

Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer

RENÉ FERNANDO RODRÍGUEZ, M.D., M.Sc.¹, PAOLA DAZA, M.D.², MARIO FERNANDO RODRÍGUEZ, M.D.²

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud define el cuidado paliativo como el cuidado total y activo en aquellos pacientes que no responden a un tratamiento curativo. El control del dolor, otros síntomas y los problemas psicológicos, sociales y espirituales son de fundamental importancia. La meta del cuidado paliativo es brindar la mejor calidad de vida a los pacientes y a sus familias. En el cuidado paliativo es necesario el manejo multidisciplinario. Nuevas estrategias como rotación de opioides y sus diferentes vías de administración pueden ofrecer analgesia con pocos efectos adversos.

Palabras clave: Dolor por cáncer; Alivio del dolor; Acetaminofén; Codeína; Tramadol; Morfina; Hidromorfona; Analgésicos; Opioides.

Pharmacological treatment of patients with cancer pain

SUMMARY

The World Health Organisation defines palliative care as the active total care of patients whose disease is not responsive to curative treatment. Control of pain, of other symptoms, and of psychological, social and spiritual problems, is paramount. The goal of palliative care is achievement of the best quality of life for patients and their families. Palliative care is necessarily multidisciplinary. New strategies such as the switching opioids and/or their route of administration may offer improved analgesia with fewer adverse effects, thus providing therapeutic alternatives for the clinical community.

Key word: Cancer pain; Relief of pain; Acetaminophen; Codeine; Tramadol; Morphine; Hydromorfon; Analgesic drugs; Opioid analgesics.

El dolor es el síntoma principal en 70% de quienes padecen cáncer avanzado y se maneja en forma inadecuada en más de 80% de los casos. La terapia farmacológica con analgésicos es un elemento esencial del tratamiento en virtud de que si se utiliza bien, controla el dolor en la mayoría de los pacientes¹. En las dos terceras partes de éstos, el dolor es secundario al tumor primario o a las metástasis, mientras que la tercera parte padece dolor secundario a la quimioterapia, radioterapia, cirugías, infecciones o por causas ajenas al cáncer. Los avances recientes en relación con el manejo del dolor por cáncer se fundamentan en evaluar mejor el dolor, en reconocer y tratar la neurotoxicidad inducida por opioides y en las ventajas derivadas de una adecuada rotación de opioides².

El propósito fundamental del presente artículo es abordar los distintos métodos para el manejo farmacológico del dolor en enfermos con cáncer, según las recomendaciones de la OMS y los resultados obtenidos en las investigaciones de diversos autores.

EVALUACIÓN INICIAL

Entender de modo correcto el mecanismo en la producción del dolor permite instaurar un tratamiento analgésico efectivo. Durante el estudio inicial se debe determinar la localización, intensidad y etiología del dolor, valorar la presencia de otros síntomas e identificar los factores de mal pronóstico en el control del dolor como la presencia de dolor neuropático, dolor incidental, alteraciones cognitivas, psicológicas, historia de abuso de alcohol o adicción a drogas.

Se debe medir la intensidad del dolor antes y durante la terapia para evaluar la eficacia del tratamiento instaurado. Existen múltiples formas de medir este elemento; una de las más aceptadas es la escala visual análoga (EVA) que consiste en una regla de 10 cm, marcada en uno de sus extremos con el número cero, es decir, la ausencia de dolor y en el otro extremo con el diez, que indica el dolor de mayor

1. Docente, Facultad de Salud, Universidad Libre, Cali y Fundación Universitaria San Martín, Cali, Colombia.
e-mail: renerodriguez@telesat.com.co

2. Médico, Facultad de Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia.

Recibido para publicación septiembre 29, 2004 Aceptado para publicación junio 15, 2006

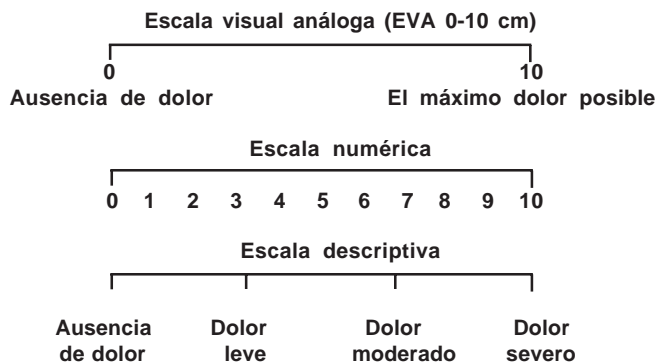


Figura 1. Escalas para medir la intensidad del dolor

intensidad posible. En personas que no entienden esta escala se pueden utilizar descriptores verbales como dolor leve, moderado y severo; en los niños es posible emplear escalas con ilustraciones de caras o colores que representan las diferentes intensidades del dolor (Figura 1).

