



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontologia

3ª EDICIÓN

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

DOLOR ONCOLÓGICO EN EL ANCIANO

Solicitada **acreditación** a la
Comisión de Formación Continua
de las Profesionales Sanitarias
de la Comunidad de Madrid-SNS



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

3ª EDICIÓN

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

DOLOR ONCOLÓGICO EN EL ANCIANO

COORDINACIÓN

DR. PEDRO GIL GREGORIO

Geriatra. Jefe de Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

AUTORES

DR. CECILIO ÁLAMO GONZÁLEZ

Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá. Madrid.

DR. LUIS CABEZÓN GUTIÉRREZ

Servicio de Oncología. Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz. Madrid.

DRA. PILAR GARCÍA-GARCÍA

Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá. Madrid.

DR. PEDRO GIL GREGORIO

Geriatra. Jefe de Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

DR. JAVIER GÓMEZ PAVÓN

Geriatra. Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid.

DR. FRANCISCO LÓPEZ MUÑOZ

Departamento de Farmacología. Universidad Camilo José Cela. Madrid.

DR. JUAN PÉREZ CAJARAVILLE

Responsable de la Unidad de Dolor. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

DRA. M.ª AURORA VILORIA JIMÉNEZ

Geriatra. Unidad de Cuidados Paliativos. Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.



Test de evaluación para acreditación

Para realizar el test de evaluación y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a

www.segg.es/doloroncologico3

Disponible a partir del día 19 de diciembre de 2016.

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es • segg@segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-321-6

Depósito Legal: M-23037-2015

JUSTIFICACIÓN A LA EDICIÓN

El interés suscitado por la Guía de Buena Práctica Clínica en Geriátrica sobre “Dolor oncológico en el anciano” entre las distintas especialidades que forman parte de la atención clínica de los pacientes, originó que se agotaran todos los ejemplares editados y, ante la incesante demanda, la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, con el patrocinio de Grünenthal, ha decidido realizar esta tercera edición y dar la oportunidad a los profesionales sanitarios interesados en el tema del dolor de obtener el certificado de acreditación como curso *on-line* de la guía sobre “Actualización en dolor oncológico en el anciano” por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS, respondiendo el 80% de las preguntas tipo test que están alojadas en el sitio web www.segg.es/doloroncolologico3

El curso *on-line* basado en la guía “Actualización en dolor oncológico en el anciano” tiene una duración aproximada de 40 horas y se podrá realizar desde el 19 de diciembre de 2016 hasta el 1 de junio de 2017.

Además, esta guía forma parte a su vez del curso *on-line* sobre “Abordaje y manejo del dolor”, con una duración de 120 horas e integrado por cuatro módulos que corresponden a las siguientes guías de Buena Práctica Clínica en Geriátrica:

- Manejo de fármacos opioides
- Dolor crónico en el anciano
- Dolor oncológico en el anciano
- Dolor neuropático en el anciano

Para obtener el certificado de acreditación de Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS se deberá responder correctamente al 75% de las preguntas tipo test que están alojadas en el sitio web www.segg.es/cursoabordajeymanejodolor

Este curso *on-line* sobre “Abordaje y manejo del dolor” estará disponible desde el 19 de diciembre de 2016 hasta el 1 de junio de 2017.

ÍNDICE

PRÓLOGO 7

Dr. Pedro Gil Gregorio

CÁNCER Y DOLOR EN EL MAYOR 9

Dr. Pedro Gil Gregorio

**CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS
Y FARMACODINÁMICAS
EN LA POBLACIÓN MAYOR
Y EL USO DE ANALGÉSICOS** 17

Dr. Cecilio Álamo González

Dra. Pilar García-García

Dr. Francisco López Muñoz

**VALORACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO
EN EL MAYOR ONCOLÓGICO** 37

Dra. M.ª Aurora Viloría Jiménez

**MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO
ONCOLÓGICO EN EL MAYOR** 55

Dr. Luis Cabezón Gutiérrez

**MANEJO DEL DOLOR IRRUPTIVO
ONCOLÓGICO EN EL MAYOR** 75

Dr. Javier Gómez Pavón

Dr. Juan Pérez Cajaraville

4.º ESCALÓN ANALGÉSICO 89

Dr. Juan Pérez Cajaraville



PRÓLOGO

DR. PEDRO GIL GREGORIO

El envejecimiento de la población, los procesos oncológicos y el dolor y su manejo diagnóstico y terapéutico no suponen hechos aislados. Por el contrario, con una frecuencia muy superior a la esperada, se asocian y originan una parte importante de la actividad asistencial cotidiana.

Se ha conseguido aumentar de forma significativa nuestro índice de envejecimiento y la expectativa media de vida, pero los geriatras conocemos que estos logros se han conseguido a expensas de aumentar el tiempo de vida dependiente como consecuencia de procesos morbosos. En esta situación, los procesos cancerosos ocupan un lugar primordial no solo por su frecuencia sino también por las graves consecuencias que acarrearán.

Los avances en la oncología clínica en los últimos años han sido verdaderamente dramáticos. La terapia biológica ha mejorado el grado de respuesta en una amplia variedad de cánceres, y nuevos métodos, como la medicina personalizada, diseñada para confeccionar terapias a los pacientes, promete grandes resultados en un futuro muy próximo.

Los mayores constituyen la gran masa asistencial de la oncología. Que el mayor con cáncer es diferente desde el punto de vista biológico, clínico, psicosocial y funcional está en estos momentos plenamente admitido por la comunidad científica. La subespecialidad de Geriátrica Oncológica ha ocupado y va a ocupar un lugar primordial dentro de las subespecialidades oncológicas.

El dolor sigue siendo uno de los principales motivos de consulta médica. Sin embargo, su valoración y su tratamiento siguen siendo un reto asistencial de primera magnitud. Siendo esta situación real, crece de manera exponencial entre la población mayor. El dolor, como quinto signo vital, tiene su máxima interpretación en este sector etario.

Esta guía que presenta la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología analiza los aspectos relacionados con edad, cáncer y dolor. En sus páginas el lector podrá conocer los aspectos relacionados con las diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los analgésicos que están directamente relacionados con la presencia de efectos adversos. La valoración clínica del dolor crónico de tipo oncológico ocupa otro de los

pilares en el manejo de estas situaciones clínicas complejas. El manejo del dolor crónico y el manejo del dolor irruptivo en el paciente oncológico ocupan otros dos capítulos de indudable aplicación práctica. Finalmente, se tratará el interés del escalón analgésico, su constitución, su valor actual y de futuro.

En el desarrollo de los temas abordados en esta guía, hemos contado con la colaboración de profesionales

que desde distintos aspectos del conocimiento aportan su enorme experiencia. Farmacólogos, oncólogos, geriatras, cuidados paliativos y unidades del dolor dan y configuran el esqueleto de esta obra.

Esperamos que desde la lectura de esta guía se consiga mejorar la calidad de la prestación sanitaria con la finalidad única y exclusiva de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

CÁNCER Y DOLOR EN EL MAYOR

DR. PEDRO GIL GREGORIO

La incidencia estimada para cáncer a nivel mundial es de más de doce millones de personas diagnosticadas cada año. Esto significa una prevalencia de más de 25 millones de personas con cáncer en todo el mundo. El cáncer se ha convertido, en la actualidad, en la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados, si bien algunos estudios predicen que en los próximos años el cáncer puede sobrepasar a las enfermedades cardiovasculares como la primera causa de muerte. El cáncer de pulmón ocupa el primer lugar, seguido del cáncer de colon y recto, estómago, próstata, mama, vejiga y útero.

La edad es un factor de riesgo para la mayoría de neoplasias. En el año 2000, el 50% de todos los cánceres ocurrían en el 12% de la población, es decir, en los mayores de 65 años. Para el año 2030 se espera que el 70% de las neoplasias se asentarán en este grupo etario (1). Sin embargo, los mayores están poco representados en estudios y ensayos clínicos. Aunque se reconoce que en los mayores de 70 años se puede alcanzar un tratamiento activo, se estima que el 90-95% de los pacientes nonagenarios no completan su plan terapéutico. La fragilidad, la comorbilidad, el apoyo social y la calidad

de vida pueden ser elementos que generen esa situación (2).

La edad y el cáncer interactúan en varios niveles, incluyendo: carcinogénesis, presentación clínica, prevención y tratamiento.

■ CARCINOGENÉISIS

El envejecimiento y la carcinogénesis están conectados a través de tres mecanismos: duración de la carcinogénesis, incremento en la susceptibilidad de los tejidos a la acción de carcinógenos ambientales y cambios asociados al proceso de envejecimiento, como la inflamación crónica o la resistencia a la insulina (3). El desarrollo de un proceso neoplásico implica múltiples cambios genómicos y epigenéticos durante periodos prolongados de tiempo (4). Diversos estudios experimentales y epidemiológicos revelan un incremento de la susceptibilidad de los tejidos envejecidos a los carcinógenos ambientales. La hipermetilación de genes antiproliferativos, la hipometilación de oncogenes, las mutaciones puntuales y las traslocaciones cromosómicas son diversos cambios carcinogenéticos asociados al envejecimiento (5). Otro dato es que la aplicación en que las mismas dosis de carcinógenos a tejidos en animales jóvenes y viejos

origina más tumores en los animales mayores. Esta observación también se refleja en estudios epidemiológicos.

La inmunosenescencia, la senescencia endocrina y proliferativa, así como diversos cambios a nivel corporal del tipo de aumento del tejido adiposo, conllevan un desarrollo más rápido de procesos tumorales (6). El descenso en la inmunidad celular se asocia a un incremento en la incidencia de neoplasias inmunogénicas, tales como linfomas. La senescencia proliferativa de los fibroblastos está asociada a una mayor producción de factores de crecimiento tumoral (7). El incremento en la resistencia a la insulina, hallazgo típico del envejecimiento, con niveles elevados de la misma, es un poderoso elemento de crecimiento tumoral. En modelos animales, los tratados con metformina incrementan su expectativa de vida máxima al retrasar la presencia de procesos tumorales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El comportamiento clínico de algunos tumores se modifica en función de la edad del paciente: 1) Algunas neoplasias son más agresivas y letales en mayores. 2) Los cambios en la conducta tumoral tienen al menos dos mecanismos: modificaciones en las propias células tumorales y alteraciones en el propio huésped.

Un amplio número de estudios (8) muestran que la mayoría de los cánceres son diagnosticados en es-

tadios evolutivos más avanzados en mayores que en jóvenes. La razón para el retraso en el diagnóstico no es única y puede ser motivada por pobreza sintomática, la menor utilización de métodos de *screening* y una limitación en el acceso a diversos servicios sanitarios.

La existencia de varias neoplasias en una misma persona sucede en el 20% de los pacientes con neoplasia mayor de 70 años (9). Las causas de la presencia de esta plurineoplasia puede ser:

- Amplia zona carcinogénica: múltiples neoplasias en el mismo tejido es más frecuente después de un primer tumor, como consecuencia de que todas las células de un determinado tejido han estado expuestas a los mismos carcinógenos y durante el mismo periodo de tiempo.
- La realización de pruebas de laboratorio y radiológicas para detectar recurrencias de un cáncer pueden llevar al diagnóstico de una nueva neoplasia.
- Incremento de la presencia de neoplasias indolentes en el mayor, como ocurre con el cáncer de próstata o con la leucemia linfática crónica.

Al menos tres estudios han indicado la presencia de dependencia en una o más de las actividades instrumentales de la vida diaria en el 70% y comorbilidad presente entre el 40 y

el 90% de pacientes mayores de 70 años y con un proceso neoplásico (10).

La prevalencia de trastornos de memoria, malnutrición y dependencia en una o más de las actividades básicas de la vida diaria se encontraba hasta en el 20% de pacientes neoplásicos. Comparada con una población de la misma edad sin neoplasias, aquellos con un proceso tumoral presentaban un mejor estado general de salud y una menor prevalencia de dependencia. La impresión de que el cáncer es una enfermedad de “mayores sanos” es reforzada por la baja prevalencia de enfermedad neoplásica entre mayores institucionalizados (11).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La quimioprevención consiste en la administración de sustancias que pueden compensar o bloquear los cambios asociados al proceso tumoral. No obstante, la utilización de estas sustancias es muy controvertida. El ácido retinoico tiene serias complicaciones y no elimina los cambios genómicos que subyacen en el cáncer de vías respiratorias altas. Ningún grupo de sustancias reduce las muertes por cáncer de mama, debido a que solo previenen las bien diferenciadas, indolentes y hormonossensibles. Los inhibidores de 5-alfa reductasa (finasteride, dutasteride) reducen la incidencia de cáncer de próstata, pero incrementan la pre-

sencia de las formas más agresivas de la enfermedad; aunque estudios retrospectivos indican que el uso regular de aspirina reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de intestino, la dosis óptima es desconocida (12).

Las cuestiones básicas en el tratamiento del cáncer en el mayor incluyen: expectativas de vida, tolerancia al tratamiento, apoyo social, recursos económicos y las consecuencias a largo plazo.

La expectativa de vida, va a ser sobre todo importante en el manejo de tumores indolentes, como el cáncer de próstata o el linfoma de bajo grado, pero también en la administración de terapias adyuvantes, cuyos efectos solo pueden verse años más tarde (13, 14). La valoración geriátrica puede ser utilizada para esos propósitos, pero este instrumento también puede ser utilizado para estimar las complicaciones de la cirugía y/o de la quimioterapia.

La valoración preoperatoria del cáncer en población mayor ha sido validada ampliamente y ha demostrado que la dependencia en una o más de las actividades instrumentales de la vida diaria y unas altas puntuaciones en el *Brief Fatigue Inventory* es predictivo de los resultados quirúrgicos asociados a la puntuación de la American Society of Anesthesiology (ASA).

Dos estudios recientes han mostrado qué elementos de la valoración geriátrica pueden predecir el riesgo

de toxicidad por la quimioterapia. Hurria y col. (15) han desarrollado un modelo predictivo de riesgo basado en la edad, tipo de cáncer, dosis de quimioterapia, número de agentes utilizados, niveles de hemoglobina, aclaramiento de creatinina, presencia de caídas en los últimos 6 meses, dependencia en las actividades instrumentales de la vida diaria, déficit de audición y disminución de la actividad física y social. Las puntuaciones de riesgo basadas en estos elementos eran superiores al *ECOG Performance Status* como predictor de toxicidad.

El Senior Adult Oncology Program y el Moffitt Cancer Center ubicado en Tampa generaron el modelo CRASH (*Chemotherapy Risk Assessment Score in High-Aged Patient*); basado en este modelo, además de la quimioterapia, la dependencia en una o más de las actividades instrumentales eran el principal factor de riesgo para toxicidad hematológica y un Mini Mental State Examination (MMSE) inferior a 24 puntos para toxicidad no hematológica.

■ VALORACIÓN GERIÁTRICA

En las últimas décadas se han desarrollado varios proyectos para la adaptación de la valoración geriátrica integral en el paciente oncológico. Esta valoración agrupa o engloba tres grandes áreas: reconocimiento de problemas de salud no sospechados, factores o elementos predictores y,

finalmente, desarrollo de un plan de intervención pluridisciplinar (16).

RECONOCIMIENTO DE PROBLEMAS DE SALUD NO DIAGNOSTICADOS

En un reciente trabajo realizado tras valoración geriátrica integral se indicaba que el 25% de los pacientes tenían un índice de comorbilidad de Charlson superior a 2,23%, eran dependientes para las actividades básicas de la vida diaria y hasta un 14% lo eran para las instrumentales; además, el 51% de los pacientes presentaba deterioro cognitivo leve diagnosticado por una puntuación entre 17 y 24 en el MMSE (17).

Otro estudio sobre mayores con cáncer indicaba que el 49% precisaba ayuda en la realización de las actividades instrumentales, el 26% tenía un Karnofsky inferior al 70%, el 94 presentaba al menos una situación comórbida asociada y el 22% presentaba malnutrición (18).

Finalmente, varios estudios aportan datos sobre las modificaciones terapéuticas antes y después de la valoración geriátrica; los cambios en los programas terapéuticos eran debidos a la detección de problemas significativos previamente no identificados (19).

VALOR PREDICTIVO

El papel pronóstico y predictivo de la valoración geriátrica ha sido investigado en un gran número de estudios (20). Recientemente se han pu-

blicado los resultados de un estudio prospectivo de mayores con cáncer que recibían una valoración geriátrica integral; aquellos que eran considerados aptos tenían una supervivencia a los 2 años del 83%, aquellos que eran considerados vulnerables tenían una supervivencia del 70% y en aquellos que eran considerados frágiles la supervivencia no alcanzaba el 60% (21).

PLAN INTERDISCIPLINAR

El estudio *Elderly Patients With Cancer* (ELCAPA) (19) sigue a un número de pacientes con tumores sólidos mediante la valoración y un plan de cuidados interdisciplinar. En el 20,8% de los pacientes se asistía a un cambio en el plan terapéutico. Se realizaba una intensificación terapéutica en el 10,2% de los pacientes y un descenso en la intensidad en el 80,8%. En un análisis multivariable, los parámetros asociados a modificaciones terapéuticas eran el deterioro funcional y la presencia de malnutrición, también se observó tendencia con la presencia de depresión y comorbilidad. Los geriatras también hacían modificaciones en relación al estado general de salud del tipo: cambios en la medicación, fisioterapia, indicaciones nutricionales, evaluación de la memoria y apoyo psicosocial.

En un estudio diseñado para valorar los beneficios de la valoración geriátrica y la aplicación de una interven-

ción interdisciplinar, se indicó que los pacientes manejados por estas unidades presentaban un mejor control del dolor y del estado mental (22).

■ DOLOR Y CÁNCER

La prevalencia de dolor en pacientes con cáncer no hospitalizados oscila entre el 20 y el 60%. Este amplio rango se atribuye a diferencias en el diagnóstico, en el porcentaje de pacientes con cáncer localizado o metastásico, diferencias culturales y diferencias en el método utilizado de valoración (23).

Otra consideración importante es la caracterización epidemiológica en la necesidad de determinar la causa del dolor. Algunos estudios (24) indican que el 92% tiene dolor relacionado con su proceso neoplásico, el 5% tiene dolor relacionado con el tratamiento y un 3% es de tipo mixto. Otro estudio (25) obtiene que el 60% de los pacientes asume que el dolor está relacionado directamente con su cáncer y el 40% lo relaciona con otras causas.

En poblaciones con tumores sólidos, la prevalencia global de dolor crónico clínicamente significativo varía entre el 15 y el 75%, dependiendo del tipo de tumor, de su extensión y de otros múltiples factores. Una reciente revisión sugiere que por término medio el 43% de los pacientes con cáncer reciben cuidados

inapropiados para el manejo de su dolor (26).

