, Wakabayashi MT. Graft-versus-Host Disease-Associated Vulvovaginal Symptoms after Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:378-9.
25. Busse J, Phillips L, Schechter W. Long-Term Intravenous Ketamine for Analgesia in a Child with Severe Chronic Intestinal Graft versus Host Disease. *Case Rep Anesthesiol* 2015;2015:834168.
26. Yazdani S, Abdi S. Brief review: pain management for cancer survivors: challenges and opportunities. *Can J Anaesth* 2014;61:745-53.
27. Burton AW, Fine PG, Passik SD. Transformation of acute cancer pain to chronic cancer pain syndromes. *J Support Oncol* 2012;10:89-95.
28. Schreiber JA. Understanding the cancer pain experience. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:440.
29. Glare PA, Davies PS, Finlay E, *et al*. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:1739-47.
30. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, *et al*. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3325- 3347.
31. Sun V, Borneman T, Piper B, Koczywas M, Ferrell B. Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2008;2: 65-71.
32. Bruel BM, Burton AW. Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain. *Pain Med* 2016;0: 1-18.
33. Boland JW, Ziegler L, Boland EG, McDermid K, Bennett MI. Is regular systemic opioid analgesia associated with shorter survival in adult patients with cancer? A systematic literature review. *Pain*. 2015 Nov;156(11):2152-63.
34. Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH and Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *British Journal of Cancer* (2014) 111, 866-873.
35. Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, *et al*. Opioids and Breast Cancer Recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer* 2015; 121:3507-14.
36. McWilliams K, Simmons C, Laird BJ, Fallon MT. A systematic review of opioid effects on the hypothalamic axis of cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014 Jun;22(6):1699-704.
37. Buss T, Leppert W. Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients: an understimated clinical problem. *Adv Ther* 2014;32:153-67.
38. Demarest SP, Gill RS, Adler RA. Opioid endocrinopathy. *Endocr Pract* 2015;21:190-8.
39. Dev R, Bruera E, Del Fabbro E. When and When Not To Use Testosterone for Palliation in Cancer Care. *Curr Oncol Rep* 2014;16:378.
40. Kwon JH, Hui D, Chisholm G, Bruera E. Predictors of Long-Term Opioid Treatment Among Patients Who Receive Chemo-radiation for Head and Neck Cancer. *The Oncologist* 2013; 18:768-774.

7.3.

FINAL DE LA VIDA

DEFINICIÓN

La mayoría de los pacientes en situación terminal pasan por una fase de deterioro que precede en unos días a su fallecimiento y se denomina **fase de últimos días o agonía**. La agonía se define como **el estado que precede a la muerte**, en las enfermedades en que la vida se extingue gradualmente; expresa también la angustia y congoja del moribundo. Esta doble acepción explica bien las características de esta última fase de la vida, por un lado como última etapa de cuidados y, por otro, como una inevitable fase de gran impacto emocional en el enfermo y familiares que debemos saber afrontar. En general, casi todos los pacientes con cáncer al final de la vida, salvo que fallezcan de una complicación aguda, pasarán, como última etapa de su proceso, por este período que puede tener horas o días de duración.

IDENTIFICACIÓN DE LA FASE DE AGONÍA

El reconocimiento de que una persona está entrando en fase de agonía es fundamental para adecuar el plan de cuidados del enfermo y su familia, enfatizando en el confort y los cuidados esenciales. Sin embargo, **este reconocimiento es, a menudo, complejo**. Esto ocurre especialmente en el medio hospitalario donde la existencia de unos objetivos muy focalizados en la curación de los procesos que se atienden conduce a continuar con procedimientos agresivos, tanto diagnósticos como terapéuticos, a expensas del confort del paciente y sus familiares¹. La incapacidad para hacer el diagnóstico de esta fase tiene consecuencias negativas, no solo para el paciente sino también para los familiares y los propios profesionales sanitarios.

El paciente puede experimentar síntomas que no se controlen adecuadamente y se pueden emprender tratamientos inadecuados. En los familiares pueden surgir mensajes conflictivos, consecuencia de la pérdida de confianza, de la insatisfacción y de las múltiples quejas del paciente.

Por último, los profesionales sanitarios pueden sentir los tratamientos inadecuados como fracaso y es posible que surjan desavenencias en el equipo.

Generalmente, al acercarse la fase de agonía, el enfermo tiene la sensación subjetiva de empeoramiento. Existen numerosos signos premonitorios de agonía. Cuando están presentes solo de forma aislada pueden estar relacionados con causas potencialmente reversibles. Sin embargo, su manifestación conjunta, sobre todo en el contexto del deterioro global progresivo del paciente, generalmente significa la entrada en la fase de agonía.

Se han descrito **numerosos signos**^{2,3}:

- Deterioro evidente y progresivo del estado general.
- Pérdida del tono muscular: debilidad, incontinencias.
- Cambios en signos vitales: enlentecimiento de la circulación, trastornos respiratorios.
- Afectación sensorial: somnolencia, dificultades de comunicación.
- Dificultad/incapacidad para la ingesta.
- Síntomas derivados de múltiples complicaciones.
- Síntomas psicoemocionales variables:
 - Hiperactivos: crisis de ansiedad, agitación.
 - Hipoactivos: tristeza, resignación, miedo.