En casi todos los enfermos son suficientes la historia clínica y un buen examen físico para determinar la etiología del dolor por cáncer. Como en algunas ocasiones hay que hacer uso de exámenes complementarios para establecerla, es necesario considerar el alto costo que implica para los pacientes y sus familiares el tratamiento del cáncer, las ayudas diagnósticas, principalmente las de precio alto, que se deben limitar a los casos donde la decisión sobre el tratamiento analgésico o la conducta por tomar dependa de los resultados que se esperen³.

Según el sitio de origen, el dolor neoplásico se puede clasificar en somático, visceral y neuropático. El dolor somático y el visceral se originan como fruto de la activación de los nociceptores (receptores de estímulos nociceptivos) que se encuentran en tejidos cutáneos, músculos, huesos y vísceras, como consecuencia, entre otras cosas, de la reacción inflamatoria desencadenada por el tumor en los diferentes tejidos, asociada con la liberación de mediadores químicos algogénicos (productores de dolor) que dan origen a la sensación y la envían al sistema nervioso central a través de fibras nerviosas especializadas que pasan por la médula espinal.

El dolor neuropático se presenta por el daño del sistema nervioso central o periférico, después de la compresión o la infiltración tumoral de un nervio periférico o de la médula espinal o como consecuencia de un trauma o una lesión química del nervio, secundarios a daño quirúrgico, a radioterapia o a quimioterapia; se caracteriza por ser tipo ardor, quemante, o aparece como paroxismos dolorosos

que semejan descargas eléctricas. Más de 80% de los pacientes en estado avanzado de la enfermedad tienen dolor mixto⁴.

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental de la terapia analgésica es aliviar el dolor en reposo y durante el movimiento con la menor cantidad posible de efectos colaterales, mantener al enfermo lúcido y consciente durante el día y aumentar la calidad y la cantidad de las horas de sueño durante la noche.

Siempre es necesario tener en mente que el dolor total que padecen los pacientes con cáncer no sólo se origina en el dolor físico sino que resulta de la suma de múltiples componentes como el miedo, la angustia, la depresión, la adinamia, la náusea, el vómito, la disnea etc., por lo que un enfoque terapéutico completo debe procurar mejorar tanto los problemas físicos como los psíquicos, sociales y espirituales, teniendo como base el servicio de un equipo interdisciplinario con personal calificado para atender la mayor parte de los problemas que agobian al paciente⁵.

Lo primero que se debe hacer es crear sentimientos de confianza y esperanza en el enfermo y creer en todas sus quejas. Si se queja es porque algo le molesta, así no sea dolor físico.

El tratamiento ideal consiste en instaurar la terapia antineoplásica específica para cada caso e iniciar al mismo tiempo el manejo del dolor y de los síntomas asociados.

El dolor por cáncer se puede controlar en forma adecuada en 80% de los pacientes con el uso de esquemas simples para proveer los analgésicos, siempre y cuando se sigan unas normas establecidas para su correcto suministro. La primera norma consiste en administrar los medicamentos con horario fijo, reloj en mano, de acuerdo con el metabolismo del analgésico empleado, sin esperar a que el dolor se presente para su entrega. Esto hace que la siguiente dosis se administre antes que el efecto de la anterior haya desaparecido; además es inhumano permitir que el paciente sufra antes de recibir los analgésicos. La primera y la última dosis del día se deben hacer coincidir con la hora en que el enfermo despierta y se acuesta, respectivamente. Si una de las dosis corresponde a la madrugada y se encuentra dormido, no se le debe despertar para su administración.

La segunda norma consiste en administrar los analgésicos por vía oral, siempre y cuando las condiciones del paciente lo permitan y se disponga de la presentación

farmacológica adecuada del medicamento elegido^{4,6,7}.

El tipo de analgésico utilizado, la dosis y la vía de administración pueden cambiar de acuerdo con la intensidad del dolor, y el estado clínico del paciente, por lo que pueden existir variaciones de una persona a otra aunque tengan el mismo diagnóstico de base. El dolor secundario a metástasis óseas responde favorablemente al uso de analgésicos anti-inflamatorios no esteroides (AINES), debido a que estas lesiones producen grandes cantidades de prostaglandinas. Los analgésicos opioides también tienen utilidad en este tipo de dolor al igual que los esteroides en bajas dosis, aunque no son los fármacos de primera elección.