Aunque el cáncer suele ser indoloro en las primeras fases de su desarrollo, la prevalencia de dolor crónico maligno es del 30-50% en pacientes con cáncer que están en tratamiento activo y del 70-90% en los pacientes con enfermedad avanzada. Si analizamos particularmente los tumores, la presencia e intensidad del dolor, a lo largo de su evolución, está en relación con la historia natural de cada proceso neoplásico y varía desde tumores óseos, de páncreas o de estómago, en los que es del 80%, hasta los linfomas o leucemias, en los que es claramente menos frecuente. De estos pacientes, el 41% expresa tres o más dolores, el 68% dos o más dolores diferentes y solo un 19% expresa dolor único (27).

Los objetivos de la valoración del dolor en pacientes con cáncer activo son: en primer lugar, caracterizar las múltiples dimensiones del dolor (intensidad, localización), comprender la naturaleza del dolor, caracterizar las modificaciones que produce en la calidad de vida del paciente, determinar la presencia de comorbilidad, conocer la extensión del proceso tumoral e identificar la necesidad de cuidados paliativos (28).

La clasificación del dolor oncológico es una cuestión en debate casi permanente (29). En la actualidad tiende a clasificarse por la patología y los síndromes dolorosos que produce (tabla 1).

El acercamiento terapéutico al tratamiento del dolor en el mayor tiene sus peculiaridades específicas en función de las características de

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO MALIGNO

1. Invasión directa del tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes neuropáticos. • Síndromes viscerales nociceptivos. • Síndromes somáticos nociceptivos: <ul style="list-style-type: none"> – Dolor óseo relacionado con el tumor. – Dolor de tejidos blandos relacionado con el tumor. – Síndrome doloroso paraneoplásico.
2. Relacionado con el tratamiento oncológico
<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia. • Radioterapia. • Cirugía.
3. Comorbilidad
<ul style="list-style-type: none"> • Independientes del cáncer y su tratamiento.

esta población. Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, la cronicidad, la pluripatología y la polimedición pueden ser algunos elementos. Recientemente, la Sociedad Británica de Geriatría ha publicado un consenso en el manejo del dolor en este sector de población (30).

BIBLIOGRAFÍA

- Smith BD, Smith GL, Hurria A. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009; 27:2.758-65.
- Johson C, Fitzsimmons D, Gilbert J, Arraras JI, Hammerlid E, Bredar A, Ozmen M, et al. Development of the European Organisation for Research and Treatment of cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46:2.242-52.
- Balducci L, Erschler WB. Cancer and aging: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:655-62.
- Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis* 2010; 31:1.703-9.
- Anisimov VN, Sikora E, Pawelec G. Relationship between cancer and aging: a multilevel approach. *Biogerontology* 2009; 10:323-8.
- Anisimov VN, Berstein LM, Popovich IG. If started early in life, metformin treatment increases life span and postponed tumors in female SHR mice. *Aging* 2011; 3:148-57.
- Rodier F, Campisi J. Four places of cellular senescence. *J Cell Biol* 2011; 192:547-56.
- Goodwin JS, Osborne C. Factors affecting the diagnosis and treatment of older patients with cancer. En Balducci L, Lyman GH, Erschler WB (eds.). *Comprehensive geriatric oncology*. London: Taylor and Francis, 2004; 56-66.
- Terret C, Castel-Kremer E, Albrand G. Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people. *Lancet Oncol* 2009; 10:80-7.
- Ingram SS, Seo PH, Martell E. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J Clin Oncol* 2002; 20:770-5.
- Ferrell BA. Care of cancer patients in nursing homes. *Oncology* 1992; 6(2 suppl.) 141-5.
- Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE. Long term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20 year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376:1.741-50.
- Lee SJ, Lindquist K, Segal MR. Development and validation of a prognostic index for 4 year mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295:801-8.
- Carey EC, Covinski KE, Lui LY. Prediction of mortality in community-living frail elderly people with long term care needs. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:68-75.
- Hurria A, Togawa K, Mohile SG. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:3.457-65.
- Liu JJ, Extermann M. Comprehensive Geriatric Assessment and its clinical impact in oncology. *Clin Geriatr Med* 2012; 28:19-31.
- Kim YJ, Kim JH, Park MS. Comprehensive geriatric assessment in Korean cancer patients receiving chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 137:839-47.
- Hurria A, Lichtman SM, Gardes J. Identifying vulnerable older adults with cancer: integrating geriatric assessment into oncology practice. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1.604-8.

19. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer. ELCAPA Study J Clin Oncol 2011; 29:3.636-42.
20. Winkelman N, Petersen I, Kiehnopf M. Results of comprehensive geriatric assessment effect survival in patients with malignant lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137:733-8.
21. Basso U, Falci C, Brunello A. Prognostic value of multidimensional geriatric assessment on survival of a prospective cohort of 880 elderly cancer patients. J Clin Oncol 2011; 29(suppl.):9.065.
22. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR. Geriatric evaluation and management units in the care of the frail elderly cancer patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60:798-803.
23. Valeberg BT, Rustoen T, Bjordal K, Hanestad B, Paul S, Miaskowski C. Self-reported prevalence, etiology and characteristics of pain in oncology outpatients. Eur J Pain 2008; 12:582-90.
24. Ger L, Ho ST, Wang JJ, Cherng CH. The prevalence and severity of cancer pain: a study of newly-diagnosed cancer patients in Taiwan. J Pain Symptom Manage 1998; 15:285-93.
25. Schuit KWE, Dirk T, Sleijer J, Meijler R, Schakenraad J, Bergh F. Symptoms and functional status of patients with disseminated cancer visiting outpatients departments. J Pain Symptom Manage 2008; 16:290-7.
26. Deandrea S, Montarani M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol 2008; 19:1.985-91.
27. Murillo F. Incidencia, prevalencia y etiología del dolor. En Gómez Batiste E, Planas J, Roca J, Villadiu P (eds.). Cuidados paliativos en oncología. Barcelona: JIMS Editorial, 1996; 129-31.
28. Portenoi RK. Treatment of cancer pain. Lancet 2011; 377:2.236-478.
29. Loeser RF. Evaluation of musculoskeletal complaints in the older adults. Clin Geriatr Med 1998; 14:401-16.
30. British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing 2013; 42:1-57.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN LA POBLACIÓN MAYOR Y EL USO DE ANALGÉSICOS

DR. CECILIO ÁLAMO GONZÁLEZ
DRA. PILAR GARCÍA-GARCÍA
DR. FRANCISCO LÓPEZ MUÑOZ

■ INTRODUCCIÓN

En el paciente oncológico el dolor es un síntoma común y puede afectar a la vida de los pacientes incluso más que la enfermedad que lo causa. En oncología existen cada vez más evidencias de que la supervivencia está relacionada con el control sintomático y que el manejo del dolor es una parte esencial del tratamiento del cáncer (Temel *et al.*, 2010). Pese a que poseemos medios farmacológicos y no farmacológicos para poder controlar el dolor oncológico, muchos pacientes continúan sufriendo dolor.

El dolor en el paciente oncológico tiene una prevalencia del 25% en los de reciente diagnóstico, de un 33% en los pacientes en tratamiento y del 75% en los pacientes con la enfermedad avanzada (Paice, 2011). A lo largo de la vida, entre el 70 y el 90% de los pacientes con cáncer experimentan dolor. La incidencia y

el predominio del cáncer aumentan con la edad y más de la mitad de los pacientes oncológicos son mayores de 70 años (Mercadante *et al.*, 2000). En el desarrollo del dolor oncológico influyen, además del tumor en sí mismo, algunas técnicas terapéuticas, como la cirugía, la radiación y la quimioterapia (Paice, 2011; Ripamonti *et al.*, 2012). El impacto del dolor no tratado o tratado inadecuadamente abruma al paciente, afecta su funcionamiento físico, impide un bienestar psicológico y altera las interacciones sociales. El dolor persistente es destructor para la calidad de vida, llegando estos pacientes a temerlo más que a su propia muerte (Breivik *et al.*, 2009).

Es de destacar que diversos estudios epidemiológicos, encuestas y revisiones sistemáticas señalan que solamente la mitad de los pacientes oncológicos con dolor crónico reciben una

analgesia adecuada (Deandrea *et al.*, 2008; Breivik *et al.*, 2009) realizaron una encuesta en más de 5.000 pacientes oncológicos europeos y señalaron que el 56% había sufrido dolor de moderado a grave, por lo menos, mensualmente. De los 573 pacientes seleccionados aleatoriamente para la segunda fase de la encuesta, el 77% recibía solamente analgésicos de prescripción, mientras que el 41% tomaba opioides potentes solos o asociados a otros analgésicos. El 63% de estos pacientes experimentó dolor irruptivo y el 69% presentaba dificultades para la realización de sus actividades diarias producidas por el dolor. Es interesante destacar que el 50% de los pacientes creía que el control del dolor y su calidad de vida no era considerada una prioridad para el personal sanitario encargado de su tratamiento (Breivik *et al.*, 2009).

Muchos factores contribuyen a que los mayores reciban un tratamiento inadecuado del dolor. Algunos pacientes mayores presentan una actitud de “estoicismo”, relacionado con la edad, que les produce una desgana para quejarse, ya que piensan que tienen unas expectativas más bajas para controlar el dolor y además creen que su médico lo sabe y hace lo mejor para el control de su dolor. Además, otras comorbilidades y dificultades cognitivas hacen que los más viejos sean menos capaces de manifestar su dolor, lo que provoca que algunos tengan el falso, o al menos no demostrado, concepto de

que los mayores tienen una menor percepción del dolor (Howe, 2009).

Por otra parte, las características fisiológicas y patológicas del mayor se traducen en unas peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas, motivo principal de este capítulo, que pueden ser una barrera para el adecuado tratamiento del dolor oncológico en estos pacientes, al hacerles más sensibles a los efectos tóxicos de los medicamentos. Este capítulo es complementario de los contenidos de esta guía y, por tanto, no tiene intenciones enciclopedistas. Nos centraremos fundamentalmente en los dos pilares analgésicos principales del tratamiento del paciente oncológico, opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que en la *Guía del dolor neuropático en el anciano*, de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, hemos abordado el resto de grupos terapéuticos que pueden ser empleados en el tratamiento del mayor con cáncer.

■ ALGUNOS CONDICIONANTES FARMACOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ANALGÉSICO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Existen una serie de factores relacionados, en mayor o menor medida, con la farmacología que pueden ser determinantes en las acciones, tanto beneficiosas como adversas, de los

analgésicos en pacientes mayores. Entre estos existen factores farmacocinéticos y farmacodinámicos, junto con la frecuente comorbilidad, que suele venir acompañada de cronicidad. La pluripatología conduce a una polifarmacia, a veces acompañada de automedicación, lo que en muchos casos se traduce por una falta de adherencia y cumplimentación del tratamiento.

ASPECTOS FARMACODINÁMICOS A CONSIDERAR EN EL MAYOR

Los mayores suelen constituir un grupo de pacientes muy heterogéneos en su fisiología y morbilidad, lo que hace que presenten una respuesta al tratamiento menos predecible que en los individuos jóvenes. Además, la fragilidad del mayor oncológico hace que la respuesta a fármacos sea aún más heterogénea. Pese a ello, las diferencias farmacodinámicas en el mayor frágil están muy poco estudiadas. En general, se acepta que los mayores presentan una mayor susceptibilidad a los efectos de los fármacos, de forma que, habitualmente, se requieren dosis menores de los mismos para conseguir efectos clínicos equivalentes a los de la población joven-adulta (Hanlon *et al.*, 2009). Por ello varias guías terapéuticas de analgésicos recomiendan, especialmente en el mayor frágil, respecto a la dosificación, comenzar bajo e ir despacio (*"start low and go slow"*). Sin embargo, esto no debe ser malinterpretado por comenzar bajo y permanecer bajo (*"start low and stay*

low"), lo que significaría un infratratamiento y, por tanto, una inadecuada analgesia (McLachlan *et al.*, 2011).

Desde el punto de vista farmacológico, parece tener más importancia que la edad cronológica el estado de salud del paciente. Así, muchos pacientes con cáncer avanzado se pueden catalogar dentro del fenotipo del mayor frágil. Estos pacientes pueden presentar una excesiva reducción de la masa corporal, con una desnutrición crónica, disminución de la capacidad de movimientos con percepción de fatiga y de estar exhaustos. Estos pacientes presentan una reserva energética y homeostática muy pobre y una vulnerabilidad incrementada a los estresores. Además, existe una estrecha relación entre dolor, comorbilidad y paciente frágil, siendo más complejo su tratamiento por la posibilidad de una mayor repercusión de las interacciones farmacológicas y las producidas por el fármaco sobre la patología comórbida (McLachlan *et al.*, 2011).

Existen datos experimentales y en menor medida clínicos que podrían explicar la respuesta anómala de los mayores a numerosos medicamentos. En líneas generales puede considerarse que en el mayor se produce una mayor respuesta o sensibilidad a determinados medicamentos, lo que puede deberse a diferentes mecanismos, como cambios en el número y la sensibilidad de receptores, alteraciones posreceptorales y disminución de mecanismos y función homeostática como consecuencia de la edad

(Hanlon *et al.*, 2002; 2009). Pese a que la literatura al respecto es escasa, se ha descrito disminución del número (densidad) de receptores muscarínicos, beta y alfa-1 adrenérgicos, opioides mu y de hormonas hipotiroideas relacionados con el incremento de la edad. En 1984, Cook observó que, por alteración de receptores, la sensibilidad a los opioides está incrementada con la edad, independientemente de las modificaciones farmacocinéticas, lo que podría explicar un mayor efecto sedante y alteraciones de la memoria observadas con estos agentes. El sistema colinérgico se encuentra también afectado, lo que puede explicar el déficit cognitivo que producen los agentes con propiedades anticolinérgicas.

Por otra parte, en el mayor los mecanismos reflejos encargados de mantener la homeostasis están alterados y responden con mayor lentitud y menor intensidad, por lo que la capacidad de termorregulación empeora, facilitando el desarrollo de hipotermias por barbitúricos y neurolépticos, así como hipotensión ortostática con algunos antidepresivos y antipsicóticos con capacidad de bloquear receptores adrenérgicos (Feely y Coakley, 1980).

Por otra parte, se sabe que una parte significativa de la población más frágil presenta además deterioro cognitivo. Asimismo, se sabe que las personas con enfermedad de Alzheimer refieren menos dolor y reciben menos analgésicos que las

personas sin deterioro cognitivo. Estos datos parecen confirmar que en el mayor frágil se debe iniciar el tratamiento analgésico con dosis bajas y escaladas lentas (McLachlan *et al.*, 2011).

ASPECTOS Y MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL MAYOR

La trascendencia clínica de los parámetros farmacocinéticos en el uso correcto de la medicación es evidente y condiciona diferencias importantes en las vías de administración, concentración plasmática y tisular, tiempo ($t_{m\acute{a}x}$) en el que se alcanzan las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$), así como las de equilibrio dinámico y las interacciones farmacológicas. El comportamiento farmacocinético de un medicamento en el mayor va a estar condicionado por los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, que alteran la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento (tabla 1).

El mayor experimenta una serie de alteraciones fisiológicas, muchas de ellas de carácter idiosincrático y no predecibles, que pueden afectar a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos (tabla 1), y que, por lo general, van a originar un aumento de su biodisponibilidad y, por ende, de la concentración que estos alcanzan en su lugar de acción (Álamo *et al.*, 2010). Sin embargo, hemos de señalar que las modificaciones de base farmacocinética

TABLA 1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO QUE PUEDEN AFECTAR LA FARMACOCINÉTICA DE LOS FÁRMACOS EN EL MAYOR

Parámetro	Modificación	Consecuencia
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> ↓ funcionalismo celular GI. ↓ transporte activo = difusión pasiva. ↑ pH gástrico. ↓ velocidad vaciamiento gástrico. ↓ velocidad tránsito GI. ↓ efecto primer paso hepático. 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ absorción nutrientes. ↓ absorción calcio, hierro, tiramina, etc. No modificaciones absorción fármacos liposolubles. ↓↑ grado solubilidad e ionización. ↓ degradación gástrica ciertos fármacos. ↓ velocidad absorción. ↑ biodisponibilidad fármacos. ↓ biodisponibilidad fármacos.
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> ↓ capacidad metabólica. ↓ flujo plasmático hepático. ↓ masa hepática. 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ metabolismo fármacos. ↓ metabolismo fármacos. ↓ V_{max} fármacos cinética saturación,
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> ↓ tamaño corporal, agua corporal y volumen plasmático. ↑ grasa corporal. ↓ albúmina plasmática. ↑ alfa-globulinas. ↓↑ flujo tisular. 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Vd fármacos hidrosolubles. ↑ Vd fármacos liposolubles. ↑ fracción libre fármacos ácidos. ↓ fracción libre fármacos básicos. ↑ efecto órganos que conservan flujo.
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> ↓ masa renal. ↓ células parénquima renal. ↓ flujo plasmático renal. ↓ aclaramiento creatinina. ↓ secreción tubular. 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ aclaramiento renal fármacos.

GI: gastrointestinal. Vd: volumen de distribución.

son inferiores a las que se producen como consecuencia de la enfermedad o de las interacciones producidas por la polifarmacia.

Absorción

Entre los procesos farmacocinéticos implicados en el envejecimiento, parece ser que la absorción digestiva se ve poco afectada por la edad. Únicamente mencionar la posibi-

lidad de un aumento del pH gástrico y una disminución en la velocidad del tránsito gastrointestinal, que pueden ocasionar una reducción de la absorción de ciertos fármacos. En este sentido, la mayor parte de los analgésicos, tanto AINE como opioides, debido a su alta liposolubilidad, son absorbidos mediante procesos de difusión pasiva, por lo que, en ausencia de patología gastrointes-

tinal o de administración simultánea de algunos fármacos (antiácidos, colestiramina, sustancias dotadas de actividad anticolinérgica), la absorción de las mismas no tendría por qué modificarse significativamente en el mayor (Álamo *et al.*, 2005). No obstante, en el mayor el enlentecimiento del tracto gastrointestinal podría prolongar los efectos de los opioides de liberación prolongada.

Distribución

Las proteínas plasmáticas juegan un papel fundamental en la distribución de los fármacos. Parte del fármaco presente en la sangre está unido a proteínas plasmáticas, y parte se encuentra en forma libre. Ambas fracciones se encuentran en equilibrio dinámico, pero solamente la última, denominada fracción difusible, es capaz de abandonar el torrente vascular, difundir a través de las barreras orgánicas y ejercer sus efectos farmacológicos.