“El reconocimiento de que una persona está entrando en fase de agonía es fundamental para adecuar el plan de cuidados del enfermo y su familia, enfatizando en el confort y los cuidados esenciales”

Se han descrito también una serie de signos clínicos de agonía cuya presencia puede servir para predecir la muerte.

Hui et al. encontraron cinco criterios que estaban asociados con alta probabilidad de muerte en los siguientes tres días⁴:

- Respiración de Cheyne-Stokes.
- Movimientos mandibulares en la respiración.
- Estertores.
- Oliguria <100 ml/12h.
- Pérdida de pulso en arteria radial.

El mismo grupo estudió la variación de los signos vitales en la agonía sin encontrar que éstos fueran signos indicativos de la fase de últimos días a pesar de que tanto la saturación de oxígeno como la presión arterial tienden a descender en esta fase⁵.

La fase de agonía exige unos cuidados paliativos intensivos que sean capaces de aportar cuidados físicos, psicológicos, sociales y espirituales tanto para el paciente como para sus familiares.

Es el momento de cambiar los objetivos terapéuticos dando prioridad al confort y cuidados esenciales.

“El dolor no es el síntoma más frecuente en la fase de últimos días pero sí el más temido por el paciente y sus familiares y a menudo otros síntomas son referidos por los familiares como dolor. Hasta en un 45% de los enfermos el dolor aumenta en esta fase”

La familia y el equipo sanitario pueden vivir esta fase con gran impacto emocional, pero los profesionales deben poseer los conocimientos y habilidades necesarios para apoyar al paciente y su familia en este difícil momento¹.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS Y ATENCIÓN A LA FAMILIA

Una vez realizado el diagnóstico de la fase agónica, debemos adaptar nuestros cuidados a la última etapa de la enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. Adecuación ética de los tratamientos a las fases de la trayectoria de las enfermedades.

Fases			
	Curativa	Paliativa	Agónica
Prioridad	Supervivencia	Calidad de vida	Calidad de muerte
Supervivencia prevista	Prolongada	Limitada	Ninguna
Toxicidad de la terapéutica	Puede ser elevada	Baja	Ninguna
Medidas de apoyo	Sí	Posible (Calidad de vida)	No
Alimentación artificial Hidratación	Sí	Posible (Calidad de vida)	No

Nuestra primera labor como equipo asistencial debe ser, por tanto, **redefinir los objetivos, entre los que se incluyen¹** (Recomendación C):

- Potenciar el bienestar del paciente intensificando sus cuidados.
- Evitar intervenciones diagnósticas o terapéuticas inadecuadas.
- Reevaluar el tratamiento del paciente, evitando medicaciones que no son imprescindibles.
- Asegurar una vía de administración de fármacos, utilizando preferentemente la vía subcutánea.
- Intensificar el control sintomatológico, indicando pautas fijas de medicación así como medicación de rescate, y prevenir la aparición de complicaciones.
- Cubrir las necesidades espirituales y emocionales.

- Apoyar a la familia anticipando los síntomas y situaciones ante los que se va a enfrentar.
- Explicar y discutir el plan de cuidados con el enfermo y sus familiares.
- Mostrar disponibilidad del equipo sanitario. En el domicilio deben proporcionarse los teléfonos de contacto necesarios (Centro de Salud, Urgencias Domiciliarias, Hospital de Referencia).
- Informar de las actuaciones a realizar cuando se produzca el fallecimiento.

Con el objetivo de facilitar el cumplimiento de estos objetivos se han desarrollado guías clínicas que definen estándares e indicadores de calidad de los cuidados. Uno de los principios básicos es que **la familia debe formar parte de los objetivos del tratamiento**. Además del papel crucial que juega la familia como cuidador del enfermo, es importante la influencia que su “estado” supone sobre el bienestar del paciente y la necesidad de atender el posterior proceso de duelo. En esta última fase de la enfermedad **la necesidad de cuidados de los familiares aumenta considerablemente**.

Dos objetivos cobran, además, una mayor importancia en los últimos días de vida del paciente:

- Prevenir la claudicación, cuando el enfermo está en domicilio.
- Facilitar el proceso de duelo.

Una frase muy característica de los profesionales sanitarios en esta fase es la de que *“no hay ya nada que hacer”*. Nada más lejos de la realidad. Intentar transmitir a los familiares todo lo que debe hacerse para facilitar el proceso de últimos días del paciente debe ser una de nuestras principales labores en este periodo.

El primer paso **para poder apoyar a los familiares** debe ser **reconocer sus problemas ante el paciente en agonía**⁶:

- Cansancio físico.
- Gran estrés psicoemocional que conduce en muchas ocasiones a reacciones emocionales “intempestivas” y a peticiones al equipo poco realistas.
- Aumento de la demanda de soporte y asistencia.
- Gran ansiedad sobre la forma de “tratar” al paciente.