Los dolores de intensidad leve, secundarios a compromiso somático y visceral (dolor nociceptivo), responden al uso de acetaminofén, dipirona o AINES. Entre los analgésicos no opioides más utilizados se encuentran el acetaminofén o paracetamol y la dipirona a dosis de 500 a 1000 mg cada cuatro a seis horas; la aspirina, 500 mg cada cuatro a seis horas; el ibuprofén, 400 mg cada cuatro a seis horas; la indometacina, 25 mg cada seis horas; y el naproxeno, 250 a 500 mg cada ocho a doce horas.

Los dolores de intensidad moderada o los que no se alivian con acetaminofén, responden frecuentemente al uso de opioides débiles como codeína, hidrocodona y tramadol. Entre los opioides débiles, la codeína se considera como el analgésico de elección, 30 a 60 mg cada cuatro horas. Su principal metabolito es la morfina, responsable de su efecto analgésico.

La hidrocodona se utiliza a una dosis de 5 a 10 mg cada cuatro horas, y al igual que la codeína, es un agonista puro sobre los receptores de opioides. El tramadol, además de ejercer un efecto leve sobre los receptores mu de opioides, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, por lo que modula las vías descendentes del dolor. Su dosis máxima son 100 mg cada seis horas, pero se recomienda iniciar con dosis bajas y hacer aumentos progresivos para disminuir la incidencia de náusea, vómito y mareo.

La principal desventaja de los opioides débiles radica en que no se puede aumentar su dosis en forma indefinida porque poseen dosis techo.

Los dolores de intensidad severa o los que no ceden con opioides débiles, se deben tratar con opioides potentes de liberación inmediata como morfina, hidromorfona, oxycodona y metadona. Entre los opioides potentes, la morfina se considera el analgésico de elección; se consigue en una solución acuosa oral al 3% (30 mg/ml), en frascos de 30 ml,

en ampollas de 10 mg/ml y frasco ampolla de 20 ml de morfina al 3% para uso parenteral. Es importante iniciar el tratamiento con dosis bajas de 5 a 10 mg de morfina de liberación inmediata cada cuatro horas y con aumentos progresivos según las necesidades de cada enfermo.

Como opioides potentes alternativos se encuentran la hidromorfona, cinco a ocho veces más potente que la morfina (presentación: tabletas de 2.5 y 5 mg y ampollas de 2 mg) con características farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a las de la morfina, y la metadona que posee una potencia analgésica similar o ligeramente mayor a la de la morfina, con una vida media más prolongada.

Una vez alcanzado el alivio del dolor con opioides potentes de liberación inmediata, se puede cambiar a presentaciones de opioides de liberación lenta o controlada como la morfina en cápsulas con gránulos de liberación sostenida de 10, 30, 60 mg cada 12 a 24 horas, oxycodona de 10, 20 y 40 mg cada 12 horas o parches de fentanilo transdérmico de 25, 50, 75 y 100 mg cada 72 horas, o parches de buprenorfina de 35 µg/h (tasa de liberación), que suministran una dosis de 0.8 mg/día y tienen la ventaja de que se pueden partir o cortar para administrar dosis inferiores, cuando se quiere iniciar el tratamiento en forma titulada (Cuadro 1).

Las presentaciones de liberación sostenida son más fáciles de utilizar por parte del paciente pero tienen costos más altos.

Se puede obtener un alivio más adecuado si se combinan analgésicos que tienen diferentes mecanismos de acción, pero es incorrecto utilizar simultáneamente dos AINES o dos opioides aunque sean de potencia distinta; es inadecuado combinar opioides agonistas puros con agonistas

Cuadro 1
Coefficientes para calcular dosis equivalentes de opioides

	Morfina		Hidromorfona		Metadona
	O	P	O	P	O
Morfina oral	x1	÷3	÷5	÷15	÷1 ó 1.5*
Morfinaparenteral	x3	x1	÷2	÷5	
Hidromorfona oral	x5	x2	x1	÷2 ó 3	
Hidromorfona parenteral	x15	x5	x2 ó 3	x1	
Metadona oral	x1	ó x1.5*			

* Al principio se consideró que la metadona tenía la misma potencia analgésica que la morfina, pero estudios recientes demuestran que la metadona es 1.5 ó más veces tan poderosa como la morfina y que las tablas de conversión para la metadona no son reales en pacientes que reciben en forma prolongada altas dosis de opioides, por lo cual los cambios deben ser lentos e individuales.

parciales o con agonistas antagonistas.