En lo referente a la distribución de los opioides, hemos de saber que tras su paso al plasma, los opioides se unen a las proteínas plasmáticas en una proporción muy variable. La morfina se une aproximadamente en un 35%, fundamentalmente a la albúmina, mediante enlaces hidrófobos. El resto de opioides suele unirse a las proteínas plasmáticas en mayor proporción, salvo en el caso del tramadol, que exhibe una unión a proteínas plasmáticas muy baja (4%), y la buprenorfina, que

se fija fundamentalmente a la alfa y beta globulina, por lo que la interacción por este mecanismo es improbable (Pergolizzi *et al.*, 2008). En el mayor, la proporción de albúmina plasmática disminuye ostensiblemente (aproximadamente un 20% con respecto a la edad juvenil), por lo que la fracción del fármaco libre, dotada de actividad farmacológica, estaría incrementada. Sin embargo, este hecho parece poco relevante desde el punto de vista de posibles interacciones con los opioides, que en general se unen en poca proporción a las proteínas del plasma.

Por el contrario, los AINE, con la excepción de los salicilatos (< 50%), se unen en alta proporción a la albúmina plasmática (> 95%), muchos de ellos, como naproxeno, ketorolaco, etodolaco, piroxicam, hasta en un 99%, por lo que en el mayor, que tiene la albúmina disminuida, se encuentran en mayor proporción en forma libre y por tanto tienen un mayor potencial de toxicidad (Álamo, 2005). Para algunos AINE, como celecoxib, diflunisal, naproxeno, piroxicam y sulindaco, se ha comprobado que tienen un $t_{1/2}$ (tiempo de vida media) más largo en los mayores (O'Neil *et al.*, 2012).

Los procesos de distribución se ven notoriamente afectados en el mayor. A esta edad se manifiesta una disminución del peso y de la talla corporal, una disminución porcentual del agua del organismo, que puede alcanzar

hasta un 15%, y un aumento relativo de la grasa corporal. Se ha calculado que la proporción de tejido adiposo, en las mujeres, pasa del 33 al 48% de jóvenes a mayores, mientras en los varones este cambio es del 18 al 36%. Ambos efectos aumentan el volumen de distribución (Vd) de las sustancias lipofílicas, lo que hace que se retrase el inicio del efecto y la tasa de eliminación, sin modificación de la concentración plasmática. Dadas las conocidas alteraciones en la composición corporal que acompañan al envejecimiento, es previsible que el fentanilo, altamente lipofílico, presente un mayor Vd y un t1/2 más largo en las personas de edad (McLachlan *et al.*, 2011).

Por el contrario, existe una disminución en el Vd de fármacos hidrofílicos, lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de estos fármacos. Un Vd más bajo aumenta el pico inicial plasmático de morfina, lo que puede traducirse por una mayor respuesta inicial, especialmente en forma de efectos adversos (Pergolizzi *et al.*, 2008).

En relación con los AINE, hemos de señalar que exhiben una buena distribución (por difusión pasiva pH-dependiente), aunque limitada por su unión a la albúmina, que alcanza casi todos los tejidos y fluidos del organismo. Esta última característica se ve favorecida por la gran liposolubilidad de estos agentes (Álamo, 2005).

En el caso del paracetamol se ha comprobado que su Vd disminuye con la edad, lo cual es coherente con su naturaleza hidrofílica (McLachlan *et al.*, 2011).

Por otra parte, el flujo plasmático responsable de la distribución de fármacos a los diferentes órganos no es estable durante toda la vida. El porcentaje que llega al sistema nervioso central (SNC) es más alto en los mayores, lo que parcialmente justifica la mayor toxicidad de los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica (Álamo *et al.*, 2012).

Biotransformación o metabolización

El proceso de metabolización hepática disminuye de forma progresiva en el mayor, pero con una gran variabilidad. El aclaramiento hepático depende de múltiples factores relacionados con la edad, como la disminución del tamaño hepático, la reducción del flujo sanguíneo del hígado, la marcada reducción en la capacidad de los riñones para eliminar ciertas sustancias de la circulación, la disminución de la oxigenación de la sangre por una reducción de la elasticidad y capacidad de los pulmones, etc. Por ello, aunque el metabolismo de ciertos fármacos permanezca inalterado durante el envejecimiento, la eliminación de la mayoría de los fármacos metabolizados en el hígado presenta un aclaramiento menor debido a la disminución del flujo sanguíneo del órgano.

Asimismo, la patología hepática, cirrosis, hepatitis y tumores, puede alterar la fase I de metabolización, en especial la reducción, aunque no suele modificar la conjugación de los fármacos (AGS, 2009).

Sin embargo, en humanos, la influencia de la edad sobre la actividad intrínseca de las enzimas metabolizadoras hepáticas sigue siendo desconocida y en ocasiones contradictoria. Así, en estudios realizados en donantes sanos, con edades comprendidas entre 8 y 89 años, no se encontraron cambios, relacionados con la edad, en el contenido de proteínas totales microsomiales relacionadas con el CYP450. Por el contrario, otro estudio, realizado en sujetos con cambios histopatológicos hepáticos, reveló una disminución significativa del 32% en el contenido total del CYP450 en las muestras hepáticas de los individuos de más de 70 años en comparación con los adultos jóvenes (Wauthier *et al.*, 2007). A partir de otros estudios, parece poder deducirse que los procesos metabólicos de fase I, mediados por el CYP450, reacciones de oxidación y reducción fundamentalmente, pueden estar reducidos hasta en el 50%, mientras que otros procesos metabólicos de fase II, como la conjugación, apenas se modifican. Por este motivo, los efectos consecuentes a los cambios metabólicos variarán en función de las vías empleadas para la metabolización de cada fármaco (O'Neil *et al.*, 2012).

A título de ejemplo, el paracetamol, que sufre un proceso metabólico

de fase II por sulfo y glucuronoconjugación, no se ve alterado en el mayor. No obstante, en el mayor frágil puede verse comprometida la glucuronoconjugación sin alterarse la sulfoconjugación. Los autores recomiendan que, en presencia de desnutrición, afectación hepática preexistente, uso concomitante de inductores enzimáticos o abuso crónico del alcohol, no emplear paracetamol a dosis superiores a 2-3 gramos/día en el mayor (O'Neil *et al.*, 2012).

Los AINE, como el aceclofenaco, celecoxib, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, lornoxicam, meloxicam, naproxeno, piroxicam, tenoxicam y valdecoxib, son extensamente metabolizados en fase I por las isoenzimas CYP2C8 y CYP2C9 del CYP450, habiéndose encontrado para algunas de ellas $t_{1/2}$ más prolongados en el mayor, lo que podría ser indicativo de un déficit enzimático de estas isoenzimas (O'Neil *et al.*, 2012).

La mayor parte de los opioides son sustratos de las isoenzimas del CYP450, aunque no actúan como inhibidores ni como inductores, con la excepción de la metadona, que inhibe moderadamente la isoenzima CYP3A4. Por el contrario, la morfina, la hidromorfona y, en parte, la buprenorfina y el tapentadol son sometidos a metabolismo en fase II por conjugación y prácticamente no interaccionan con el CYP450 (Álamo *et al.*, 2005).

En el caso de la morfina, su eliminación tiene lugar, casi exclusivamente, por metabolización, ya que por vía renal apenas se excreta un 2-10% en su forma inalterada. La principal vía de metabolización hepática de la morfina es la glucuronoconjugación, mediante la acción de las uridin-difosfato-glucuronosil-transferasas (UGT), sobre todo las UGT2B7 y UGT1A3, que originan metabolitos activos e inactivos, entre los que destacan el metabolito prácticamente inactivo, pero neurotóxico, morfina-3-glucurónico (M3G) (60%) y la morfina-6-glucurónico (M6G), metabolito aún más activo que la propia morfina (10-100 veces). En menores porcentajes tienen lugar procesos de N-dealquilación (5%), que originan la normorfina, sulfatación y metilación (Álamo *et al.*, 2005). Existen estudios que ponen de manifiesto que el aclaramiento hepático de morfina disminuye con la edad (McLachlan *et al.*, 2011).

La isoenzima CYP2D6 interviene en la N-desmetilación de la codeína, que da lugar a morfina, y en la O-desmetilación del tramadol, que ocasiona O-desmetiltramadol (metabolito activo, con un t_{1/2} de eliminación superior al del precursor). Ambos procesos están sometidos a un fenómeno de polimorfismo genético, existiendo metabolizadores rápidos y lentos, lo que puede explicar la variabilidad en la duración del efecto observada con estos opioides, más que modificaciones debidas a la edad. Puesto que tanto el tramadol como la

codeína son profármacos, la asociación con inhibidores del CYP2D6 (p. ej.: amiodarona, bupropion, fluoxetina, quinidina, ritonavir) puede reducir su eficacia. La meperidina es metabolizada en normeperidina, un metabolito neurotóxico que puede acumularse en los mayores. Su uso está contraindicado en estas edades. Por otra parte, existen varios estudios recientes que muestran una disminución de la metabolización hepática de la oxicodona en el mayor (O'Neil *et al.*, 2012).

Excreción o eliminación de medicamentos

En el mayor se van a producir cambios en el aclaramiento plasmático que van a ir parejos a la progresiva disminución del funcionalismo hepático y renal que se experimenta con la edad. Así, en mayores se ha constatado una reducción importante tanto del flujo sanguíneo renal como de las funciones glomerulares y tubulares (Klotz, 2009). De hecho, en el transcurso del envejecimiento, sin que exista ninguna patología renal concomitantemente, la función renal puede disminuirse hasta un 30-40%, en edades superiores a los 40 años, con una evidente variabilidad interindividual. En estas circunstancias, la vida media de eliminación de los fármacos es mayor y debe de establecerse un ajuste de la dosis en función del margen terapéutico de la sustancia administrada (Álamo *et al.*, 2005).

En el caso de los opioides, existen pruebas de que la morfina, la oxico-

dona, el fentanilo y la hidromorfona, en pacientes con una función renal alterada, aumentan sus niveles plasmáticos y de sus metabolitos, por lo que se recomienda disminuir la dosis en los mayores. Sin embargo, la buprenorfina no parece modificar significativamente sus niveles en el mayor (Boeger, 2006).

La morfina es metabolizada por glucuronización en morfina-3-glucurónido (M3G) y morfina-6-glucurónido (M6G) y luego se excreta por los riñones. La M6G tiene un efecto opioide, analgésico y depresor central muy superior a la morfina, mientras que la M3G es un metabolito neurotóxico. En pacientes con insuficiencia renal se acumulan estos dos metabolitos, por lo que debe evitarse la administración de morfina en pacientes con insuficiencia renal. Para todos los opiáceos, excepto buprenorfina, el $t_{1/2}$ del fármaco activo y sus metabolitos se aumenta en los mayores y en pacientes con disfunción renal. Se recomienda reducir la dosis, utilizar un intervalo de tiempo más largo entre las dosis y controlar la creatinina en estos pacientes. La hidromorfona, la oxycodona y el tapentadol parecen ser una opción segura para el tratamiento opiáceo en el mayor (Pergolizzi *et al.*, 2008; Biondi *et al.*, 2010).

Del conjunto de todas estas modificaciones farmacocinéticas comentadas parece poder deducirse, *a priori*, que, cuando se utilicen fármacos en los mayores, se pueden producir mayores

niveles plasmáticos y un incremento de la vida media de eliminación de estos agentes y/o de sus metabolitos, lo que explica que en muchos casos, aunque no siempre, los mayores precisen dosis inferiores de analgésicos para alcanzar las mismas concentraciones plasmáticas que se obtienen en los individuos jóvenes.

■ LA PLURIPATOLOGÍA LLEVA A LA POLIFARMACIA Y ESTA A LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En el paciente oncológico la polifarmacia es un problema frecuente, ya que es presa de una pluripatología que obliga al empleo de diferentes tratamientos (Rolita y Freedman, 2008). Además de los cambios hepáticos y renales observados en los mayores, otros factores fisiológicos afectan a la respuesta a los analgésicos. Por ejemplo, los opiáceos pueden conducir a problemas cognitivos, delirio y alucinaciones, especialmente en pacientes con demencia o daño cerebral. Asimismo, los mayores con problemas respiratorios, cardiovasculares y enfermedad cerebrovascular son más susceptibles a la depresión respiratoria, bradicardia e hipotensión que inducen algunos analgésicos (Lynch, 2011).

Aproximadamente 1 de cada 4 mayores tiene más de tres enfermedades crónicas, muchas de las cuales, como hepatopatías, diabetes, hiper o hipo-

tiroidismo, insuficiencia renal, modifican por sí mismas la respuesta frente a los medicamentos. Además, no debemos olvidar que los fármacos empleados para el tratamiento de las enfermedades somáticas pueden interactuar con los fármacos usados para el alivio del dolor. Además, en el paciente geriátrico es frecuente el alcoholismo y el abuso de drogas y, sobre todo, de medicamentos con poder adictógeno. Los medicamentos psicoactivos con potencial de abuso son utilizados por al menos 1 de cada 4 adultos mayores y es muy probable que este abuso aumente con el envejecimiento de la población (Simoni-Wastila y Yang, 2006).

Más del 60% de los mayores con cáncer reciben cuatro o más medicamentos, de los cuales los prescritos con más frecuencia que los agentes antineoplásicos son medicamentos cardiovasculares, analgésicos, psicofármacos y fármacos gastrointestinales. En estos pacientes, la reacción adversa que se presenta con mayor frecuencia, casi en 1 de cada 3 pacientes, como consecuencia de una potencial interacción, fue la depresión respiratoria y la sedación excesiva. Ambos efectos parecen ser secundarios a la potenciación de efectos depresores de los opioides y de los psicofármacos (Girre *et al.*, 2011).

Las principales interacciones farmacológicas en las que se ven involucrados los agentes opioides suelen ser de naturaleza farmacodinámica. Entre estas cabe destacar la poten-

ciación de los efectos depresores centrales ejercidos por los opioides cuando se administran concomitantemente con otros psicofármacos, como hipnóticos, ansiolíticos, neurolépticos, antidepresivos o anestésicos, práctica, por otro lado, bastante habitual en el campo de la oncología. Algunas sustancias psicoactivas capaces de producir una interacción sinérgica de depresión central son los anticonvulsivantes, muchas veces empleados en el dolor neuropático del paciente oncológico. Pero, sin lugar a dudas, el ejemplo más típico de interacciones farmacodinámicas de tipo aditivo lo constituyen las interacciones de los opioides con el alcohol. El riesgo de un acontecimiento adverso de desenlace fatal se incrementa notoriamente cuando se consume simultáneamente alcohol y morfina (Álamo, 2005).

Otro tipo de interacción farmacodinámica potencialmente peligrosa tiene lugar cuando los opioides se administran simultáneamente con fármacos que potencian mecanismos serotoninérgicos, como inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), casi no empleados en nuestro medio, pero también con antidepresivos tricíclicos y fundamentalmente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), de uso habitual en el paciente oncológico. En estos casos se puede desencadenar un síndrome serotoninérgico que puede ser grave. La petidina es el fármaco principalmente implicado,

pero también puede producirla el tramadol y, en menor medida, otros opioides (Álamo, 2005).

Por otra parte, las interacciones farmacológicas suelen emplearse también como una práctica terapéutica, ya que permiten, en determinadas circunstancias, disminuir la dosis necesaria de opioide para alcanzar el grado de analgesia deseado. En este sentido, la escalera analgésica de la OMS, comentada detalladamente en otros capítulos de esta guía, consagra el uso conjunto de analgésicos opioides y AINE, y ambos con coadyuvantes. La asociación de opioides con antiepilépticos y/o antidepresivos tricíclicos, asociación relativamente frecuente en el tratamiento de pacientes oncológicos con dolor crónico, ya sea para el tratamiento del componente neuropático del dolor o para tratar convulsiones o cuadros depresivos que pueden estar presente en estos pacientes, es un ejemplo de lo comentado. El uso adecuado de esta combinación permite una mejoría de la sintomatología dolorosa y depresiva con una dosis menor de opioides (Álamo, 2005).

Con respecto a las interacciones de tipo farmacocinético, los opioides, por ser sustratos pero no inhibidores ni inductores de las isoenzimas del complejo hepático del citocromo P-450, suelen inducir menos interacciones farmacocinéticas. La excepción es la metadona, que es un moderado inhibidor del CYP3A4.

Cuando exista la posibilidad de una interacción por esta vía, la alternativa más segura la constituyen la morfina y la hidromorfona, pues estos opioides no se metabolizan mediante el CYP450 y lo hacen exclusivamente por una reacción de fase II, mediante glucuronoconjugación. Otra alternativa sería el tapentadol, que se metaboliza en una muy pequeña proporción por el CYP450 (Álamo, 2005).

Por otra parte, muchos medicamentos pueden modificar los niveles de los opioides, ya que estos son sustratos metabolizados por el CYP2D6 y el CYP3A4, y existen múltiples fármacos capaces de inhibirlos o de inducirlos. Además, la isoenzima CYP2D6 es responsable del metabolismo de una gran cantidad de fármacos, entre los que se encuentran los opioides, además de la mayoría de los antidepresivos y antipsicóticos, así como otros agentes no psicofarmacológicos, como los antagonistas β -adrenérgicos, antiarrítmicos del tipo IC y algunos agentes utilizados en quimioterapia. Otro factor a considerar en la trascendencia clínica del CYP2D6 es el número de fármacos que ejercen una acción inhibidora sobre esta isoenzima, entre los que se encuentran la quinidina, la cimetidina, el ritonavir, los antipsicóticos y los antidepresivos. En este sentido, los ISRS, por inhibición de la isoenzima CYP2D6, reducen considerablemente el efecto analgésico de la

codeína, ya que su metabolito activo es la morfina. Por su parte, la isoenzima CYP3A4 es la responsable del metabolismo de la metadona. En este caso, hay que ser especialmente prudentes con la administración concomitante de agentes inhibidores de esta isoenzima, como la fluvoxamina, la nefazodona, el ritonavir o el ketoconazol, ya que se puede acumular el opioide y provocar efectos indeseables importantes.

Por el contrario, la administración de inductores de esta isoenzima, como los barbitúricos, ciertos anticonvulsivantes (fenitoína o carbamazepina), la rifampicina o la zidovudina, ocasiona una disminución significativa de los niveles séricos de los opioides, lo que obliga a incrementar su dosis para conseguir mantener la analgesia (Cozza y Armstrong, 2001).

Por otra parte, existen una serie de informes de caso y ensayos clínicos que aportan pruebas del potencial de interacciones de los fármacos del primer escalón, AINE y paracetamol, con agentes como el alcohol, los antihipertensivos, las altas dosis de metotrexato y litio, así como con opioides y otros depresores del sistema nervioso central. Así, el consumo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS), usado con frecuencia como antiagregante plaquetario en el mayor, parece suprimir los efectos gastroprotectores de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, como celecoxib (Hersh *et al.*, 2007).