- Acumulación de las “tareas pendientes” que resultan difíciles de afrontar: solución de conflictos familiares, aspectos legales y financieros, despedida, apoyo religioso, etc.
- Preocupaciones relativas a la presencia de los niños y ancianos de la familia.
- Sentimientos de inutilidad y desesperanza.
- Sensaciones de “culpa”.

Algunos autores han descrito⁷, a partir de las opiniones de los familiares, **los factores relacionados con una “buena calidad de muerte”**:

- Mejor relación/comunicación con el equipo de atención sanitaria.
- Mayor disponibilidad de los miembros del equipo de atención.
- Presencia de los familiares.
- Menor carga sintomatológica.
- Mejor control de la sintomatología.
- Dejar las cosas en orden.
- Muerte en la localización elegida por el paciente.

La actitud del **equipo asistencial con los familiares debe basarse en la escucha activa**^{6,8}, tratando de responder a todas sus preocupaciones y comprendiendo sus reacciones emocionales, la disponibilidad⁶, fomentando los contactos frecuentes y el refuerzo positivo⁷ de los cuidados que están realizando, transmitiéndoles tranquilidad.

En consecuencia, los **puntos básicos** a tener en cuenta en las **entrevistas con los familiares** deben ser (Recomendación C):

- **Explicar claramente la situación del paciente**: cómo y cuándo creemos que se va a producir la muerte; tratar de anticipar la sintomatología que puede tener el enfermo (¿qué puede pasar? y, sobre todo, si el paciente está en domicilio, ¿qué deben hacer si pasa?).
- **Discutir los objetivos del tratamiento médico**: aclarar la medicación pautaada y de rescate.

- **Fomentar una actitud activa:** conseguir su implicación en los cuidados del paciente; enfatizar la importancia del tacto y el acompañamiento.
- **Dar apoyo emocional:** favorecer la expresión de los sentimientos; responder a sus miedos y preocupaciones.
- **Hablar de los trámites** que han de realizarse tras el fallecimiento.

CUIDADOS GENERALES Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Los cuidados de Enfermería en la fase de agonía son **esenciales para el confort**. Una gran parte de los síntomas que pueden aparecer en esta fase, generalmente expresados como “dolor” de forma inespecífica por los familiares, provienen de no seguir adecuadamente las recomendaciones de cuidados. Podemos clasificar estas medidas no farmacológicas como⁶:

Medidas ambientales

Si el paciente está ingresado, hay que intentar disponer de una habitación individual. La habitación debe estar adecuadamente ventilada. Evitar que mucha gente permanezca en la habitación y la existencia de ruidos. Utilizar ropa de cama ligera. **Es importante mantener el contacto físico con el paciente**, el tacto es el último sentido que el enfermo pierde.

Medidas físicas

- **Higiene:** realizar higiene y cambios de sábanas, al menos, una vez al día. Para hidratar la piel se pueden dar masajes suaves con crema hidratante, siempre que no moleste al paciente o le provoque dolor. La incontinencia, en sí misma, no es indicación de sondaje vesical, pueden utilizarse absorbentes. Sin embargo, si el paciente está agitado y en anuria habría que descartar globo vesical. Los enemas u otros laxantes por vía rectal no tienen ningún sentido en situación agónica.
- **Movilización:** colocar al paciente en su posición preferida. En general, la posición más cómoda es semi-decúbito lateral izquierdo. Evitar cambios posturales si resultan dolorosos o incómodos para el paciente. Recordar, sin embargo, que a veces pueden resultar beneficiosos para facilitar el control de los estertores al movilizar las secreciones y proporcionar alivio al cambiar los puntos de apoyo del cuerpo.

- **Cuidados de la piel:** colchón antiescaras. Las curas de las úlceras deben ser paliativas, orientadas a tratar el dolor y el olor. Se pueden administrar anestésicos tópicos o metronidazol con este fin.
- **Cuidados de la boca:** retirar dentadura postiza y humedecer boca y labios. Existen preparados comerciales que pueden ser útiles. La hidratación parenteral no mejora la xerostomía.

Alimentación e hidratación

La dificultad o incapacidad para la ingesta son características de la fase agónica. Forzar la alimentación solo puede conducir a la broncoaspiración. Esto debe explicarse detenidamente a la familia para adaptar la dieta al nivel de conciencia del paciente. La nutrición enteral o parenteral nunca debe iniciarse en esta fase. La decisión de la hidratación en la enfermedad terminal cuando los pacientes reducen la ingesta oral es una de las más complejas. Existen argumentos tanto a favor como en contra, que hemos tratado de sintetizar en la **Tabla 2⁹**.

La relación entre sed y deshidratación en los enfermos al final de la vida es escasa.

Tabla 2. Argumentos a favor y en contra de hidratar a los pacientes en los últimos días⁹.