En Colombia se dispone de diversas presentaciones comerciales que combinan acetaminofén con opioides débiles: 500 mg de acetaminofén con 30 mg de codeína, 500 mg de acetaminofén con 5 mg de hidrocodona y 325 mg de acetaminofén con 37.5 mg de tramadol. En forma ideal, las combinaciones comerciales fijas deben utilizar analgésicos con vida media y duración de efecto similar, pues si la farmacocinética es diferente, durante el período inicial habrá efecto simultáneo de los dos medicamentos, pero al final se presentará un tiempo en que sólo uno de ellos actúa.

Es importante anotar que menos de 10% de los pacientes con cáncer se podrán controlar con no opioides hasta la muerte y que si el médico se halla frente a un enfermo que refiere dolor muy intenso se está autorizado a iniciar el tratamiento directamente con opioides potentes, sin pretender pasar antes por todos los pasos de la escalera analgésica que recomienda la OMS.

En quienes no hayan recibido antes opioides se recomienda iniciar con dosis bajas, así:

Codeína oral	30 mg cada cuatro horas
Oxicodona oral	5 mg cada cuatro horas
Tramadol oral	25 a 50 mg cada seis a ocho horas
Morfina oral	10 mg cada cuatro horas
Morfina parenteral	5 mg cada cuatro horas
Hidromorfona oral	2.5 a 5 mg cada cuatro horas
Hidromorfona parenteral	1 a 2 mg cada cuatro horas
Metadona oral	5 mg cada ocho horas

Efectos adversos de los opioides. Tanto a los pacientes como a sus familiares se les debe orientar con respecto a la presencia de los posibles efectos colaterales secundarios al uso de opioides para que no abandonen el tratamiento o para que disminuyan sus temores. El estreñimiento es el efecto colateral más común y es el único que no desaparece con el uso crónico. Se debe dar tratamiento profiláctico desde el momento en que se inician los opioides. La sedación se presenta en la mayoría de enfermos pero desaparece durante la primera semana de tratamiento. Menos de 10% de los pacientes continúan con sedación crónica. En estos individuos se puede intentar la rotación de opioides o el uso de medicamentos psicoestimulantes como el metilfenidato. La náusea y el vómito se presentan en 20% a 30% de los pacientes pero desaparecen con rapidez. El síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides se ve en quienes reciben altas dosis de opioides por tiempo prolongado, o que hacen falla renal o que padecían altera-

ciones cognitivas previas poco manifiestas. Sus manifestaciones incluyen delirio, agitación, mioclonus e hiperalgesia. El manejo se basa en hidratar, disminuir la dosis y rotar los opioides. En la rotación se sustituye un opioide por otro distinto a una dosis entre 30% y 50% menor de su dosis equivalente, con incrementos periódicos hasta alcanzar la analgesia adecuada.

Dosis de rescate y reajuste de las dosis. Si un paciente tratado en forma correcta con un analgésico opioide como morfina, empieza a presentar dolor por cáncer en forma inesperada, se debe administrar una dosis de rescate. El rescate consiste en administrar una cantidad adicional equivalente a 50% de la dosis que recibía cada cuatro horas o 10% de la dosis total del día. A pesar de su empleo, no se deben modificar ni las dosis ni los horarios convenidos con anterioridad.

Ejemplo: En un paciente que recibe 120 mg de morfina al día la dosis de rescate será:

- 50% de la dosis que recibe cada cuatro horas, o sea 50% de 20 mg: 10 mg o
- 10% de la dosis total del día, es decir 10% de 120 mg: 12 mg.

Si durante el tratamiento con morfina de liberación lenta el paciente presenta episodios aislados de dolor, los rescates se deben hacer con morfina de liberación inmediata. Si un paciente necesita más de dos rescates en el día se debe reajustar la dosis total, y aumentarla 30%. En el ejemplo anterior el sujeto recibía 120 mg/día, por lo que su dosis se debe subir 36 mg (30% de 120 mg), o sea que su dosis total corresponderá a 156 mg/día, o lo que es lo mismo, 26 mg cada cuatro horas^{3,5}.

Cambio de opioide y de vía de administración. La morfina por vía oral sufre una serie de transformaciones antes de alcanzar la circulación sistémica, pues queda activa sólo la tercera parte de la dosis administrada. Por tanto, cuando se trata a un paciente por vía oral y se decide cambiar a vía parenteral se debe administrar sólo un tercio de esa cantidad.

Cuando se trata al paciente por vía parenteral y se decide pasar a la vía oral, se le administrará el doble o el triple de la dosis previa.