Asimismo, los AINE pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, tanto β -bloqueantes como de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel renal, lo que conduce a una disminución del flujo renal y de la filtración glomerular. Este efecto es variable según el AINE empleado, siendo muy significativo en el caso de la indometacina y del naproxeno, pero insignificante para el sulindaco, el AAS, el ibuprofeno y el piroxicam. Con respecto a otros antihipertensivos, se han comunicado algunos casos de elevación de creatinina en suero en pacientes que recibían conjuntamente AINE y tiazidas, y existen pocos casos documentados de interacción con antagonistas de calcio o α -agonistas (Pope *et al.*, 1993).

Por otra parte, unos agentes muy empleados en el mayor con cáncer son los ISRS. Estos antidepresivos, inhibidores de isoenzimas del CYP450, presentan la capacidad de inhibir la actividad analgésica del tramadol y la codeína mediante la inhibición de la producción de sus respectivos metabolitos activos.

Además, los ISRS pueden provocar interacciones farmacodinámicas, como el síndrome serotoninérgico, cuando se utilizan crónicamente en presencia de altas dosis de tramadol. Asimismo, los ISRS están relacionados con un incremento de las hemorragias digestivas altas cuando se emplean en asociación con AINE,

por potenciar su actividad antiagregante plaquetaria. Hay que tener en cuenta que estas interacciones, dado el amplio uso de AINE, son relativamente bajas en frecuencia pero pueden resultar graves, en especial en el paciente frágil oncológico (Hersh *et al.*, 2007).

AUTOMEDICACIÓN, INCUMPLIMIENTO, FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y USO DE MEDICAMENTOS INADECUADOS EN EL MAYOR

La automedicación en el mayor es frecuente. Muchos mayores se automedican con fármacos de venta sin receta, complementos dietéticos e incluso con medicamentos antiguos y a veces caducados almacenados en botiquines caseros. La prevalencia de uso de automedicación aumenta con la edad y es significativamente mayor entre las mujeres, probablemente debido a una mayor comorbilidad (Cornelius, 2004). Este consumo incontrolado de medicamentos, junto con la medicación de prescripción, hace que las interacciones y efectos adversos sean más frecuentes en el mayor (Qato *et al.*, 2008).

De forma paradójica, el incumplimiento de la pauta terapéutica es también frecuente en el mayor. Así, la pérdida de memoria, la disminución de la capacidad intelectual, la

falta de consciencia de enfermedad, el coste de la medicación, la soledad y la falta de apoyo social y familiar son factores que favorecen el incumplimiento (Bambauer *et al.*, 2007). Gurwitz *et al.* (2003) señalaron que el 21% de los eventos adversos evitables entre pacientes mayores podría atribuirse a la mala adherencia, que no se limita a olvidarse de tomar un medicamento, sino que además en ocasiones el paciente toma la dosis incorrecta, se olvida de interrumpir el tratamiento farmacológico ordenado por su médico, continúa tomando un medicamento a pesar de la aparición de efectos adversos o interacciones medicamentosas sin consultar al personal sanitario o toma el medicamento recetado a otra persona. Todos estos tipos de mala adherencia conducen a la aparición de eventos adversos evitables y disminuye la eficacia del tratamiento prescrito.

Además, el problema de la polifarmacia se ve agravado por el uso frecuente de fármacos inapropiados en el mayor, el empleo de dosis inadecuadas, tóxicas, insuficientes o el control deficiente de la duración del tratamiento. Así, en un estudio con población hispana en Norteamérica se relacionó el uso inapropiado de al menos un fármaco con alguna patología crónica, con un aumento de las necesidades de consulta médica o con la presencia de síntomas depresivos. Asimismo, el 25% de veteranos de guerra y viudas australianas estaban

utilizando un medicamento clasificado como inapropiado. Existen distintos listados de medicamentos inadecuados en el mayor, entre los cuales el más conocido es el original de Beers *et al.* (1991). Mimica Matanović y Vlahovic-Palcevski (2012) han elaborado un listado que incluye los citados criterios de Beers y los de algunos consensos europeos de los cuales extraemos algunos ejemplos relacionados con analgesia en el mayor.

Así, destacamos entre los AINE que la indometacina en el mayor es un fármaco inadecuado, ya que puede provocar efectos secundarios graves sobre el SNC y se propone como alternativa el empleo a corto plazo de un AINE débil, como por ejemplo el ibuprofeno, o paracetamol o el uso de un opioide débil, como el tramadol. Asimismo, se señala que el uso conjunto de dos AINE no mejora la eficacia analgésica y puede aumentar los efectos adversos, por lo que se recomienda el empleo de un solo AINE, como el ibuprofeno, durante un corto periodo. El uso a largo plazo y a dosis completas de AINE de vida media prolongada, como naproxeno o piroxicam, aumenta el riesgo de hemorragias digestivas, insuficiencia renal, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca. Se recomienda como alternativa el empleo a corto plazo de ibuprofeno o de un opioide débil, como tramadol o codeína. Los AINE, a largo plazo, están contraindicados en el paciente hipertenso, ya que antago-

nizan los efectos del antihipertensivo y retienen agua y sodio. La alternativa recomendada es el paracetamol o el tramadol. Más conocida es la contraindicación de AINE en pacientes con úlcera gastroduodenal. En estos casos se puede emplear tramadol o paracetamol o, de ser necesario un AINE, emplear ibuprofeno con un inhibidor de la bomba de protones, como el rabeprazol, que es el que menos potencial de interacciones farmacológicas presenta. Asimismo, en mayores con trastornos de la coagulación o con terapia anticoagulante el empleo de AINE en general y del AAS en particular puede provocar pérdidas hemáticas, por lo que las alternativas pasan por el empleo de paracetamol o tramadol (Mimica Matanović y Vlahovic-Palcevski, 2012).

Para los opioides existen también algunas recomendaciones de fármacos inapropiados. La pentazocina provoca en el mayor efectos adversos centrales, como confusión y alucinaciones, por lo que se recomienda el empleo de opioides con mejor margen terapéutico, como el tramadol, el tapentadol o la oxiconona. Asimismo, la meperidina tiene un margen terapéutico inaceptable en el mayor (Mimica Matanović y Vlahovic-Palcevski, 2012).

Por otra parte, los efectos adversos gastrointestinales, en especial náuseas, vómitos y estreñimiento, son habituales con el uso de opioides en el mayor. En este sentido, la reciente introducción de tapentadol, además

de mostrar eficacia en pacientes oncológicos (Mercadante *et al.*, 2012; Agbalaka *et al.*, 2012; Imanaka *et al.*, 2013; Imanaka *et al.*, 2014; Mercadante *et al.*, 2014; Schikowski *et al.*, 2015), podría ser de utilidad en pacientes mayores por su mejor tolerabilidad gastrointestinal (Van Ojik *et al.*, 2012) respecto a otros opioides como la oxiconona (Vorsanger *et al.*, 2011) y por no modificar el espacio QT del electrocardiograma a dosis terapéuticas ni supraterapéuticas (Oh *et al.*, 2010).

En general se recomienda evitar en el mayor fármacos con propiedades anticolinérgicas. El empleo de antidepressivos como la amitriptilina, otros tricíclicos o la maprotilina, con propiedades antimuscarínicas, pueden ser cardiotoxicos en el mayor, en especial en sobredosis. Los autores recomiendan como alternativa un ISRS, excepto fluoxetina, o un inhibidor dual de la recaptación de noradrenalina y serotonina. La fluoxetina no se recomienda en el mayor por su larga vida media y por poder inducir una excesiva estimulación, insomnio y agitación (Mimica Matanović y Vlahovic-Palcevski, 2012).

Algunos antihistamínicos de venta sin receta, como la difenhidramina, de uso frecuente como hipnóticos, tienen propiedades antimuscarínicas y además producen sedación excesiva, por lo que se recomienda emplear antihistamínicos que no atraviesen la barrera hematoencefálica y sin propiedades anticolinérgicas,

como la cetirizina, la loratadina o la desloratadina (Mimica Matanović y Vlahovic-Palcevski, 2012).

En relación con las frecuentemente empleadas benzodiazepinas como hipnóticos en el mayor, no se recomiendan las de larga vida media (diazepam, bromazepam, nitrazepam, flurazepam), ya que provocan una sedación prolongada, resaca matutina y aumentan el riesgo de fracturas óseas por caídas. La alternativa sería una benzodiazepina de vida media corta a la mitad de dosis de la empleada en el adulto joven (Mimica Matanović y Vlahovic-Palcevski, 2012) o mejor el empleo de melatonina de liberación prolongada, que facilita la conciliación del sueño sin alterar su arquitectura y no altera el rendimiento matutino (Wade *et al.*, 2007).

CONCLUSIONES

El dolor es un importante problema en el mayor con cáncer. Desgraciadamente, en este tipo de pacientes el dolor suele estar infratratado. La información específica aportada en estas condiciones es muy escasa, por lo que el manejo farmacológico de este grupo de pacientes se realiza sin tener una investigación clínica suficiente que nos permita aplicar un tratamiento con base farmacocinética y farmacodinámica correcta. Pese a ello, tratar el dolor, evaluando en cada caso la relación beneficio-riesgo, es necesario, ya que el control de los síntomas garantiza

una mejor calidad de vida del mayor con cáncer y un menor sufrimiento personal y familiar.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Agbalaka A, Schwenke K, Litzenburger B. Tapentadol prolonged release for the treatment of severe chronic tumor pain in routine clinical practice. *MMW Fortschr Med* 2012; 154(4):123-30.

AGS (American Geriatric Society). Pharmacological management persistent pain in older persons. *JAGS* 2009; 57:1.331-46.

Álamo C. Guía farmacológica de analgésicos (Guías clínicas de la Sociedad Española del Dolor). ISBN: 84-95913-67-4. Madrid: Arán Ediciones, SL, 2005.

Álamo C, López Muñoz F. Farmacología de los analgésicos opioides: Características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Manual práctico sobre utilización de opiáceos potentes en el tratamiento del dolor crónico. Ed. SED, 2004; 7-59.

Álamo-González C, López-Muñoz F, Guerra-Guirao JA. Psicofarmacología en neuropsicogeriatría. En Gregorio-Gil P, ed. Tratado de neuropsicogeriatría. Madrid: Ergon, 2010; 27-58.

Bambauer KZ, Safran DG, Ross-Degnan D, Zhang F, Adams AS, Gurwitz J, Marsha PJ, Soumerai SB. Depression and cost related medication nonadherence in Medicare beneficiaries. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:602-8.

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151:1.825-32.

Biondi DM, Xiang J, Lange R, Etropolski M, Vorsarger G, Moskovitz B. Tolerability of tapentadol extended release versus oxycodone controlled release in elderly patients with chronic low back pain or osteoarthritis

pain in a -year safety study. Poster presented at the 29th annual scientific meeting of the Baltimore, Maryland: American Pain Society (APS), 2010 May; 6-8.

Boeger RH. Renal impairment. a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliative Med* 2006; 20:s17-23.

Breivik H, Cherny N, Collett B, De Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1.420-33.

Cornelius C. Drug use in the elderly: risk or protection? *Current Opinion in Psychiatry* 2004; 17:443-7.

Cozza KL, Armstrong SC. Concise guide to the cytochrome P450 system: drug interaction principles for medical practice. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2001.

Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19(12):1.985-91.

Feely J, Coakley D. Altered pharmacodynamics in the elderly. *Clinical Geriatric Medicine* 1980; Jun 6:269-83.

Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol* 2009; 5:363-89.

Girre V, Arkoub H, Puts MT, et al. Potential drug interactions in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 78(3):220-6.

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289(9):1.107-16.

Hanlon JT, Ruby CM, Guay D, Artz M. Geriatrics. En: *Pharmacotherapy a pathophysiological approach*. 5.ª ed. Ed: Dippiro JT, et al. McGraw Hill 2002; 7:79-89.

Hanlon JT, Backonja M, Weiner D, Argoff C. Evolving pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med* 2009; 10:959-61.

- Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse Drug Interactions Involving Common Prescription and Over-the-Counter Analgesic Agents. *Clinical Therapeutics* 2007; 29:2.477-97.
- Howe CL. Cancer pain in the elderly: patient experience and provider treatment. *Arizona Geriatrics Society* 2009; 14(1):28-9.
- Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig.* 2014 Jul;34(7):501-11. doi: 10.1007/s40261-014-0204-3.
- Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, van Hove I, Ohsaka M, Wanibe M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr med Res Opin.* 2013 Oct;29(10):1399-409. doi: 10.1185/03007995.2013.831816. Epub 2013 Aug 23.
- Lynch T. Management of drug-drug interactions: considerations for special populations -focus on opioid use in the elderly and long term care. *Am J Manag Care* 2011; 17:S293-8.
- 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; 71:351-64.
- Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, Fulfaro F. Factors influencing the opioid response in advanced cancer patients with pain followed at home: The effects of age and gender. *Support Care Cancer* 2000; 8:123-30.
- Mercadante S, Porzio G, Adile C, Aielli F, Cortegiani A, Dickenson A, et al. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2014 Oct;30(10):2063-8. doi: 10.1185/03007995.2014.934793. Epub 2014 Jun 27.
- Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(11):1.775-9.
- Mimica Matanović S, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(8):1.123-38.
- Oh C, Rengelshausen J, Mangold B, et al. A thorough QT/QTc study of multiple doses of tapentadol immediate release in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(10):678-87.
- O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10(6):331-42.
- Paice JA, Ferrell B. The Management of cancer pain. *Cancer J Clin* 2011; 61:157-82.
- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8(4):287-313.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153(4):477-84.
- Qato DM, Alexander CG, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008; 300(24):2.867-78.
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012; 23(7):139-54.

Schikowski A, Krings D, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic cancer-related pain: effectiveness, tolerability, and influence on quality of life of the patients. *J Pain Res*. 2014 Dec 22;8:1-8. doi: 10.2147/JPR.S72150. eCollection 2015.

Simoni-Wastila L, Yang HK. Psychoactive drug abuse in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006 Dec; 4(4):380-94.

Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8):733-42.

Vorsanger G, Xiang J, Biondi D, et al. Post hoc analyses of data from a 90-day clinical

trial evaluating the tolerability and efficacy of tapentadol immediate release and oxycodone immediate release for the relief of moderate to severe pain in elderly and nonelderly patients. *Pain Res Manag* 2011;16(4):245-51.

Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged-release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2.597-605.

Wauthier V, Verbeeck RK, Calderon PB. The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly. *Curr Med Chem* 2007; 14(7):745-57.

VALORACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO EN EL MAYOR ONCOLÓGICO

DRA. M.^a AURORA VILORIA JIMÉNEZ

CONCEPTO DE DOLOR

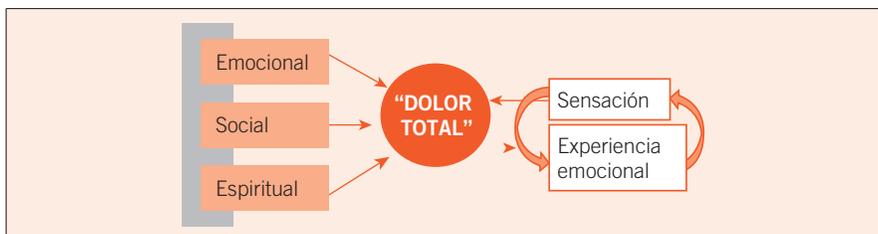
El dolor es una experiencia desagradable sensorial y emocional que se asocia a una lesión actual o potencial de los tejidos o que se describe en función de dicha lesión. Como toda experiencia emocional, es algo subjetivo; solo el propio paciente conoce su dolor e intensidad, por lo que en ocasiones resulta difícil su medición. Es decir, el dolor es “el que el paciente dice que es” y no lo que interpreta el médico. “Si el paciente dice que le duele, es porque le duele”. Entre el 50 y el 65% de los casos, el profesional tiende a pensar que la intensidad del dolor es menor a la real.

Es una experiencia subjetiva de gran complejidad, en la que actúan de forma interrelacionada numerosos

factores (biológicos, psicológicos y sociales), que hacen del dolor uno de los fenómenos médicos más complicados de abordar. Si tenemos en cuenta la importancia de estos factores en el mayor, todavía tendremos más claro los aspectos subjetivos del dolor.

Un concepto importante a tener en cuenta es el desarrollado por Cicely Saunders: “dolor total”, que introduce aspectos culturales, sociales, funcionales e incluso espirituales en relación con el dolor; si no se tienen en cuenta todos estos aspectos, con frecuencia no va a poder realizarse un correcto abordaje del mismo (Ripamonti, 2009). El “dolor total” es el más urgente de todos los síntomas (gráfico 1).

GRÁFICO 1. CONCEPTO DE DOLOR TOTAL



La mayoría de las patologías en el mayor se van a presentar de forma atípica o van a tener una serie de características que las hacen diferentes en su abordaje, diagnóstico y tratamiento, y el dolor no iba a ser distinto a la hora de su presentación en el paciente mayor.

ASPECTOS IMPORTANTES DEL DOLOR ONCOLÓGICO EN EL MAYOR

Cuando nos referimos al dolor oncológico, según la fase de la enfermedad, se objetiva una incidencia del 25-50% en estadios iniciales y del 70-80% en fases avanzadas. Según el tipo de patología neoplásica, las cifras varían del 5-10% en leucemias y linfomas, hasta > 80% en aquellos pacientes con tumores sólidos con afectación ósea. Obviamente, el dolor es más frecuente en pacientes con enfermedad metastásica (60% *vs.* 35%) (Deane, 2008).

Respecto a la etiología del dolor oncológico: puede estar relacionado con el propio tumor, con la comorbilidad añadida o con los propios tratamientos (cirugía, quimioterapia, radioterapia).

Es importante tener en cuenta una serie de aspectos en el manejo del dolor crónico oncológico en el mayor:

- Los mayores tienen 10 veces más probabilidad de padecer cáncer que los jóvenes. El cáncer consti-

tuye la segunda causa de muerte en el mayor.

- Existen asimismo diferencias con los jóvenes respecto a diversos aspectos del dolor: umbral, aspectos sociales y psicológicos, afectación funcional, manejo de fármacos...
- Además, la mayoría de los enfermos oncológicos terminales, en los cuales el dolor es muy prevalente (hasta el 85%), son mayores. De hecho, según un estudio que realizamos en la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital Clínico, presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología el pasado año, la mayoría de los pacientes ingresados en la unidad (más del 72%) eran mayores (Vilorio, 2012).

PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN LOS MAYORES

Con el envejecimiento, existen cambios en la percepción del dolor por afectación del sistema nervioso periférico (pérdida de fibras de mielina, atrofia axonal, disminución de la perfusión); además, los mayores refieren dolor tras activación de las fibras C con mayor frecuencia que en los jóvenes, y a nivel del sistema nervioso central se objetiva disminución de los neurotransmisores (dado que la serotonina y la noradrenalina tienen roles importantes en las vías inhibitorias del control, dicha pér-

didia puede alterar los mecanismos naturales endógenos de supresión del dolor) y del metabolismo, pérdida neuronal y dendrítica en el córtex cerebral. Por todo ello, la percepción puede estar alterada en el mayor, con un umbral aumentado del dolor y una menor tolerancia al dolor severo. “El dolor no aparece cuando ni como debe aparecer” (McCleane, 2008).