A favor	En contra
• Ofrecer hidratación es un símbolo de cuidados. Suspenderla puede ser visto como "abandono" del paciente. • Mayor confort si se recibe hidratación adecuada. • La deshidratación puede causar confusión, incapacidad de descansar, e irritabilidad neuromuscular. • Si se da agua cuando tienen sed, ¿por qué no hidratarlos artificialmente? • Retirarla puede sentar un precedente para retirar otros tratamientos a otros grupos comprometidos de pacientes.	• Interfiere proceso de aceptación de la muerte. • Los pacientes en coma no experimentan dolor, sed, hambre, etc. • Los líquidos pueden prolongar el proceso de morir. • Menos orina significa menos necesidad de pañales, orinales, movilizaciones o sondas. • Menos líquido en el aparato digestivo supone menos vómitos, ascitis. • Menos secreciones pulmonares: menos tos, edema, estertores. • Un balance negativo de líquidos y electrolitos puede llevar a un descenso de la conciencia y, por lo tanto, un descenso del sufrimiento.

Adaptado de Dalal S, et al. 2009.

“Tanto los pacientes bien hidratados como los deshidratados experimentan sed”

Ésta, probablemente, se relaciona más con alteraciones en la mucosa oral y se controla bien con pequeñas cantidades de líquidos y una buena higiene bucal. En personas sanas que sufren deshidratación, aparecen multitud de síntomas: discomfort, astenia, hipotensión ortostática, confusión y alucinaciones, fallo renal, etc. En los pacientes en situación de últimos días, muchos de estos síntomas ya están presentes y podrían agravarse.

La aparición del **síndrome confusional agudo**, especialmente frecuente en la etapa final de vida, se favorece por la deshidratación, en relación con la acumulación de metabolitos opioides y/o de otros fármacos. Algunos trabajos parecen demostrar que la hidratación podría mejorar los síntomas de delirio, las mioclonías y la sedación⁹. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorio, realizado en pacientes oncológicos al final de la vida, no se encontró ninguna prueba de mejoría sintomática, de la calidad de vida o de la supervivencia¹⁰. Otros trabajos demuestran que los pacientes que no reciben hidratación al final de la vida mueren bien y que, si se produce, con un buen manejo de la medicación también se consigue controlar adecuadamente el síndrome confusional¹¹.

En conclusión. La evidencia objetiva hasta la fecha no nos permite justificar la hidratación parenteral en todos los pacientes al final de la vida, solo proporciona una sólida justificación para considerar la hidratación en determinadas circunstancias y para ciertos síntomas. Así pues, la decisión mantener o no la hidratación artificial al final de la vida tiene que ser individualizada. Si se decide hidratar, volúmenes en torno a 1000 cc/día son suficientes para mantener una diuresis normal y un balance hidroelectrolítico adecuado.

Una alternativa adecuada a la vía endovenosa, especialmente en domicilio, es la vía subcutánea dado que presenta menos complicaciones⁹. El proceso de hidratar por vía subcutánea se denomina **hipodermocclisis**. La hidratación debe realizarse con suero fisiológico, mucho menos irritante para la piel, y en las zonas abdominales, que permiten difundir mejor el líquido.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS EN LOS ÚLTIMOS DÍAS DE LA VIDA

El control de síntomas en los últimos días de vida, habitualmente, es una continuación de lo que se ha ido haciendo hasta ese momento. Sin embargo, pueden surgir síntomas nuevos o empeoramiento de los previos. El manejo inadecuado de estos síntomas puede trastocar el bienestar conseguido en los días previos y producir un final traumático para el paciente y un recuerdo doloroso para su familia.

“El tratamiento no farmacológico (medidas ambientales y cuidados físicos) son esenciales para mejorar el control del dolor en la fase de últimos días”

Algunos trabajos han evaluado la frecuencia de síntomas en la fase agónica¹²⁻¹⁵ (**Tabla 3**). Resulta evidente que los enfermos presentan muchos y variados síntomas que deben ser evaluados y tratados intensivamente. **El dolor no es el síntoma más frecuente en esta fase en ninguno de los estudios pero sí que es el síntoma más temido por el paciente y sus familiares** y, a menudo, otros síntomas son referidos por los familiares como dolor.

La pérdida de la vía oral es habitual en estos enfermos por lo que es preciso un cambio de vía de administración para los fármacos necesarios. La vía de elección en cuidados paliativos durante la fase agónica, especialmente en domicilio, es la **vía subcutánea**. Esta vía es poco agresiva, bien tolerada y presenta escasos efectos secundarios y mínimas contraindicaciones. Precisa muy poco material. Tan solo palomi-

Tabla 3. Frecuencia de síntomas en los últimos días de vida¹²⁻¹⁵.

	Conill et al. ¹²	Grond et al. ¹³	Ellershaw et al. ¹⁴	Hui et al. ¹⁵
Anorexia	80%			75%
Astenia	82%			77%
Somnolencia y confusión	68%	25%	55%	72%
Estertores			45%	
Disnea	47%	17%		45%
Dolor	30%	42%	46%	50%
Náuseas y vómitos	13%	10%		16%
Agitación	43%		52%	55%
Disfunción urinaria	7%	4%		
Estreñimiento	55%	12%		
Boca Seca	70%			

llas, con agujas de metal de 23 o 25 G o con catéter de plástico (teflón o vialon) de 24 G, y apósitos adecuados. Permite la administración de medicación en bolus o mediante una bomba de infusión continua.