Ejemplo: En un paciente que recibe 90 mg de morfina oral cada cuatro horas, para cambiar a vía subcutánea se debe administrar sólo 30 mg cada cuatro horas, o sea la tercera parte de la dosis oral^{3,5}.

En los casos en que se necesite cambiar de un opioide a otro es necesario considerar las dosis equianalgésicas:

10 mg de morfina equivalen a:
 120 mg de codeína
 2 mg de hidromorfona
 10 mg de metadona
 0.1 mg de fentanilo
 0.4 mg de buprenorfina

Medicamentos adyuvantes. El dolor neuropático es uno de los dolores más difíciles de controlar en los enfermos con cáncer; no mejora adecuadamente con los analgésicos no opioides y mejora sólo en forma parcial con los opioides. En este tipo de dolor se logra mayor alivio con el uso de antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivos y esteroides.

Los antidepressivos tricíclicos tienen efectos analgésicos al bloquear la recaptación de serotonina y noradrenalina en las sinapsis del sistema nervioso. Dentro de este grupo se puede mencionar la amitriptilina que se debe iniciar en dosis bajas de 10 mg/día y aumentar en forma progresiva hasta un máximo de 100 mg/día para disminuir o evitar sus efectos colaterales caracterizados principalmente por sedación, hipotensión postural, retención urinaria y boca seca; está contraindicada en pacientes con alteraciones de la conducción aurículo-ventricular, hiperplasia prostática y glaucoma. La sedación se puede controlar en forma parcial si se da la dosis antes de acostarse. Otros antidepressivos que se pueden utilizar son la imipramina y la nortriptilina que se caracterizan por poseer poco efecto sedante y la desipramina que además posee escasos efectos anticolinérgicos.

Entre los anticonvulsivos más usados para el alivio del dolor neuropático se encuentran la carbamacepina 600 a 1,200 mg/día, gabapentín 900 a 3600 mg/día, ácido valproico 250 a 1500 mg/día y fenitoína 100 a 300 mg/día.

Los corticoesteroides se utilizan en el manejo del dolor que se asocia con la compresión medular, radicular, en la cefalea secundaria al aumento de la presión intracraneana y en algunos casos en el dolor de difícil manejo secundario

a metástasis óseas. Tanto la prednisolona como la dexametasona son de gran utilidad: 1 mg de dexametasona equivale a 7 mg de prednisolona. Para el dolor secundario a la compresión nerviosa se usan 20 a 40 mg de prednisolona ó 4 a 6 mg de dexametasona al día, y se reduce la dosis en forma progresiva después de la primera semana de tratamiento hasta alcanzar la cantidad adecuada para lograr un alivio satisfactorio del dolor; con frecuencia son suficientes dosis de 15 mg de prednisolona o de 2 mg de dexametasona. En cefalea secundaria a aumento de la presión intracraneana se inicia con 8 a 16 mg de dexametasona, y se reduce la dosis en forma progresiva después de la primera semana de tratamiento. Entre los efectos indeseables se encuentran el edema por retención de líquidos, alteraciones gastrointestinales con o sin sangrado y agitación; los trastornos del sueño se pueden evitar si los esteroides se administran en las horas de la mañana⁸.

REFERENCIAS

1. Gómez SM, Ojeda MM. El dolor: Analgésicos opiáceos. *En: González MB (ed.). Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer.* Madrid: Panamericana; 1996. p. 467-481.
2. Payne R, Thomas J, Raj P. Dolor debido al cáncer. Epidemiología y enfoque farmacológico. *En: Raj PP (ed.). Tratamiento práctico del dolor.* Madrid: Mosby Year Book; 1994. p. 428-444.
3. Rodríguez RF. Manejo farmacológico del dolor por cáncer. *En: Rodríguez RF (ed.). Medicina del dolor cuidados paliativos.* Cali: Editorial Universidad Libre; 1998. p. 173-183.
4. WHO. *Cancer pain relief.* Geneva: WHO; 1996. p. 3-37.
5. Rodríguez RF, Bravo LE. Determinación de la dosis oral inicial de opioides débiles en alivio del dolor por cáncer. *Rev Col Anest* 2003; 31: 93-103.
6. Moyano J. Analgesia opioide en dolor por cáncer. *En: Bruera E, De Lima L. Cuidados paliativos: Guías para el manejo clínico.* Washington: OPS-OMS; 2004. p. 31-34.
7. Bruera E, Kim H. Cancer pain. *JAMA* 2003; 290: 2476-2480.
8. Rendón CM. Pharmacologic management of cancer pain. *J Neurosci Nurs* 2003; 35: 321-327.