El aumento en el umbral del dolor puede conducir a un retraso en el diagnóstico y pobre recuperación y pronóstico, mientras que la tolerancia reducida al dolor intenso conduce a problemas en el manejo. Esto

sugiere que la experiencia del dolor puede ser cualitativamente diferente en los mayores.

Los jóvenes y mayores refieren distintas formas de adaptación al dolor a pesar de presentar la misma intensidad e interferencia: los jóvenes “esperando a vivir” (una vez el dolor sea controlado), y los mayores “viviendo a pesar del dolor” (Gagliese, 2009).

Es importante tener en cuenta que múltiples factores pueden afectar a la postura del mayor ante el dolor y que a la hora de realizar una valoración adecuada para un correcto abordaje, es crucial tener en cuenta todos ellos (gráfico 2).

GRÁFICO 2. EL MAYOR ANTE EL DOLOR



CONSECUENCIAS DEL DOLOR CRÓNICO. IMPORTANCIA DE UNA ADECUADA VALORACIÓN

El dolor crónico en general debe ser considerado como el 5.º signo vital,

una enfermedad en sí mismo y un síndrome geriátrico.

Las consecuencias del dolor crónico oncológico y su inadecuado manejo en el mayor son múltiples, pudiendo destacar entre ellas: ansiedad, depresión, trastornos del sueño, inquietud,

agitación, pérdida de apetito, malnutrición y pérdida de peso, deterioro funcional e inmovilidad, comorbilidad (infecciones, úlceras por presión, trombosis venosa profunda...), disminución de las relaciones sociales y aislamiento, disminución de la calidad de vida, sobrecarga del cuidador e incremento del uso de los recursos sanitarios y sociales.

■ BARRERAS EN EL ABORDAJE DEL DOLOR CRÓNICO EN EL MAYOR ONCOLÓGICO

Es importante destacar una serie de barreras (por parte de los pacientes, los profesionales y el sistema) que van a dificultar la detección, adecuada valoración y, por consiguiente, el correcto abordaje del dolor. En ocasiones el paciente no va a informar sobre la presencia del dolor, o lo interpretará inadecuadamente, y el profesional puede no interrogar sobre dicho síntoma o no, valorarlo correctamente. Por ello, con demasiada frecuencia, el dolor en el mayor es infradiagnosticado y el tratamiento es subóptimo. Las barreras para la correcta valoración y tratamiento del dolor están recogidas en la tabla 1.

Hay que tener en cuenta también que existen:

- Diferencias entre prioridades (médico-paciente).

- Dificultades en la comunicación (deterioro cognitivo, déficits auditivos...).
- Es necesario tener en cuenta que pactar acuerdos en el objetivo del tratamiento del dolor repercutirá en alcanzar metas realistas y mayor adherencia a los tratamientos pautados.

■ DOLOR NEUROPÁTICO Y DOLOR IRRUPTIVO

Por la importancia y frecuencia con que se presentan en el mayor oncológico, revisaremos los conceptos de dolor neuropático e irruptivo.

- El *dolor neuropático* aparece por la lesión primaria, disfunción o alteración transitoria del sistema nervioso periférico o central, en ausencia de estímulo nocivo periférico.

El dolor neuropático puede ser debido a infiltración tumoral o compresión del nervio, plexo o raíz, o por afectación remota neoplásica en los nervios periféricos. Puede estar igualmente provocado por la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia. La intervención terapéutica es más compleja, de más difícil control y habitualmente suele necesitar del uso de coadyuvantes, ya que su mecanismo fisiopatológico exacto no es del todo conocido y en ocasiones es difícil de demostrar la lesión del nervio causante del cuadro clínico.

TABLA 1. BARRERAS PARA LA VALORACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO EN EL MAYOR ONCOLÓGICO

Potenciales barreras para la valoración y abordaje del dolor crónico	
De los profesionales	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ignorancia sobre la fisiología del dolor. 2. Fallo en identificar el dolor como una “prioridad” a tratar. 3. Ignorancia respecto a una valoración adecuada del dolor. 4. Falta de instrumentos de valoración estandarizados o, por el contrario, “abuso de las escalas”. 5. Escasas habilidades para la comunicación con el paciente mayor. 6. Falta de formación adecuada en el manejo del dolor (sobre todo en grupo especiales, como deterioro cognitivo). 7. Creencias sobre cómo debe responder apropiadamente el paciente (“el buen paciente”). 8. Mitos sobre el dolor en los mayores: <ul style="list-style-type: none"> • Al mayor le duele menos... • El dolor es “normal” en los mayores... • Si el mayor no se queja de dolor, es que no tiene dolor... • Los mayores que se quejan habitualmente, lo hacen para llamar la atención... 9. Fallo en el sistema de salud para mantener a los profesionales adecuadamente formados en el alivio del dolor. 10. Miedo a los efectos secundarios de la medicación y reacciones adversas. 11. Costes y cobertura inadecuada de fármacos según el nivel asistencial.
De los pacientes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Etiología multifactorial. Comorbilidad. Polifarmacia. 2. Dificultad en la comunicación. 3. Deterioro cognitivo, sensorial o trastorno afectivo. 4. Manifestación atípica del dolor. 5. Expectativas y experiencias previas con tratamientos. 6. Reticencias a comunicar el dolor o a tomar tratamiento. 7. Creencia por parte de los mayores de que el dolor es consecuencia de la edad. 8. Aspectos culturales y sociales. 9. “Miedo” o fatalismo ante el dolor: signo de debilidad, progresión de enfermedad, “no” cura o tratamiento, cercanía de muerte.

- Igualmente es importante valorar en el mayor oncológico la existencia de *dolor irruptivo*, definido como la exacerbación transitoria del dolor en pacientes con dolor aceptablemente estable y controlado de base. El dolor irruptivo puede ser incidental (se desencadena con determinada actividad), intermitente (de aparición espontánea e impredecible) o por fallo final de dosis (aparece en el tiempo precedente a la siguiente toma pautada de analgesia), aunque actualmente hay autores que no consideran este último como dolor irruptivo. La presencia de dolor irruptivo suele disminuir la sensación de control del dolor y la calidad de vida del paciente (más información en el capítulo 5 de la guía).

■ VALORACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO EN EL MAYOR ONCOLÓGICO

Es fundamental una correcta valoración del dolor crónico en la población geriátrica oncológica para su diagnóstico y tratamiento. El objetivo principal es conseguir un plan de abordaje que consiga resultados positivos, incluido el control del dolor y la mejora de la calidad de vida.

El dolor agudo se puede medir fácilmente, ya que es un suceso unidimensional, reproducible y limitado en el tiempo y poco afectado por otras variables. Sin embargo, el

dolor crónico depende de muchos factores, lo que dificulta más su medición. Se debe interrogar siempre sobre la existencia de dolor, ya que muchos mayores no van a expresarlo de forma espontánea, por las connotaciones que se expondrán posteriormente en este capítulo.

La evaluación del dolor se basa en una valoración geriátrica integral exhaustiva y sistematizada, se deben revisar los antecedentes, y comorbilidades, determinar las posibles causas, incidiendo además en las características del dolor, síntomas y signos acompañantes, factores agravantes y atenuantes, respuesta a los tratamientos previos, e interferencia con las actividades de la vida diaria, vida social, ánimo, sueño, apetito... (gráfico 3).

Dentro de la valoración geriátrica integral, es importante reflejar la situación funcional (movilidad, actividades básicas, instrumentales y avanzadas), valoración cognitiva, psicológica y conductual (personalidad previa, existencia de deterioro cognitivo, trastorno del ánimo, trastornos de conducta), y valoración psicosocial (sistemas de soporte sociofamiliar, implicación de su entorno para acudir a consultas y supervisar el cumplimiento terapéutico, actividades de ocio, condiciones del domicilio y recursos financieros...). Además, es crucial revisar las características del dolor de forma sistematizada, incluyendo las reflejadas en la siguiente tabla (tabla 2).

GRÁFICO 3. VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL Y EQUIPO INTERDISCIPLINAR

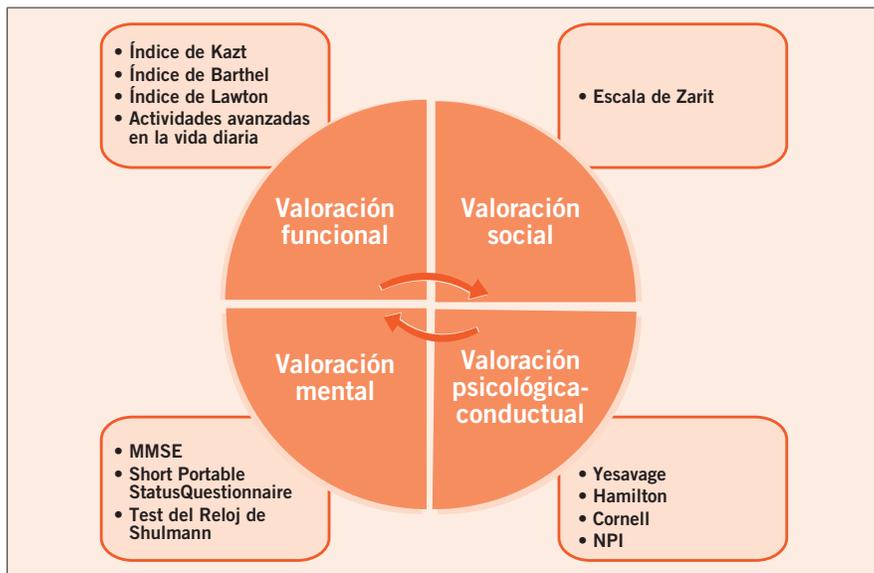


TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR

<ul style="list-style-type: none"> • Localización • Irradiación • Tipo de dolor 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio • Duración • Frecuencia • Intensidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas y signos acompañantes • Factores agravantes • Factores atenuantes • Medicación
--	--	--

Es importante también determinar la interferencia del dolor en la movilidad y en las actividades de la vida diaria (básicas, instrumentales, sociales y de ocio) con el ejercicio, la energía, el apetito, el sueño, el ánimo, la capacidad de concentración, la pérdida de peso, y saber cómo califica el paciente su salud en el momento actual en relación con el dolor (Weiner, 2002).

Igualmente, las creencias y actitudes ante el dolor son importantes, la forma en la que los mayores perciben el dolor es relevante para la valoración. Puede significar pérdida de independencia, enfermedad debilitante o ser interpretado como consecuencia del proceso de envejecimiento. Existe una mayor satisfacción con el tratamiento y mejores resultados cuando hay mayor

acuerdo entre las creencias de los pacientes sobre la naturaleza y el tratamiento del dolor y el tratamiento recibido.

Del mismo modo, es necesario interrogar acerca de las expectativas respecto al dolor, así como las experiencias previas con los tratamientos analgésicos empleados hasta el momento. Cuando se trata de dolor crónico, y por ende, el dolor crónico oncológico, existe posibilidad de que no se logre de manera permanente y definitiva el control total del dolor, pueden existir recurrencias del síntoma, episodios de dolor irruptivo, con un adecuado control basal, o disminución de la intensidad del síntoma, pero sin conseguir eliminarlo totalmente, por lo que será fundamental adecuar las expectativas del paciente a la realidad y posibilidades de control de dicho dolor, y adaptación a dicha situación.

Además, para una correcta y adecuada valoración se debe realizar una exploración física completa y determinar las pruebas complementarias necesarias según sospecha diagnóstica.

ESCALAS DE VALORACIÓN PARA EL DOLOR

El diagnóstico del dolor por supuesto es clínico, pero diferentes escalas pueden apoyarnos en la valoración y medición del mismo.

Dichos instrumentos de valoración nos sirven como:

- Apoyo en la búsqueda de sintomatología.
- Favorecen la actuación precoz, la comparación en el tiempo y la respuesta a la intervención terapéutica.

El método ideal para medir el dolor o cualquier otro síntoma debe ser:

- Sensible.
- Simple.
- Exacto.
- Fiable.
- Válido.
- Reproducible.
- Barato.
- Proporcionar valores que permitan comparaciones entre grupos y dentro del mismo grupo de forma evolutiva.
- Útil en dolor agudo y crónico.
- Útil en valoración inicial y posteriormente repetida de forma periódica.

En líneas generales, existen relativamente pocas escalas bien validadas para evaluar el dolor en el mayor. Las escalas empleadas en los pacientes jóvenes no tienen el mismo grado de validez en el mayor.

Existen múltiples escalas para la medición del dolor; entre ellas, las más empleadas en la población general son las siguientes:

- **Escalas multidimensionales:**
 - *McGill Pain Questionnaire.*
 - *Wisconsin Brief Pain Questionnaire.*

- **Escalas unidimensionales:**

- Escalas de descripción simple (verbales u ordinales).
- Escala visual analógica (EVA).
- Escala de graduación numérica.
- Escala de expresiones faciales.

Escalas multidimensionales

1. *McGill Pain Questionnaire*

Creado por el Dr. Melzack. Incluye una lista de 87 descripciones de las características sensoriales del dolor del paciente y de las emociones respectivas, así como un dibujo del cuerpo para que el paciente indique la ubicación del dolor. Prototipo de escala estandarizada y multidimensional, este cuestionario profundiza en la intensidad del dolor, las características sensoriales (patrón temporal, localización, propiedades térmicas y táctiles) y la esfera afectiva (signos vegetativos, tensión emocional y miedo), junto con la repercusión funcional y necesidad de ayuda en las actividades de la vida diaria. El test ha sido validado en español con una versión que ha demostrado su fiabilidad y validez (Lázaro C, 1994).

2. *Brief Pain Inventory* (o Cuestionario Breve del Dolor)

Se trata de otra escala multidimensional. Se ha validado la versión española para medir la intensidad del dolor de causa neoplásica y su impacto en las actividades de la

vida diaria en pacientes con cáncer en condiciones de práctica clínica habitual (Badia, 2003). Valora ítems de intensidad del dolor en la última semana, interferencia en sueño, apetito, actividades de la vida diaria, ánimo...; valora también la percepción respecto a la medicación, resultado de la misma y efectos secundarios, aspectos que alivian y empeoran el dolor, características del dolor e interpretación del significado del mismo según el paciente.

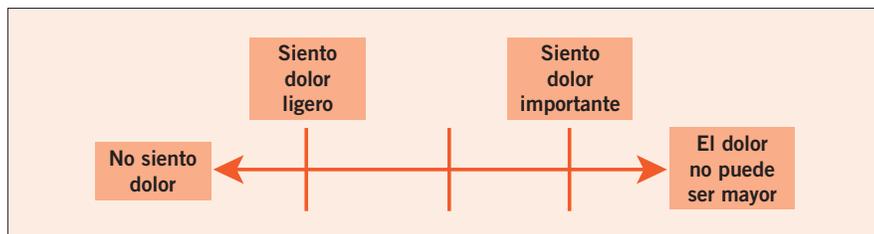
Escalas unidimensionales

1. Escala descriptiva o verbal simple/ Escala de alivio del dolor

La escala descriptiva simple es una escala categorial verbal que clasifica al dolor en cuatro, cinco o más categorías y consiste en palabras o frases que representan diferentes intensidades de dolor (por ejemplo: ausente, leve, moderado e intenso; o dolor leve, moderado, severo, extremo y no puedo sentir más dolor) (figura 1).

En ambos casos el paciente debe responder y ubicarse en categorías preestablecidas. Este es el método que más se acerca a lo cotidiano cuando preguntamos a un paciente si tiene dolor. Son escalas fáciles de usar y de comprender por parte de los pacientes, pero tienen un uso limitado en investigación, debido a su baja sensibilidad, por el escaso rango de respuestas que ofrecen.

FIGURA 1. ESCALA VERBAL SIMPLE



Suelen presentar buena validez y fiabilidad en mayores, son bien aceptadas y entendidas por las personas mayores en términos generales, aunque al requerir que el paciente interprete y exprese su grado de dolor en términos verbales, es difícil su uso en pacientes con deterioro cognitivo y trastornos del lenguaje.

La principal objeción es que, por las limitaciones del lenguaje, los pacientes proporcionan una aproximación muy somera en cuanto al nivel del dolor. Y, como otros métodos, está sometido a factores dependientes de la personalidad y los derivados del entorno (Bruckenthal, 2008).

Muchas veces se confrontan con otras *escalas del alivio* producido por el tratamiento, que categorizan el dolor de acuerdo a la necesidad de analgésicos (tabla 3).

Algunos autores prefieren utilizar la escala de alivio del dolor ante la analgesia como método más eficaz, ya que la magnitud de la respuesta no dependerá del grado de dolor inicial y la distribución de la intensidad del dolor no debe ser idéntica.

2. Escala visual analógica

En esta escala solo los puntos extremos permiten libertad para expresar el dolor sentido. Se solicita del paciente que marque en una

TABLA 3. ESCALA DESCRIPTIVA SIMPLE/ESCALA DE ALIVIO DE DOLOR

Escala descriptiva simple de dolor	Escala de alivio de dolor
0. Sin dolor	0. Sin alivio del dolor
1. Dolor leve	1. Alivio leve
2. Dolor moderado	2. Alivio parcial
3. Dolor severo	3. Alivio completo

línea de 10 cm el punto que representaría el nivel del dolor experimentado en el momento de la valoración (figura 2). La distancia entre el extremo izquierdo de la escala y el punto señalado por el paciente, medida en milímetros, se denomina puntuación del dolor.

La escala es útil para medir la intensidad del dolor, a lo largo del tiempo o durante la administración del tratamiento. Pueden elaborarse gráficas o perfiles de dolor, a partir de los cuales se podrá juzgar la eficacia del tratamiento. Es un método muy empleado por su excelente fiabilidad y validez, por su independencia del idioma y su aplicabilidad en diversos ámbitos culturales. Este método, aunque es relativamente sencillo,

requiere capacidad de pensamiento abstracto y habilidades motoras y perceptivas para marcar el punto de intensidad del dolor, por lo que no es fiable en cuadros confusionales, en personas con bajo nivel intelectual, en mayores con deterioro cognitivo u otras situaciones en las que sean incapaces de comprender el procedimiento.

En cuestión de preferencias, cuando se ha interrogado a población mayor, es la escala menos aceptada, siendo poco recomendable para evaluar cambios en la intensidad del dolor en este tipo de población. En algunos estudios, hasta un 84% de los pacientes en paliativos o mayores no son capaces de responder adecuadamente.