Es necesario ajustar el tratamiento farmacológico, prescribiendo solo los fármacos que tengan una eficacia inmediata o que puedan ser utilizados en caso de necesidad. **Se deben evitar todos los fármacos que no sean útiles para alivio de síntomas y mejorar confort⁶** (Recomendación B).

“Los fármacos analgésicos deben ser cambiados a vía parenteral. En general, la vía de elección es la subcutánea por ser la menos agresiva para el paciente”

Dolor

Repasaremos brevemente el tratamiento del dolor y el del **síndrome confusional** agudo en esta fase puesto que muchas veces, este último, puede estar inducido entre otras razones por el uso de opioides y, a su vez, puede enmascarar, exacerbar o confundirse con el dolor.

La mayoría de los enfermos con cáncer al final de la vida están en tratamiento con opioides potentes por vía oral o transdérmica. Generalmente, el dolor no suele ser un problema si previamente ha estado bien controlado. En estos casos, debe mantenerse la analgesia y únicamente pasar de vía oral a subcutánea a dosis equivalentes a medida que el paciente deja de tragar o bien mantener la vía transdérmica.

“La neurotoxicidad y el síndrome confusional agudo son muy frecuentes en esta fase final. Deben ajustarse las dosis de opioides y manejar el síndrome con medidas ambientales y farmacológicas, esencialmente neurolépticos”

La supresión brusca de opioides en esta fase puede producir un síndrome de abstinencia y aumentar las molestias, por lo que, aunque el paciente presente un bajo nivel de conciencia, no deben suspenderse. Se pueden disminuir o aumentar el intervalo entre dosis si se requiere o si se sospecha neurotoxicidad.

En general, se deben retirar los analgésicos de primer y segundo escalón y sustituirlos por los de tercer escalón a dosis equianalgésicas. Los AINE, sin embargo, deben mantenerse en algunos pacientes con dolor óseo. En estos enfermos se puede utilizar el ketorolaco o el diclofenaco por vía subcutánea. En algunos casos también puede ser útil la utilización de tramadol por vía parenteral. Las guías de administración de medicamentos por vía subcutánea son de gran utilidad para la elección de los distintos tipos de fármacos¹⁶.

Delirium

El *delirium* es un síntoma muy frecuente al final de la vida, aparece hasta en el 80% de los pacientes¹⁷. Su aparición es, además, un signo de mal pronóstico¹⁸. Sin embargo, sobre todo si el *delirium* es de los primeros signos en producirse al entrar en la fase de agonía, deben buscarse las posibles causas reversibles, especialmente tener en cuenta la posibilidad de deshidratación, dolor, globo vesical, impactación fecal y la toxicidad farmacológica.

El tratamiento del *delirium* terminal incluye medidas ambientales y farmacológicas. Respecto a las ambientales es importante explicar a la familia que está sucediendo para evitar que con su actitud inquiete más al paciente. El enfermo debe estar tranquilo, con pocos acompañantes, tono de voz suave y luz tenue y constante. Deben evitarse las medidas de restricción física.

El manejo farmacológico del *delirium* está indicado en aquellos pacientes que están agitados o que tienen alucinaciones desagradables, no es necesario en pacientes con *delirium* hipoactivo, siendo el **haloperidol** el tratamiento de elección^{18,19}. La dosis puede variar entre 2,5 y 5 mg cada 6 horas vía SC ó IV. Para controlar rápidamente la agitación pueden administrarse 1-2 mg cada 15-30 min, según se requiera durante la primera media hora y, después, cada hora según precise. Posteriormente, se cambiará a una administración cada 6 horas. Si el haloperidol no es suficiente para controlar la agitación, podemos usar un neuroléptico con acción más sedante, preferiblemente levomepromazina que puede utilizarse por vía SC, o una benzodiacepina, preferiblemente midazolam por vía SC, teniendo en cuenta que estos fármacos pueden empeorar el *delirium* (Recomendación B).

SEDACIÓN PALIATIVA

Definición

En algunas ocasiones, la sintomatología del paciente en la fase agónica no puede controlarse con los tratamientos habituales y debemos recurrir a la sedación. La sedación paliativa se define como “**el uso de fármacos específicamente sedantes para reducir un sufrimiento intolerable, derivado de síntomas refractarios, mediante la disminución del nivel de consciencia del paciente**”²⁰. El sufrimiento intolerable debe venir determinado por el paciente como un síntoma o estado que no se puede seguir soportan-

do. Cuando el paciente no puede comunicarse, es el juicio de los cuidadores y/o familiares el que debe determinar el carácter intolerable del sufrimiento. Los síntomas refractarios son aquellos para los que todo posible tratamiento ha fallado o, al menos, el empleo de otras medidas no resulta apropiado dado el margen beneficio/riesgo derivado de la situación del paciente.

El objetivo de la sedación es tratar síntomas refractarios, insostenibles para el paciente, en el contexto de un enfermo en la etapa final de su vida. Las indicaciones deben cumplir una serie de **condiciones**²⁰⁻²² (Recomendación C):

1. **Pronóstico:** la esperanza de vida del paciente debe ser corta, normalmente días o muy pocas semanas.
2. **Síntoma refractario:** el tratamiento de los síntomas del enfermo debe haber sido ineficaz. Otras intervenciones posibles deben juzgarse como no indicadas. Obviamente esto implica que se ha seguido una estrategia diagnóstica y terapéutica apropiada, teniendo en cuenta el estado global del paciente.
3. **Segunda opinión:** es aconsejable, cuando es factible, la consulta a un profesional experto en Cuidados Paliativos para asegurar la refractariedad del síntoma.
4. **Consentimiento informado:** el enfermo debe ser implicado activamente en el proceso de toma de decisiones. Para ello, tiene que estar informado de las implicaciones de la sedación y de las alternativas existentes.
5. **Participación de los familiares:** los familiares deben estar también implicados en la decisión clínica. Es importante conseguir el consenso de todos ellos.

“La sedación paliativa consiste en el uso de fármacos específicamente sedantes para reducir un sufrimiento intolerable, derivado de síntomas refractarios, mediante la disminución del nivel de consciencia del paciente”

Indicaciones

Entre 1990 y 1991, se publicaron las primeras series de pacientes documentando la frecuencia de síntomas refractarios en los últimos días de vida y la utilidad de la sedación para controlar estos síntomas^{23,24}. En estas series, **el dolor y la disnea fueron los síntomas que más frecuentemente se consideraron refractarios**, en alrededor del 35% de los casos para ambos síntomas y por los que se indicó la sedación paliativa a los pacientes. Posteriormente se han publicado varios trabajos sobre la frecuencia y causas de sedación en los últimos días de vida^{25,26}. Estos estudios se han realizado casi exclusivamente en servicios específicos de Cuidados Paliativos, incluyendo Unidades de Cuidados Paliativos hospitalarias, equipos de soporte de cuidados paliativos hospitalarios y domiciliarios.

En conjunto, en estos estudios, **el *delirium* representa más del 50% de las causas de sedación paliativa**. La disnea y el dolor solo representan el 27% y el 18% respectivamente de las mismas. Se observa, por tanto, una evolución a lo largo de los años respecto a los síntomas refractarios que suponen la indicación de sedación. **El dolor ha pasado de ser la causa más frecuente a no contemplarse como causa de sedación en algunos trabajos**²⁶. Es decir, a medida que contamos con más medios para el tratamiento de un determinado síntoma, específicamente el dolor, el porcentaje de pacientes que precisan sedación por ese síntoma disminuye. El *delirium*, sin embargo, que aparece con gran frecuencia al final de la vida es, en muchas ocasiones, difícilmente tratable y, por ello, ha pasado a ser el síntoma más frecuente como causa de sedación. Las implicaciones pronósticas del *delirium* en los enfermos al final de la vida, justificarían esta mayor frecuencia de sedación.

Fármacos utilizados en la sedación: Dosis y Titulación

Aunque el espectro de fármacos que han sido utilizados para la sedación es bastante amplio, las guías clínicas y revisiones de la literatura recomiendan restringirse a los fármacos mejor documentados^{21,22}. **(Tabla 4).**

El fármaco de elección para sedación al final de la vida es el **midazolam**, una benzodiazepina de vida media corta que puede administrarse por vía SC e IV. Puede mezclarse con otras medicaciones para la infusión continua. Tiene, además, efecto ansiolítico, anticonvulsivante y miorelajante. En la práctica totalidad de los estudios publicados con series de casos sobre sedación

Tabla 4. Fármacos utilizados en la sedación paliativa²¹.

Fármaco	Dosis Inicial	Dosis Máxima	Vía administ.	Observaciones
Midazolam	30 mg (5 mg/4h)	200 mg/día	SC ó IV	Tolerancia. Síntomas de deprivación. Tener en cuenta dosis de BZD previas. Reacciones paradójicas.
Levomepromazina	50-100 mg (12,5-25 mg/6h)	300 mg/día	SC ó im	Efectos anticolí- nérgicos. Síntomas extra- piramidales.
Fenobarbital	600 mg (100mg/4h)	1600 mg/día	SC ó IV	Interacciones. No puede mez- clarse con otros fármacos. Irritación piel.
Propofol	Inducción: 1-1,5 mg/kg Mantenimiento: 2 mg/kg/h	4 mg/kg/h	IV	Uso hospitalario. Mioclonías.

SC: subcutáneo; **im:** intramuscular; **IV:** intravenoso; **BZD:** benzodiazepina.

Adaptado de Cherny NI; 2014.

paliativa, figura como el fármaco de elección^{21,22,25,26}. Es, desde luego, el fármaco mejor documentado para este uso. Sin embargo, no existen estudios que comparen midazolam con otros fármacos. El principal problema es la variabilidad individual de respuesta, por lo que se debe empezar con dosis pequeñas y titular cuidadosamente.