FIGURA 2. ESCALA VISUAL ANALÓGICA



3. Escala de graduación numérica

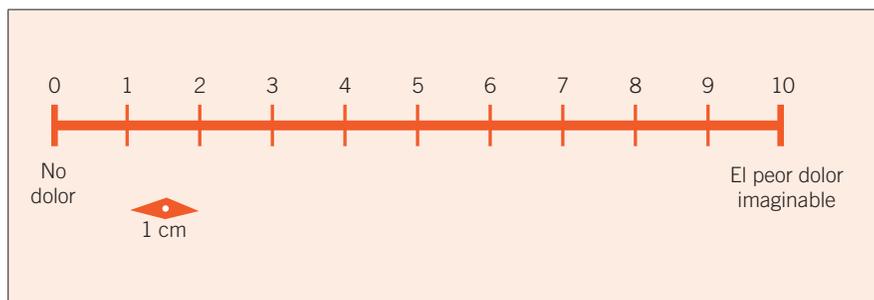
Se solicita al paciente que evalúe su grado de dolor en relación a una escala numérica de 0 a 10. El valor 0

representa uno de los extremos del contínuum del dolor (ausencia de dolor) y el valor 10 representa el otro extremo de intensidad de dolor (el mayor dolor posible). Si bien las

escalas numéricas se pueden presentar en horizontal o vertical, esta última presentación es la preferida por las personas mayores. Las escalas numéricas son instrumentos válidos y fiables para evaluar la intensidad del dolor en los mayores y pueden ser consideradas como primera op-

ción; además, en general, son las preferidas y más utilizadas por los profesionales, pero no debemos olvidar que una buena proporción de personas mayores, con o sin deterioro cognitivo, va a presentar dificultades para responder a este tipo de escalas (figura 3).

FIGURA 3. ESCALA DE GRADUACIÓN NUMÉRICA



4. “Termómetro del dolor”

El denominado “termómetro del dolor” (una adaptación de la escala de descripción verbal) ha demostrado ser la herramienta preferida y más fácil de entender por los mayores, y por consenso, deberíamos emplearla como primera opción, ya que esta herramienta puede usarse con pacientes con cierto grado de deterioro cognitivo o que tienen dificultad para comunicarse verbalmente (Herr, 2007).

Se alinea un termómetro junto a las opciones de palabras que representan

diferentes niveles de intensidad del dolor (sin dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor intenso, dolor muy intenso y el peor dolor imaginable). El termómetro facilita la comprensión y comunicación de la intensidad del dolor, sobre todo por las personas con deterioro cognitivo y dificultad en el pensamiento abstracto.

Se les muestra la escala a los pacientes y se les pide que piensen que a medida que la temperatura se eleva en un termómetro, el dolor también aumenta a la parte superior de la escala (figura 4).

FIGURA 4. TERMÓMETRO DEL DOLOR



5. Escalas faciales

De todas las escalas faciales empleadas en niños para la valoración del dolor, la *Faces Pain Scale*, adaptada para pacientes adultos, parece la más adecuada para su utilización en personas mayores, debido a lo siguiente:

- Las caras representadas no tienen apariencia infantil y procuran evitar elementos distractores rela-

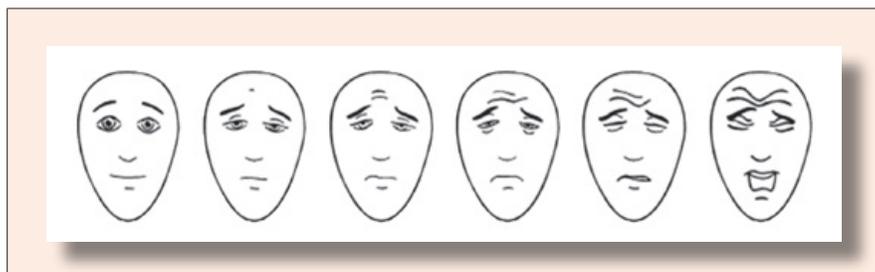
cionados con la edad, el género o la raza.

- Evita asimismo la representación de lágrimas en las expresiones (a diferencia de las escalas empleadas en niños). Este aspecto es recomendable para prevenir el sesgo derivado de las creencias personales con respecto al dolor (no es frecuente el llanto en los mayores a pesar de presentar un dolor intenso).
- Tampoco aparece una cara placentera o sonriente como indicación de ausencia de dolor.

La escala de caras o expresiones faciales de dolor incorpora componentes de cuatro acciones faciales que han mostrado su consistencia para ser empleadas en la evaluación de distintas modalidades de dolor en personas adultas y mayores, como son: entrecejo fruncido, párpados apretados y mejillas levantadas; nariz arrugada, labios apretados y ojos cerrados (figura 5).

A cada cara le corresponde un valor numérico. A la primera cara del ex-

FIGURA 5. ESCALA FACIAL



tremo izquierdo se le asigna el valor 0 y sucesivamente hasta la séptima cara, situada en el extremo derecho, a la que se asigna el valor numérico 6. La *Faces Pain Scale* ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas en población mayor española de bajo nivel cultural.

■ VALORACIÓN DEL DOLOR EN EL MAYOR CON DETERIORO COGNITIVO

Existe clara evidencia de que el dolor en los pacientes con demencia constituye un síntoma infradiagnosticado e infratratado, hasta el punto de que, según algunos estudios, la tercera parte de los mayores demenciados con dolor no tiene tratamiento.

Aunque muchos factores contribuyen a la incorrecta identificación del dolor en el mayor demenciado, sin duda el más problemático es la incapacidad o limitación por parte de los profesionales para identificar el dolor en pacientes con dificultades para comunicarlo o manifestarlo de la forma habitual.

En la valoración del dolor en el paciente oncológico con demencia se deben considerar determinados aspectos: respuestas no verbales (llantos, quejidos, lamentos...), expresiones faciales (ceño fruncido, castañeteo de dientes, labios apretados...), movimientos (movimientos repetitivos, posturas antiálgicas, limitación del movimiento, temblor...),

signos físicos (sudoración, rubor facial, taquicardia, taquipnea...), alteración en las relaciones interpersonales (aislamiento, negativa a los cuidados habituales...), cambios en las rutinas habituales (negativa a la ingesta, alteración del sueño...), cambios en el estado mental (confusión, disminución del nivel de conciencia...), síntomas psicológico-conductuales (inquietud, agitación, tristeza, agresividad, conducta motora aberrante...).

Se han desarrollado escalas específicas, observacionales, sobre todo en la pasada década, basadas en los signos y comportamientos antes referidos, entre las cuales se encuentran (Zwakhalen, 2006):

- PACSLAC: *Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate*.
- PAINAD: *Pain Assessment in Advanced Dementia*.
- DOLOPLUS 2.
- *Abbey Pain Scale Comfort Checklist*.
- DS-DAT: *Discomfort Scale in Dementia of the Alzheimer's Type*.
- CNPI: *Checklist of Nonverbal Pain Indicators*.
- PADE: *Pain assessment for the Dementing Elderly*.
- PPQ: *Proxy Pain Questionnaire*.
- ADD: *Assessment of Discomfort in Dementia*.

- Noppain: *Nursing assistant administered instrument to assess pain in demented individual.*

Las más ampliamente utilizadas son las siguientes:

1. PACSLAC: (*Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate*)

Desarrollado por un equipo canadiense, se trata de una herramienta para valorar los comportamientos más comunes relacionados con dolor en pacientes con demencia. Incluye 60 ítems en cuatro subescalas:

- Expresiones faciales.
- Actividad, movimientos corporales.
- Comportamiento social, personalidad y ánimo.

- Fisiológico, alimentación, sueño y vocalizaciones.

Los ítems son contestados por el cuidador. Cada ítem es valorado en una escala dicotómica como presente o ausente, la puntuación total es la suma, y varía de 0 a 60. El PACSLAC es una herramienta útil clínicamente, sencilla para la valoración y la monitorización de cambios en personas con demencia y diversas presentaciones de comportamientos asociados al dolor (Fuchs-Lacelle, 2004).

2. PAINAD: *Pain Assessment in Advanced Dementia*

La escala PAINAD (tabla 4) fue desarrollada como una herramienta observacional, breve, sencilla, para

TABLA 4. ESCALA PAINAD

Ítem/puntuación	0	1	2
Respiración (independiente de la vocalización)	Normal	Respiración laboriosa esporádica, periodos cortos de hiperventilación	Respiración laboriosa y ruidosa, periodos largos de hiperventilación, respiraciones de Cheyne-Stokes
Vocalización negativa	Ninguna	Gemidos o lamentos esporádicos, habla con desaprobación	Gritos, gemidos o lamentos en tono elevado, llanto
Expresión facial	Sonriente o inexpresiva	Triste, asustada, ceño fruncido	Muecas faciales
Lenguaje corporal	Relajado	Tenso, de sufrimiento, vagabundeo, no deja de moverse	Rígido, puños cerrados, rodillas levantadas, se aparta o aparta al cuidador, lo golpea
Capacidad de alivio	No necesita alivio	Se distrae o se tranquiliza por la voz o el contacto	No es posible aliviarlo, distraerlo o tranquilizarlo

valorar dolor en pacientes con demencia avanzada (Warden, 2003). Incluye cinco ítems: respiración, vocalizaciones negativas, expresión facial, lenguaje corporal y capacidad de alivio. Cada ítem es valorado en una escala de 0 a 2 según la intensidad. Aunque estos son unos indicadores frecuentes de dolor, otros importantes no están incluidos, como cambios en la rutina habitual, en el estado mental y en las relaciones interpersonales.

Mediciones de dolor (0-2: leve; 5-10: grave).

PUNTOS CLAVE

- El dolor es una experiencia desagradable sensorial y emocional. “Es el que el paciente dice que es”.
- El “dolor total” es el más urgente de todos los síntomas.
- El objetivo principal de la valoración es conseguir un plan de abordaje que consiga resultados positivos, incluida la reducción del dolor y la mejora de la calidad de vida.
- Es necesario tener en cuenta que tras una correcta valoración, pactar acuerdos en el objetivo del tratamiento del dolor repercutirá en alcanzar metas realistas y mayor adherencia a los tratamientos pautados.
- La valoración geriátrica integral es fundamental en la valoración del dolor en el mayor oncológico,

haciendo especial hincapié en las características del dolor e interferencia en las actividades de la vida diaria, apetito, sueño, ánimo, capacidad de concentración, y saber cómo califica el paciente su salud en relación con el dolor.

- En líneas generales, existen relativamente pocas escalas bien validadas para evaluar el dolor en el mayor.
- Existen escalas multidimensionales (*McGill Pain Questionnaire*, *Wisconsin Brief Pain Questionnaire*) y unidimensionales (escalas de descripción simple –verbales u ordinales–, escala visual analógica –EVA–, escala de graduación numérica, escala de expresiones faciales).
- El “termómetro del dolor” es el instrumento de valoración más adecuado para el paciente mayor oncológico con dolor crónico.
- Existen escalas específicas observacionales para valorar el dolor en el mayor con demencia, entre ellas las de uso más frecuente son: PACSLAC y PAINAD.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Badia X, Muriel C, Gracia A, Manuel Núñez-Olarte J, Perulero N, Gálvez R, Carulla J, Cleeland CS. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin* 2003; 120:52-9.

- Bruckenthal P. Assessment of pain in the elderly adult. *Clin Geriatr Med* 2008; 24:213-36.
- Deane G, Smith HS. Overview of pain management in older persons. *Clin Geriatr Med* 2008; 24:185-201.
- Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T. Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs* 2004; 5(1):37-49.
- Gagliese L, Jovellanos M, Zimmermann C, Shobbrook C, Warr D, Rodin G. Age-related patterns in adaptation to cancer pain 2009; 10 (6):125-31.
- Herr K, Spratt KF, Garand L, Li L. Evaluation of the Iowa Pain Thermometer and other selected pain intensity scales in younger and older adult cohorts using controlled clinical pain Intensity Scales in Younger and Older Adult Cohorts Using Controlled Clinical Pain. A Preliminary Study. *Pain Med* 2007; 8(7):585-600.
- Lázaro C, et al. The development of a Spanish Questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. *Eur J Psychol Assessment* 1994; 10:141-51.
- McCleane G. Pain perception in the elderly patient. *Clin Geriatr Med* 2008; 24:203-11.
- Ripamonti C, Bandieri E. Pain therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 70:145-59.
- Viloria A, Barahona H, Sánchez-Sobrinho M, Nedkova V, Gil Gregorio P. Perfil de pacientes oncológicos y no oncológicos en una unidad de cuidados paliativos de agudos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2012; 47(Espec Cong):79.
- Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med D* 2003; 4(1):9-15.
- Weiner D, Kerr K. Comprehensive interdisciplinary Assessment and treatment planning: An integrative overview. In: Wiener D, Kerr K, Rudy T, editors. *Persistent pain in older adults: an interdisciplinary guide for treatment*. New York: Springer, 2002; 18-57.
- Zwakhalen S, Hamers J, Abu-Saad H, Berger M. Pain in elderly people with severe dementia: A systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatrics* 2006; 6:3-15.

MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO EN EL MAYOR

DR. LUIS CABEZÓN GUTIÉRREZ

INTRODUCCIÓN

El dolor es un síntoma muy prevalente en los pacientes oncológicos, apareciendo hasta en el 90% de los pacientes con un cáncer terminal. El dolor oncológico es un problema complejo y de gran importancia en la práctica clínica diaria. Requiere un tratamiento multidimensional, con un alto porcentaje de tratamientos inadecuados.

Según los diferentes estudios realizados, la prevalencia de dolor crónico moderado/intenso en los pacientes oncológicos oscila entre el 57 y el 95% (1, 2), y entre el 50 y el 90% en el caso del dolor irruptivo oncológico (1-3), lo que refleja la gran importancia de dicho síntoma. En aproximadamente el 70% de los pacientes, el dolor les impide realizar sus actividades diarias, y en el 42%, el dolor afecta a sus relaciones familiares (1).

El dolor no reconocido o tratado deficientemente en la población geriátrica, y especialmente en los pacientes oncológicos, conlleva la aparición de síntomas invalidantes como la depresión, la ansiedad, el aislamiento, las alteraciones del sueño y

del apetito y la pérdida de la capacidad funcional. Todo ello limita, en ocasiones, la correcta administración del tratamiento antitumoral con el consecuente impacto negativo en la supervivencia del paciente, ocasionando a su vez un mayor consumo de los servicios de salud.

La mayoría de los autores están de acuerdo con el empleo de las distintas guías clínicas existentes para el manejo del dolor oncológico, como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la de la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) o la del National Comprehensive Cancer Network (NCCN). De esta forma el dolor oncológico puede ser aliviado en aproximadamente el 90% de los casos mediante el uso correcto y a menudo combinado de los tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos.

VALORACIÓN DEL DOLOR EN POBLACIÓN MAYOR

Los pacientes mayores presentan con frecuencia alteraciones cognitivas, motoras, visuales y auditivas que deben considerarse a la hora de

evaluar la presencia e intensidad del dolor (4). Por ello se deben adecuar las escalas habituales de medición del dolor (siendo la EVA la más utilizada) a dichas alteraciones, como por ejemplo, con la introducción de iconos y/o gráficas que ayuden al entendimiento de las mismas por parte del paciente (5). Utilizando este tipo de lenguaje/escalas es posible llegar a realizar una correcta evaluación del dolor hasta en un 80% de los casos, como demuestran distintos estudios (5, 6).

Existe una dificultad añadida en la evaluación del dolor en pacientes con demencia, ya que a menudo no son capaces de recordar los síntomas pasados, y por ello evaluar un efecto analgésico concreto puede llegar a ser complicado. Hay que prestar especial atención a la aparición de trastornos del estado de ánimo, empeoramiento de la situación funcional, cambios en el comportamiento, etc., ya que pueden ser el reflejo de una mayor intensidad del dolor (6). En aquellos casos con deterioro cognitivo grave, en los que la capacidad de comunicación verbal es nula, el dolor y otros síntomas son a menudo muy difíciles de identificar, y pueden presentarse como agitación, aumento de la confusión o disminución de la movilidad (7). En estos casos, el médico debe evaluar el dolor a través de la observación directa (alteración en la deambulación, cuidado personal, agresividad, llanto, etc.), o bien a través de la aparición de otros signos/

síntomas, como rigidez, alteraciones del sueño, irritabilidad, etc.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LA POBLACIÓN MAYOR

La población mayor presenta las siguientes características fisiopatológicas que deben considerarse con el objetivo de seleccionar la terapéutica más eficaz y que a su vez minimice los efectos secundarios de los analgésicos:

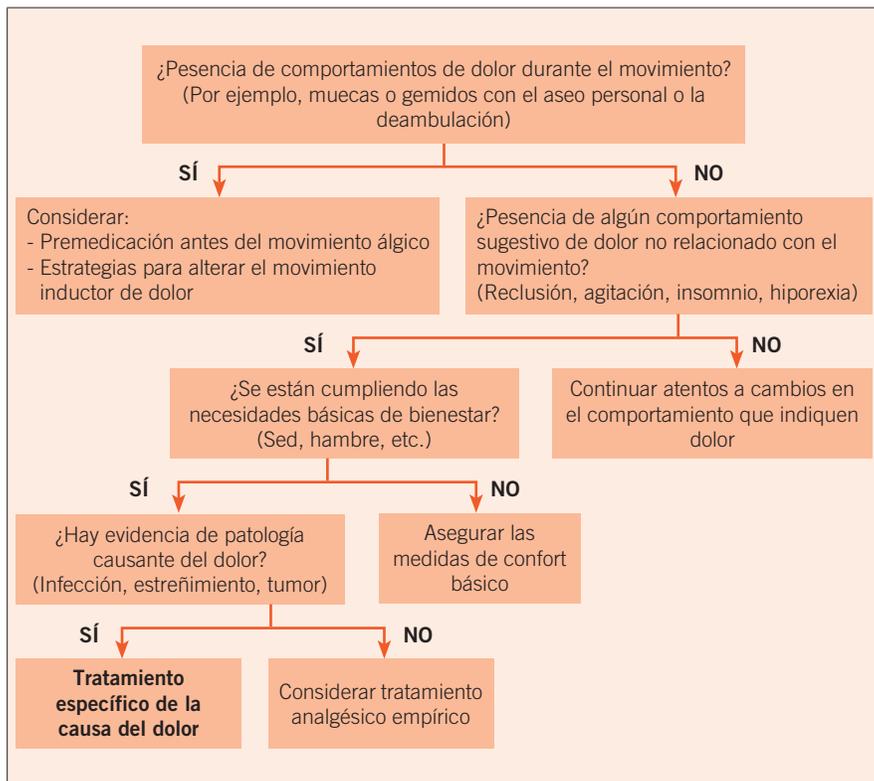
- Alteración de la función renal.
- Alteración de la función hepática.
- Redistribución de la grasa corporal.

Estas características de la población mayor ocasionan una elevación en los niveles séricos de los analgésicos en comparación con la población más joven (8), lo que conlleva a su vez una mayor incidencia de efectos adversos en los mayores. Consecuentemente, la recomendación general es comenzar con dosis más bajas de las habituales.