Cuando la causa de la sedación sea el *delirium* y/o como segunda elección, cuando con el midazolam no se puede lograrse un nivel adecuado de sedación, la mayoría de los autores recomiendan utilizar la **levomepromazina**^{21,22}.

Cuando se utiliza como segunda elección, al comenzar el tratamiento se debe reducir la dosis de midazolam a la mitad en las primeras 24 horas, para prevenir síntomas de deprivación. En los siguientes días se puede reducir hasta el 33% de la dosis total diaria, según la evolución clínica.

El **fenobarbital** y **propofol** son utilizados muy infrecuentemente^{21,22}. El propofol requiere una mayor experiencia para su titulación y manejo. Además, solo puede usarse por vía IV. Antes de iniciar el tratamiento con ambos fármacos se deben retirar las benzodiacepinas y los neurolépticos y reducir la dosis de opioides a la mitad.

Una práctica errónea, pero relativamente frecuente, es utilizar opioides para inducir la sedación de los pacientes. Los opioides son fármacos analgésicos, no sedantes. Su utilización en esta indicación no solo puede tener problemas de ineficacia sino, especialmente, de efectos secundarios relacionados con su neurotoxicidad²⁰⁻²².

Por tanto, los opioides no deberían ser utilizados para inducir sedación en los pacientes al final de la vida. Obviamente, cuando el paciente esté usándolos previamente debe continuarse su utilización durante la sedación. Igualmente, si el paciente presenta dolor o disnea, la dosis de estos fármacos debe ajustarse a las necesidades del enfermo.

La vía subcutánea (SC) es la más utilizada en la mayoría de los trabajos. La vía intravenosa es utilizada con bastante frecuencia en el medio hospitalario, aunque en las unidades de Cuidados Paliativos hospitalarios se utiliza en más casos la vía SC.

Monitorización del tratamiento

En general, los pacientes en los que se indica la sedación terminal no deben recibir nutrición ni líquidos por vía oral. En el caso de que estén siendo nutridos por vía enteral o parenteral debería también suspenderse este tratamiento²⁰⁻²². Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados tras el comienzo de la sedación²⁰⁻²². Hay que evaluar la intensidad del sufrimiento, el nivel de consciencia, los efectos secundarios y la utilización de otros tratamientos para paliar nuevos síntomas. La intensidad del sufrimiento puede ser valorada por las quejas verbales, expresiones faciales o movimientos corporales. Es importante la impresión de los familiares. La monitorización del tratamiento debe hacerse preferentemente usando alguna escala específica. La más utilizada es la Escala de Agitación RASS de Richmond²⁷ (**Tabla 5**).

Hay que prestar atención a los posibles efectos secundarios del tratamiento. Estos efectos pueden incluir síntomas psiquiátricos y neurológicos, alteraciones circulatorias, alteraciones ventilatorias y posibles aspiraciones.

Tabla 5. Escala RASS de Agitación-Sedación de Richmond²⁷.

Puntuación	Clasificación	Descripción
+4	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo
+3	Muy agitado	Agresivo, se intenta retirar tubos o catéteres
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el respirador
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos
0	Despierto y tranquilo	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto más de 10 segundos
-2	Sedación leve	Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular a la voz, sin contacto visual
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o al estímulo físico

Sessler CN, et al. 2002.

Se debe comentar extensamente con los familiares la situación de la sintomatología y estado general del paciente, las posibles complicaciones y la probable evolución. El apoyo emocional a los familiares es crucial para facilitar su adaptación al duelo.

La mediana de supervivencia en los diferentes estudios oscila entre 1 y 4 días^{20-22, 28,29}. Los trabajos que comparan la supervivencia entre el grupo de pacientes en los que se prescribe sedación paliativa y el grupo sin sedación no encuentran diferencias significativas^{28,29}.

“Actualmente el dolor es una indicación poco frecuente de sedación paliativa ya que generalmente se puede controlar con el arsenal terapéutico disponible”

Cuando se realiza una sedación paliativa es esencial consignar todo el proceso de toma de decisiones respecto al tratamiento en la historia clínica²⁸.

La sedación paliativa siempre implica una situación de gran ansiedad para el equipo terapéutico. **El consenso en el equipo terapéutico para cada una de las decisiones es básico** para evitar una sobrecarga emocional en esos momentos²⁸.

Take-home messages

- » La mayoría de los pacientes en situación terminal pasan por una fase de deterioro que precede en unos días a su fallecimiento y se denomina "fase de últimos días o agonía".
- » El reconocimiento de que una persona está entrando en fase de agonía es fundamental para adecuar el plan de cuidados del enfermo y su familia, enfatizando en el confort y los cuidados esenciales.
- » El dolor no es el síntoma más frecuente en la fase de últimos días pero sí el más temido por el paciente y sus familiares y a menudo otros síntomas son referidos por los familiares como dolor. Hasta en un 45% de los enfermos el dolor aumenta en esta fase.
- » El tratamiento no farmacológico (medidas ambientales y cuidados físicos) son esenciales para mejorar el control del dolor en la fase de últimos días.
- » Los fármacos analgésicos deben ser cambiados a vía parenteral. En general, la vía de elección es la subcutánea por ser la menos agresiva para el paciente.
- » La neurotoxicidad y el síndrome confusional agudo son muy frecuentes en esta fase final. Deben ajustarse las dosis de opioides y manejar el síndrome con medidas ambientales y farmacológicas, esencialmente neurolépticos.
- » La sedación paliativa consiste en el uso de fármacos específicamente sedantes para reducir un sufrimiento intolerable, derivado de síntomas refractarios, mediante la disminución del nivel de consciencia del paciente.
- » Actualmente el dolor es una indicación poco frecuente de sedación paliativa ya que generalmente se puede controlar con el arsenal terapéutico disponible. El fármaco de elección para sedación por dolor al final de la vida es el midazolam.

Bibliografía

1. Ellershaw J, Ward C. Care of the dying patient: the last hours or days of life. *BMJ* 2003;326:30-4.
2. Adam J. ABC of palliative care. The last 48 hours. *BMJ*. 1997; 315:1600-3.
3. Bruera E, Neumann C, Brenneis C, Quan H. Frequency of symptom distress and poor prognostic indicators in palliative cancer patients admitted to a tertiary palliative care unit, hospices, and acute care hospitals. *J Palliat Care* 2000; 16:16-21.
4. Hui D, dos Santos R, Chisholm G, Bansal S, Silva TB, Kilgore K *et al*. Clinical signs of impending death in cancer patients. *Oncologist* 2014;19:681-7.
5. Bruera S, Chisholm G, Dos Santos R, *et al*. Variations in vital signs in the last days of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48:510-7.
6. Lacey J. Management of the actively dying patient. En: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2015, páginas: 1125-35.
7. Curtis JR, Patrick DL, Engelberg RA, Norris K, Asp C, Byock I. A measure of the quality of dying and death. Initial validation using after-death interviews with family members. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:17-31.
8. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B *et al*. A Communication Strategy and Brochure for Relatives of Patients Dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007;356:469-478.
9. Dalal S, Del Fabbro E, Bruera E. Is there a role for hydration at the end of life? *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:72-8.
10. Bruera E, Hui D, Dalal S, *et al*. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:111-8.
11. Ganzini L, Goy ER, Miller LL, Harvath TA, Jackson A, Delorit MA. Nurses' experiences with hospice patients who refuse food and fluids to hasten death. *N Engl J Med* 2003;349:359-65.
12. Conill C, Verger E, Henríquez I *et al*. Symptom prevalence in the last week of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:328-31.
13. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann K. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6:411-22.
14. Ellershaw J, Smith C, Overill S, Walker SE, Aldridge J. Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 hours of life. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:12-17.
15. Hui D, dos Santos R, Chisholm GB, Bruera E. Symptom Expression in the Last Seven Days of Life Among Cancer Patients Admitted to Acute Palliative Care Units. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50:488-94.
16. Matoses Chirivella C, Rodríguez Lucena FJ, Sanz Tamargo G, Murcia López AC, Morante Hernández M, Navarro Ruiz A. Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos. *Farm Hosp* 2015; 39:71-79.
17. Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:77-92.
18. Bush SH, Leonard MM, Agar M, *et al*. End-of-life delirium: issues regarding recognition, optimal management, and the role of sedation in the dying phase. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 48:215-30.

19. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1206-14.
20. De Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med* 2007; 10:67-85.
21. Cherny NI; ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3:iii143-52.
22. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, *et al.* Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol* 2012; 30:1378-83.
23. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care* 1990;6:7-11.
24. Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E, Hanson J, Maceachern T. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J Palliat Care* 1991; 7:5-11.
25. Mercadante S, Porzio G, Valle A, *et al.* Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2011; 41:754-60.
26. Maltoni M, Setola E. Palliative sedation in patients with cancer. *Cancer Control* 2015;22:433-41.
27. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, *et al.* The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338-44.
28. Alonso-Babarro A, Fernández- Bueno J. Sedación Paliativa. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2008; 15: 678-87.
29. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD010206.

NOTAS

A large rectangular box with rounded corners and a purple border, containing 20 horizontal purple lines for writing notes.

NOTAS

This image shows a single page from a notebook or ledger. The page is white with rounded corners and features horizontal blue ruling lines spaced evenly down its length. There are no margins, text, or other markings on the page.

Título original: Guía para el Abordaje Interdisciplinar del Dolor Oncológico

Autores: Dra. Concepción Pérez, Dr. Alberto Alonso, Dr. Alfredo Ramos, Dr. Francisco Villegas y Dr. Juan Antonio Virizuela

® Copyright Edición 2024: GRÜNENTHAL PHARMA S.A.

ISBN: 978-84-16813-45-2

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright y de los titulares de los derechos patrimoniales y morales de la obra, entendiendo esta como los textos y material gráfico soporte de los textos.

“Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con GRÜNENTHAL PHARMA S.A., divulgador y patrocinador de la obra”.

Edita: Canal Editorial S.L.