A esto se suman determinadas características o situaciones propias de los pacientes oncológicos que condicionan la elección de uno u otro analgésico. Las distintas situaciones son las siguientes:

- Derivadas de la enfermedad tumoral:
 - Obstrucción intestinal baja (carcinoma de ovario, colon).
 - Obstrucción intestinal alta (esófago, gástrico).

FIGURA 1. ALGORITMO PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR EN MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO SEVERO



Algoritmo reproducido y modificado del artículo: Weiner D, et al. Persistent Pain in Older Adults: An interdisciplinary guide for treatment, 2002; 34.

- Emesis por afectación tumoral en el sistema nervioso central (SNC) (metastásica o primaria).
- Insuficiencia hepática (metástasis hepáticas u obstrucción de la vía biliar) o renal (generalmente por causa obstructiva).
- Causas iatrogénicas (quimioterapia, agentes biológicos antitumorales y/o radioterapia):
 - Deterioro de la función renal (fundamentalmente cisplatino).
 - Deterioro de la función hepática (taxanos).
 - Hipertensión arterial (bevacizumab, sorafenib, sunitinib).
 - Deterioro de la función cardiaca (trastuzumab, sunitinib).

- Emesis aguda/subaguda (platinos, ciclofosfamida) que impida una correcta ingesta oral de analgésicos.
- Estreñimiento (oxaliplatino/alcaloides de la vinca) que empeore los efectos secundarios intestinales inducidos por opioides.
- Diarrea (gemcitabina, erlotinib) que altere la absorción oral de los analgésicos.
- Mucositis/esofagitis que impida o limite la ingesta de medicamentos por vía oral.
- Interacciones farmacológicas que comprometan los niveles de citostáticos en sangre y con ello aumenten la toxicidad o disminuyan la eficacia de los mismos.

Todo ello ocasiona un plus extra de complejidad en el manejo del dolor de los pacientes mayores en los que de por sí es necesario un ajuste cuidadoso de la medicación analgésica. Destacar que, debido a la alta incidencia de dolor moderado/intenso en los pacientes oncológicos, la necesidad de tratamiento con opioides y combinación de analgésicos es elevada.

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL DOLOR (SISTEMA DE EDMONTON)

Clasifica a los pacientes con dolor en dos subgrupos con pronósticos diferentes:

1. Estadio I: es el subgrupo de mejor pronóstico, en el que se consigue una tasa del control del dolor mayor del 90%. Para ser clasificado en este estadio se deben cumplir todos los factores de buen pronóstico que se detallan a continuación:

- Dolor visceral, óseo o de partes blandas (dolor nociceptivo).
- Ausencia de dolor irruptivo.
- Ausencia de distrés emocional.
- Lenta escalada de opioides.
- No antecedentes de enolismo o adicción a drogas.

2. Estadio II: constituye un subgrupo de mal pronóstico, en el que la tasa de buen control del dolor es de tan solo el 55%. Con que se cumpla un solo criterio, ya se clasifica el paciente en este estadio:

- Dolor neuropático, mixto o de causa desconocida.
- Presencia de dolor irruptivo.
- Presencia de distrés emocional.
- Rápida escalada de opioides.
- Antecedentes de enolismo o adicción a drogas.

El factor más determinante para predecir un inadecuado control del dolor es la existencia de historia previa de alcoholismo y/o adicción a drogas.

PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

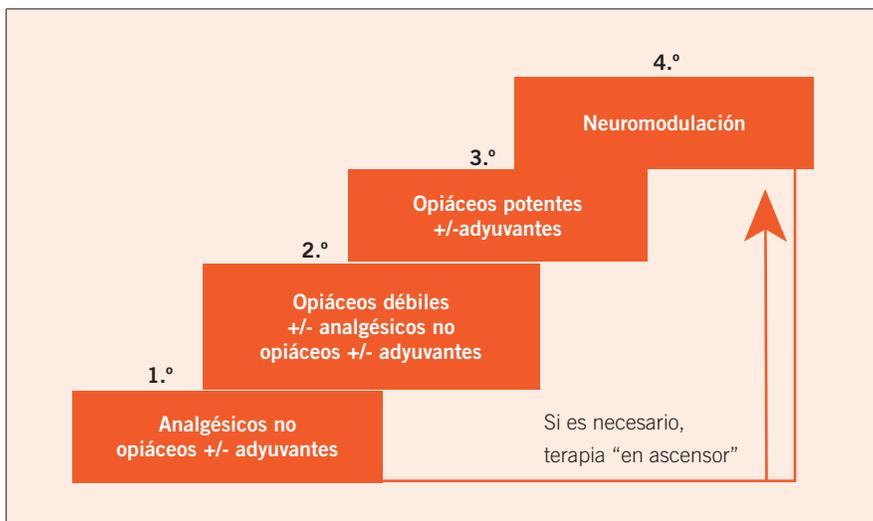
Consta fundamentalmente de cuatro fases:

1. Reducir o eliminar en la medida de lo posible las causas del dolor oncológico (cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, etc.).
2. Aumentar el umbral del dolor neutralizando la angustia, la ansiedad y/o la depresión asociadas.
3. Bloqueo eficaz de los receptores opioides del SNC con agonistas opioides puros, evitando los agonistas parciales.
4. Reconocimiento y tratamiento específico del componente neuropático del dolor oncológico.

ESCALERA (“ASCENSOR”) ANALGÉSICA DE LA OMS

La OMS elaboró en 1986 la famosa escalera analgésica sobre el uso de los fármacos analgésicos (figura 2). Posteriormente se modificó dicha escalera analgésica acuñando el término “ascensor” analgésico (9), ya que no es necesario pasar por los pasos previos para llegar al 3.º o 4.º escalón, sino que, en función de la intensidad y tipo de dolor, se puede comenzar la analgesia por el escalón que corresponda.

FIGURA 2. ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS MODIFICADA



Los diferentes escalones se comentarán en los apartados posteriores, salvo el 4.º escalón, basado en técnicas neuromoduladoras (inyección

intraespinal de opioides, estimulación de cordones posteriores medulares, etc.), que se desarrollará en otro capítulo de esta guía.

MANEJO DEL DOLOR LEVE/MODERADO (EVA \leq 6)

El dolor leve es aquel definido por una intensidad en la escala visual analógica (EVA) < 4 , considerándose moderado aquel con EVA entre 4-6. La base de su tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol y los coadyuvantes, siendo de utilidad los opioides menores en caso de dolor

moderado. En la tabla 1 se resumen los analgésicos no opiáceos más utilizados en la práctica clínica habitual, y las dosis recomendadas en población geriátrica según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Geriátrica. Comentaré algunos de los más utilizados en la población oncológica:

1. Ibuprofeno: a dosis habituales de 600 mg cada 8 h. La ventaja fundamental del fármaco son los escasos

TABLA 1. ANALGÉSICOS DE 1.^{ER} ESCALÓN MÁS UTILIZADOS EN POBLACIÓN MAYOR (11)

Fármaco	Dosis inicial recomendada	Características relevantes en población mayor
Ibuprofeno	200 mg cada 8 h.	Es el menos gastrolesivo tras paracetamol.
Naproxeno	250 mg cada 12 h.	
Celecoxib	100 mg cada 24 h.	
Metamizol	575 mg cada 8 h.	No se ha demostrado mayor riesgo de agranulocitosis en población mayor. Poco nefrotóxico.
Diclofenaco	50 mg cada 12 h o 75 mg retard cada 24 h.	Mayor riesgo cardiovascular en comparación con otros AINE.
Paracetamol	1 g cada 8 h o 500 mg cada 6 h.	Es el analgésico de elección en mayores, si bien no tiene efecto antiinflamatorio. Máximo 3 g al día, ya que su aclaramiento se reduce con la edad.

efectos secundarios que presenta en comparación con otros AINE, principalmente a nivel gastrointestinal y cardiovascular.

2. Metamizol: baja potencia antiinflamatoria, si bien presenta una alta eficacia en el manejo del dolor visceral (típicamente la hepatalgia por afectación metastásica), como antiespasmódico (útil en obstrucción intestinal, ureteral, biliar, etc.) y uno de los mejores antitérmicos. Dentro de los efectos secundarios más temidos (no por su frecuencia sino por su gravedad) es la agranulocitosis. Presenta cierto riesgo de hipotensión arterial (sobre todo la infusión endovenosa), si bien en determinados pacientes puede ser un efecto secundario beneficioso (en hipertensos esenciales o como efecto secundario de los tratamiento antitumorales).

3. Naproxeno: es uno de los AINE más utilizados en el control de la fiebre tumoral (10). Especial eficacia en la cefalea causada por hipertensión intracraneal (HTIC), metástasis cerebrales, glioblastoma, o secundaria a tratamiento con septrones empleados como antieméticos. Moderado riesgo de nefrocardiotoxicidad. En población mayor se suele comenzar a mitad de dosis (250 mg cada 12 h).

4. Inhibidores selectivos de la COX-2: se recomienda en pacientes con importante riesgo de toxicidad gastrointestinal, antece-

dentos de ulcus o tumores primarios esófago-gástricos. Pueden ser una alternativa eficaz a los AINE clásicos. Los más utilizados son el celecoxib y el etoricoxib.

El metaanálisis realizado por Eisenberg (12) en 1994 sobre la eficacia de los AINE en el tratamiento del dolor oncológico (25 estudios que investigaban una o múltiples dosis de 16 AINE distintos en 1.545 pacientes con cáncer), concluye lo siguiente:

- La dosis única de AINE es más eficaz que el placebo.
- La eficacia de una dosis única de AINE es similar a 5-10 mg de morfina intramuscular (IM).
- No hay grandes diferencias de eficacia entre la aspirina y otros AINE.
- Existe una relación dosis-respuesta.
- Existe un techo analgésico.
- Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales.
- Los efectos secundarios se incrementan con la dosis y con la duración del tratamiento.
- La combinación de opioides menores/débiles con los AINE no incrementa la eficacia de los AINE solos.

Para el dolor moderado son de utilidad los *opioides menores* (tramadol y codeína). Sin embargo, en el dolor oncológico se utilizan con menor frecuencia debido al inicio de la analgesia (“escalera de la OMS”)

con dosis bajas de opioides mayores, como consecuencia de la necesidad de escalar dosis de manera precoz. Así se evita un paso previo, ya que los opioides menores poseen techo analgésico (200 mg de tramadol equivalen a 40 mg de MST) y presentan efectos secundarios más llamativos que los opioides mayores a nivel de estreñimiento, en el caso de la codeína, y mareos/náuseas, en el caso del tramadol. Las dosis recomendadas y utilizadas en oncología son:

- **Codeína:** normalmente se utiliza como antitúxico (cáncer de pulmón, linfangitis carcinomatosa, mesotelioma, derrame pleural maligno) y no como analgésico. Dosis máxima de 120 mg al día. La dosis habitual utilizada como antitúxico es de 30 mg cada 6-8 horas.
- **Tramadol:** presenta una equivalencia con la morfina oral de 5:1. Existe la posibilidad de prescripción conjunta con paracetamol, normalmente con dosis de tramadol de 37,5 mg y paracetamol 325 mg, lo que facilita el cumplimiento terapéutico, si bien es eficaz sobre todo en dolor leve y no moderado debido a las bajas dosis de tramadol. Destacar su eficacia en dolor neuropático, debido al efecto que ejerce sobre la inhibición en la recaptación de serotonina y la formulación retard de 100, 150 y 200 mg que permite administrarlo cada 12 h.

Fundamental, al igual que con los opioides mayores, es la premedicación con antieméticos las primeras 48-72 h y el tratamiento crónico con laxantes, ya que el estreñimiento es un efecto secundario en el que no se genera tolerancia.

■ MANEJO DEL DOLOR INTENSO (EVA \geq 7)

El dolor intenso lo padecen con elevada frecuencia los pacientes oncológicos mayores, a diferencia del dolor ocasionado por otras patologías, de ahí la alta necesidad de tratamiento con opioides mayores. A pesar de ello, existe un alto porcentaje de pacientes en los que la prescripción de opioides dista mucho de la prevalencia de dolor intenso, especialmente en la población más envejecida, por el temor a los posibles efectos secundarios. Esta situación la refleja claramente un estudio canadiense realizado en pacientes oncológicos mayores de 65 años, en el que hasta un tercio de los que presentaron dolor intenso no recibieron tratamiento con opioides al menos durante el mes siguiente de seguimiento, es decir, fueron infratratados (13). Parte de ese miedo se origina en la falta de experiencia en el manejo de los opioides, fármacos que, utilizados con rigor y criterio, presentan escasos efectos secundarios graves no controlables con medicación complementaria.

Otra de las barreras para la utilización de opioides en población mayor son

los temores a la adicción y los efectos secundarios (11). Es importante transmitir tranquilidad a los pacientes y resolver sus temores explicándoles que, si bien con los opioides la dependencia física es inevitable, la adicción es infrecuente (menor todavía en pacientes oncológicos con pronóstico vital generalmente limitado), y que los efectos secundarios suelen ser controlados adecuadamente.

Aunque no existen estudios específicos sobre el ajuste de dosis de opioides en la población geriátrica, un enfoque prudente es comenzar con bajas dosis, incrementándola progresivamente en función de las necesidades analgésicas. Una práctica habitual es comenzar con un 30-50% de la dosis inicial recomendada para población no mayor. En la tabla 2 se resumen las dosis iniciales de opioides recomendadas por la Sociedad Americana de Geriatría en el manejo farmacológico del dolor persistente en mayores.

Últimas novedades farmacológicas en el manejo del dolor intenso en los últimos años:

- **Asociación oxicodona/naloxona (Targin®)**: realmente no se trata de un fármaco nuevo, sino de la asociación de un agonista y un antagonista opioide. La dosis de naloxona es la mitad que la de oxicodona, siendo la máxima dosis utilizada en ensayos clínicos la de 40/20 mg cada 12 h. La ventaja que aporta la asociación respecto a la oxicodona

en monoterapia es la reducción en la disfunción intestinal asociada a opioides (estreñimiento), debido al bloqueo que ejerce la naloxona a nivel de los receptores intestinales opioides, evitando el efecto agonista de la oxicodona a dicho nivel. Posteriormente, la naloxona es inactivada a nivel hepático y por ello la proporción eficaz sanguínea del fármaco es ínfima y no ejerce su efecto antagonístico sistémico. Por dicho motivo no está indicada su utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada/severa, ya que la proporción de naloxona activa en sangre aumenta considerablemente reduciendo la eficacia de la oxicodona. Existen datos sobre su eficacia y seguridad en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años en los que se ha visto que el fármaco es igual de eficaz, seguro y con el mismo beneficio en la disfunción intestinal que en los pacientes < 65 años (14). No obstante, el potencial beneficio a nivel intestinal del fármaco es menor en población oncológica, debido a la comorbilidad de los pacientes y las múltiples causas de disfunción intestinal que presentan (tumores digestivos, ginecológicos, deshidratación, inmovilidad, etc.), siendo necesario en la mayoría de ellos tratamiento laxante.

- **Tapentadol liberación prolongada (Palexia® retard)**: se trata de una molécula con un mecanismo de acción dual (MOR-NRI); por

una parte, es agonista puro del receptor opioide μ , y por otra, inhibe la recaptación de noradrenalina. Gracias a este mecanismo, se obtiene la misma eficacia analgésica que con otros opioides potentes con menor bloqueo μ , y por ello, con menos efectos secundarios, no solo a nivel intestinal, sino sistémicos (mareo, prurito, etc.). No es un profármaco y su metabolismo hepático se realiza por glucuronización (bajo riesgo de interacciones farmacológicas), lo que le convierte en un opioide mayor muy atractivo en población mayor polimedicada. Debido a su acción en la inhibición de la recaptación de noradrenalina, es además un fármaco muy útil en el manejo del dolor neuropático (15). En un análisis *post hoc* realizado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de tapentadol a largo plazo específicamente en población mayor (≥ 65 años), se observó que tapentadol se asoció a una mejor tolerabilidad gastrointestinal, con una menor incidencia y una menor intensidad de estreñimiento, náuseas y vómitos (16). En España todavía no está disponible la formulación de liberación inmediata.

SITUACIONES ESPECIALES

- **Insuficiencia renal (IR):** se ha demostrado acumulación de determinados metabolitos potencialmente tóxicos en el caso de muchos opioides, como la morfina (M3G y M6G), oxycodina, hidromorfona y codeína. Por tanto, en pacientes con IR los opioides de elección serían fentanilo y buprenorfina (17). Fentanilo es metabolizado a nivel hepático, esencialmente en metabolitos inactivos. Buprenorfina es metabolizada en la pared del intestino y el hígado a buprenorfina 3 glucurónico (sustancia inactiva) y norbuprenorfina, un analgésico activo pero de menor potencia, eliminándose ambos a nivel biliar. La farmacocinética de la buprenorfina no se modifica en la IR, por ello se considera la primera línea de tratamiento en pacientes con IR. Incluso en pacientes en hemodiálisis, es un fármaco seguro al no existir diferencias en las concentraciones plasmáticas de buprenorfina antes y después de la hemodiálisis (18). En general, tanto con fentanilo como con buprenorfina, se debe comenzar con dosis iniciales bajas y amplios intervalos de dosificación.
- **Insuficiencia hepática (IH):** la mayor parte de los opioides se metabolizan en el hígado por oxidación, con excepción de la morfina, la buprenorfina y el tapentadol, que lo hacen por glucuronización y desalquilación. Teóricamente los opioides más seguros serían el tapentadol (si bien no existen datos en pacientes con IH moderada/severa),

TABLA 2. ANALGÉSICOS OPIOIDES MÁS UTILIZADOS EN POBLACIÓN MAYOR (11)

Fármaco		Dosis inicial recomendada	Características relevantes en población mayor
Morfina	Liberación inmediata (Sevredol®)	5-10 mg cada 4 h.	Metabolitos activos pueden acumularse en población mayor con insuficiencia renal.
	Liberación retardada (MST®)	10 mg cada 12 h.	
Hidromorfona	(Jurnista®)	8 mg cada 24 h.	
Oxicodona	Liberación inmediata (Oxynorm®)	5 mg cada 4-6 h.	Reducción de su aclaramiento en personas con insuficiencia renal.
	Liberación retardada (Oxynorm®)	5-10 mg cada 12 h.	
Fentanilo transdérmico		12-25 mcg/h. en parche cada 72 h.	No suelen alcanzarse niveles séricos estacionarios en población mayor hasta pasados 6-9 días.
Oxicodona/naloxona	(Targin®)	10/5 mg cada 12 h.	Reducción de su aclaramiento en personas con insuficiencia renal y de su eficacia en pacientes con insuficiencia hepática moderada/severa.
Tapentadol	Liberación inmediata (Palexia®)	No disponible en la actualidad en España. 50 mg cada 4-6 h.	50 mg de tapentadol equivalen a 20 mg de sulfato de morfina y a 10 mg de oxicodona.
	Liberación retardada (Palexia® retard)	25-50 mg cada 12 h.	

la buprenorfina y el fentanilo. La relativa seguridad del fentanilo en pacientes con fallo hepático o cirrosis está sustentada por el estudio de Haberer y colaboradores (19), en el que se demuestra la

escasa alteración en la farmacocinética del fentanilo. Podría ser debido al gran volumen de distribución del fármaco, encontrándose solo una pequeña fracción del mismo en el compartimento

central para su captación hepática. Al igual que en la IR, se recomienda comenzar con dosis bajas y ampliar los intervalos de dosificación.

- **Delirio:** el delirio es una complicación frecuente en los mayores (20). Aunque los opioides se citan a menudo como los culpables de la aparición del delirio en los mayores, los estudios minuciosamente realizados han demostrado que el control eficaz del dolor disminuye la incidencia de delirio en los pacientes con función cognitiva intacta (21). Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que el dolor no controlado es en sí mismo un factor de riesgo para el desarrollo de delirio. Sin embargo, el delirio es un síntoma muy frecuente en pacientes oncológicos mayores por múltiples motivos (polifarmacia, comorbilidad, enfermedad tumoral diseminada, deshidratación, ingresos prolongados, etc.), pudiendo ser los opioides los desencadenantes/precipitantes del cuadro de agitación. Por ello se recomienda comenzar con dosis bajas y realizar ajustes progresivos y no bruscos en la medicación. En cuanto al manejo del síndrome confusional, son de gran utilidad los antipsicóticos a dosis bajas, especialmente la risperidona, por su menor tasa de efectos extrapiramidales.
- **Otros efectos secundarios:** todos los pacientes presentan riesgo de

padecer los efectos secundarios comunes de los opioides (náuseas, estreñimiento, prurito, sedación, nubosidad mental), siendo la impactación fecal y la retención urinaria los más comunes en población mayor. Por ello hay que prestar especial atención a la regularidad de las deposiciones y a la diuresis, especialmente en pacientes incapaces de hablar y comunicarse (deterioro cognitivo intenso), siendo la retención urinaria una de las causas evitables más frecuentes de agitación en el mayor.

RECOMENDACIONES EN EL MANEJO CON OPIOIDES MAYORES EN POBLACIÓN ONCOLÓGICA MAYOR

- Elegir el fármaco de mayor eficacia demostrada, toxicidad conocida, con menores interacciones medicamentosas y mayor experiencia de uso.
- Disminuir la dosis inicial, prolongar el intervalo interdosis y ajustar la dosis lentamente debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que acontecen en el mayor.
- Es preferible la elección de formas farmacéuticas de liberación prolongada por vía oral o transdérmica.

MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático en los pacientes oncológicos (DNO) es muy frecuente, estimándose de forma global una prevalencia de hasta dos tercios del total de los pacientes oncológicos con dolor. Una de las principales causas del mismo es la iatrogenia ocasionada por los tratamientos antineoplásicos, sobre todo por el daño directo ocasionado sobre las fibras nerviosas (fundamentalmente el oxaliplatino, los taxanos, los alcaloides de la vinca, la lenalidomida, el bortezomid y la radioterapia). Sin embargo, la principal causa de DNO es el propio tumor, fundamentalmente por infiltración de las fibras nerviosas/médula espinal, siendo especialmente frecuente en neoplasias con afectación metastásica ósea (próstata, mama, riñón, pulmón, mieloma, etc.).

La escalera analgésica de la OMS en el manejo del dolor oncológico ha sido validada en múltiples estudios, siendo esta escalera especialmente eficaz en el manejo del dolor nociceptivo (somático y visceral), si bien no es de gran utilidad para el manejo del dolor neuropático o mixto.

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA AMERICANA NCCN SOBRE EL MANEJO DEL DNO (22)

- Los antidepresivos (AD) y anti-convulsivante (AC) deben consi-

derarse la primera línea de tratamiento analgésico adyuvante.

- Dichos fármacos son de utilidad en aquellos pacientes cuyo dolor está solo parcialmente controlado con opioides.
- La utilización de AD y AC en DNO se basa en guías y en la experiencia del tratamiento del dolor no oncológico.
- La respuesta al tratamiento puede variar en función del tipo/causa del DNO y las características individuales del paciente.
- La selección del fármaco deberá realizarse en función de otros síntomas/comorbilidad (por ejemplo, aprovechando el efecto sedante de determinados fármacos en caso de insomnio concomitante).
- Debe educarse al paciente en cuanto a la dinámica acierto/error de dicha medicación y la latencia en su efecto, con el objetivo de evitar el desánimo y el abandono terapéutico.
- El incremento en las dosis de AC/AD deberá realizarse progresivamente hasta alcanzar el efecto analgésico deseado, aparecer efectos adversos inmanejables o bien alcanzarse la dosis máxima del fármaco.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL MANEJO DEL DNO EN MAYORES (23)

- Propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas especiales.

- Polimedicación con riesgo de interacciones farmacológicas.
- Comorbilidad.
- Deterioro cognitivo que dificulta la valoración del dolor y la eficacia de los tratamientos.
- Factores sociales como el acceso a la medicación, garantizar el cumplimiento terapéutico, etc.
- Iniciar el tratamiento con bajas dosis y escalar lentamente en función del efecto analgésico.

MANEJO DEL DNO

En la tabla 3 se resumen los fármacos más utilizados como adyuvantes en el tratamiento del DNO y las dosis recomendadas en mayores. En pacientes

oncológicos, los fármacos más utilizados son la pregabalina, la gabapentina, la duloxetina y la venlafaxina, ya que los antidepresivos tricíclicos presentan importantes interacciones farmacológicas, trastornos extrapiramidales, xerostomía (sumada a la de los opioides), estreñimiento y sedación.

Entre los opioides menores y mayores con mayor evidencia científica en dolor neuropático, destacan la metadona (se reserva para una tercera línea, debido a su complejo manejo y equivalencia con otros opioides por la elevada lipofilia y volumen de distribución del fármaco), la oxycodona (se postula que debido a su efecto sobre el receptor opioide kappa), el tapentadol (por la inhibición en la recaptación de noradrenalina) y el tramadol

TABLA 3. FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS PARA DOLOR NEUROPÁTICO EN POBLACIÓN MAYOR (11)

Fármaco	Dosis inicial recomendada	Características relevantes en población mayor
Duloxetina	20 mg cada 24 h.	
Venlafaxina	25 mg cada 12 h o 37,5 mg (retardada) cada 24 h.	
Amitriptilina Nortriptilina	10 mg al acostarse.	Monitorizar la sedación, hipotensión, efectos cardiacos y anticolinérgicos. La nortriptilina se prefiere en mayores por menor riesgo de acumulación.
Gabapentina Pregabalina	100 mg al acostarse. 50 mg al acostarse.	Monitorizar la sedación y ataxia. Reducción en el aclaramiento del fármaco en pacientes mayores con insuficiencia renal.
Lamotrigina	25 mg al acostarse.	Monitorizar sedación, ataxia y rash.

(por la inhibición en la recaptación de serotonina).

En aquellos casos con afectación nerviosa localizada (radiculopatías selectivas y plexopatías) son especialmente eficaces las técnicas del 4.º escalón de la OMS (bloqueo nervioso selectivo) realizadas en las unidades de dolor, evitando altas dosis de fármacos sistémicos analgésicos y sus respectivos efectos secundarios. Como alternativa o como paso previo al bloqueo nervioso, es de utilidad el tratamiento tópico con apósitos de lidocaína transdérmicos al 5%, principalmente en pacientes con afectación tumoral ósea con infiltración local y selectiva de una/varias raíces nerviosas con 1-2 dermatomas afectos.

OTROS COADYUVANTES ESPECÍFICOS EN DOLOR ONCOLÓGICO

Los fármacos coadyuvantes son aquellos que no tienen efecto analgésico intrínseco, pero que mejoran la acción de los propiamente indicados para el dolor, o bien minimizan o evitan sus efectos secundarios, mientras que los coanalgésicos son fármacos que no tienen como principal indicación clínica la analgesia, pero que en determinadas situaciones sí actúan contra el dolor.

La lista de fármacos incluidos en ambas categorías es muy amplia y, de forma general, se entremezclan

los dos conceptos. Destacan los siguientes:

- Corticoesteroides: principalmente la dexametasona.
- Antidepresivos: los más utilizados son venlafaxina y duloxetine, por su eficacia en dolor neuropático, y la mirtazapina y la trazodona, por su eficacia como estimulantes del apetito y como sedantes en caso de insomnio.
- Anticonvulsivantes: fundamentalmente gabapentina y pregabalina.
- Neurolépticos.
- Ansiolíticos: necesarios para controlar el componente de ansiedad asociado al diagnóstico/pronóstico de cáncer. Los más utilizados son el bromazepam y el lorazepam.
- Psicoestimulantes: principalmente el metilfedinato, utilizado para combatir la astenia tumoral y la somnolencia ocasionada por los opioides, con resultados controvertidos en diferentes ensayos clínicos, por lo que en la práctica clínica habitual su uso es marginal.
- Bifosfonatos (zolendronato es el más utilizado) y denosumab (bloquea la acción del ligando de RANK a nivel óseo).
- Relajantes musculares.
- Anestésicos locales.
- Antagonistas del receptor NMDA.
- Radiofármacos.

- Otros: antihistamínicos, clonidina, capsaicina, calcitonina, etc.

Destacar el papel primordial analgésico de los tratamientos antineoplásicos (quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia, radioterapia, terapia dirigida, etc.), debido a la acción directa sobre la noxa principal del dolor, siendo frecuente la mejoría del mismo (en paralelo a la eficacia antitumoral), y que conlleva generalmente la reducción/suspensión de los analgésicos de base.

En oncología, los fármacos coadyuvantes más utilizados son:

- **Bifosfonatos** (zolendronato) y denosumab: ambos previenen los eventos óseos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, necesidad de radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos, y por consiguiente, evitan el dolor que ocasionan dichas complicaciones. Además, distintos estudios postulan cierto efecto antitumoral de ambos fármacos. Como efecto secundario relativamente frecuente (1-2%) se encuentra la osteonecrosis de mandíbula, siendo posible su prevención mediante la valoración previa por cirugía maxilofacial.
- **Corticoides**: el más utilizado en oncología es la dexametasona, tanto por su potencia (4 mg de dexametasona equivalen a 21 de metilprednisolona) como por su

ausencia de efecto mineralocorticoide (evitando así la retención hídrica). Se utiliza fundamentalmente como analgésico coadyuvante en las siguientes situaciones: dolor óseo por afectación metastásica (24) y en el dolor cólico visceral por obstrucción intestinal (25) (cáncer de colon, ovario y gástrico principalmente). Las dosis habituales utilizadas son 4 mg cada 8 h y posterior pauta descendente. En pacientes diabéticos mal controlados podría sustituirse por deflazacort.

- **Benzodiazepinas**: utilizadas tanto por su efecto como relajante muscular (en determinados tipos de dolor) como por su efecto ansiolítico. También son útiles en el tratamiento de la emesis anticipatoria (la que se presenta previa a la administración de la quimioterapia), si bien es rara en población mayor.
- **Radioisótopos**: son agentes radioactivos que se localizan específicamente en las zonas óseas reactivas (en este caso, las zonas afectadas por el tumor), liberando radiación de forma focal (emisión beta y gamma) con el consiguiente efecto antitumoral dirigido. Existen múltiples radiofármacos, siendo los más utilizados con este fin el estroncio-89 y el samario-153, con datos prometedores no solo analgésicos sino antitumorales en el caso del radium-223. Indicados en caso de metástasis osteoblásticas múltiples sintomáticas en las que el uso

de otros tratamientos no alivian el dolor o bien son muy tóxicos (por ejemplo, amplios campos de irradiación externa) (26).

- **Radioterapia antiálgica:** como se ha comentado anteriormente, el efecto antitumoral directo ejerce, efecto analgésico directo al reducir la masa tumoral y la infiltración de tejidos adyacentes. En este contexto, la radioterapia selectiva sobre regiones dolorosas no controladas con medicación ejerce un efecto analgésico sustancial. No puede utilizarse indefinidamente debido al umbral de tolerancia específico de cada tejido, para evitar efectos secundarios graves y permanentes.

Los principios generales del uso de los fármacos coadyuvantes en el manejo del dolor son los siguientes:

- Los fármacos coadyuvantes en analgesia pueden utilizarse desde el primer escalón de la OMS y acompañar el ascenso por la escalera independientemente de cuáles sean los analgésicos que se usan como tratamiento principal del dolor.
- Se debe informar siempre al paciente de los efectos adversos del fármaco que se va a usar.
- Se debe elegir el fármaco en función del efecto terapéutico buscado y de los posibles efectos adversos que deban evitarse o, por el contrario, aprovecharse.

- Hay que iniciar el tratamiento a dosis bajas e ir subiendo de forma progresiva (la dosis necesaria es muy variable entre distintos individuos).
- No se debe considerar un fallo terapéutico hasta haber alcanzado niveles eficaces, pues muchos de estos fármacos necesitan semanas antes de mostrar efecto analgésico.
- Considerar ineficaz uno de ellos no los invalida a todos; pueden probarse asociaciones de varios fármacos de distintos tipos.

Para finalizar y como resumen, estas serían las reglas generales de la analgesia en el manejo del dolor oncológico en el mayor:

1. Usar fármacos con eficacia demostrada.
2. Indicar fármacos de acuerdo con la fisiopatología e intensidad del dolor.
3. Considerar las características especiales de la población mayor (función renal, hepática, polimedición, deterioro cognitivo, etc.) y seleccionar el fármaco con mejor perfil riesgo/beneficio.
4. Identificar los factores pronósticos adversos asociados al dolor oncológico.
5. Utilizar preferiblemente la monoterapia, si bien, en ocasiones es imprescindible la combinación de

fármacos con distinto mecanismo de acción.

6. Cada fármaco se empleará a dosis e intervalos adecuados.
7. La utilización a demanda de los analgésicos de acción rápida es eficaz para el manejo del dolor irruptivo, pero para el tratamiento del dolor crónico se deben administrar los analgésicos en pauta fija.
8. En los pacientes ambulantes, la vía de administración de elección es la oral o la transdérmica para el manejo del dolor crónico y para el dolor oncológico irruptivo, el fentanilo de absorción sublingual/transmucoso o nasal (ver siguiente capítulo).

BIBLIOGRAFÍA

1. Breivik H, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009 Aug; 20(8):1.420-33.
2. Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: A systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines Project. *Palliative Medicine* 2011 Jul; 25(5):516-24.
3. 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. *European Journal of Pain* 2011; 15:756-63.
4. Hadjistavropoulos T, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 2007; 23:S1.
5. Morrison LJ, Morrison RS. Palliative care and pain management. *Med Clin North Am* 2006; 90:983.
6. Ferrell BA, Ferrell BR, Rivera L. Pain in cognitively impaired nursing home patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:591.
7. Pautex S, Michon A, Guedira M, et al. Pain in severe dementia: self-assessment or observational scales? *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1.040.
8. Goldstein NE, Morrison RS. Treatment of pain in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54:157.
9. Torres LM, Calderón E, Pernía A, et al. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9:289-290.
10. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med* 1984 Apr; 76(4):597-603.
11. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1.331.
12. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12(12):2.756-65.
13. Barbera L, Seow H, Husain A, et al. Opioid prescription after pain assessment: a population-based cohort of elderly patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1.095.
14. Lux et al. IAGG 2009. PB7 475.
15. Steigerwald I, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012 Jun; 28(6):911-36.

16. Biondi DM, Xiang J, Lange R, Etropolski M, Vorsarger G, Moskovitz B. Tolerability of tapentadol extended release versus oxycodone controlled release in elderly patients with chronic low back pain or osteoarthritis pain in a year safety study. Poster presented at the 29th annual scientific meeting of the American Pain Society (APS). Baltimore, Maryland, 2010 May; 6-8.
17. King S, et al. 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 Jul; 25(5):525-52.
18. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med.* 2006; 20(suppl. 1):s17-23.
19. Haberer JP, et al. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982; 54:1.267-70.
20. Francis J. Delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:829.
21. Morrison RS, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:76.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Adult cancer pain. Version 1. 2013.
23. Argoff CE. Comprehensive management of neuropathic pain in older adults: an introduction. *J Pain Symptom Manage* 2009 Aug; 38(2 suppl.):S1-3.
24. Mercadante SL, et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2007; 24:13-9.
25. Wooldridge JE, et al. Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15:225-34.
26. Hillegonds, D, Franklin S, Shelton D, et al. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. *Journal of the national medical association* 2007 July; 99(7):785-94.

MANEJO DEL DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO EN EL MAYOR

DR. JAVIER GÓMEZ PAVÓN
DR. JUAN PÉREZ CAJARAVILLE

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y TIPOS DEL DOLOR IRRUPTIVO

El dolor irruptivo constituye un fenómeno heterogéneo y frecuente entre los pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada y/o terminal, que condiciona falta de control del dolor y por ende de su calidad de vida (1). La definición de dolor irruptivo es relativamente reciente, y todavía hoy existe una falta de consenso a nivel internacional, lo que dificulta su correcto manejo. Actualmente, la definición más aceptada es la publicada por Davies (2) en 2009 como parte del grupo de trabajo de Cuidados Paliativos de Gran Bretaña e Irlanda, y que es continuación de la conferencia consenso del grupo de expertos encabezados por Mercadante (3) de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos en el 2002. Se considera dolor irruptivo “la exacerbación transitoria del dolor que aparece en un paciente con cáncer, ya sea de forma espontánea o bien relacionada con un desencadenante concreto, predecible o

impredecible, a pesar de existir un dolor basal estable y adecuadamente controlado”.

Por definición, el dolor irruptivo es exclusivamente referido al paciente oncológico.

Atendiendo a esta definición, se distinguen dos tipos de dolor irruptivo:

- Dolor irruptivo sin factor precipitante: es el dolor episódico o dolor irruptivo idiopático (4). Este dolor es el considerado en la literatura anglosajona como “*breakthrough pain*” (traducido anteriormente por el término equívoco y ya en total desuso de “crisis de dolor”).
- Dolor irruptivo con factor precipitante: es el dolor incidental, es decir, aquel dolor irruptivo en donde se identifica un factor que lo precipita. Para algunos autores (5) es el tipo de dolor irruptivo más frecuente (del 30 al 90% de los casos). Según las causas que lo originan, a su vez este dolor incidental puede ser predecible (deambulación programada, cura de úlcera, movilización en el aseo, deglución, micción), o bien im-

predicable como consecuencia de una acción involuntaria (acceso de tos, espasmo urinario o del aparato digestivo).

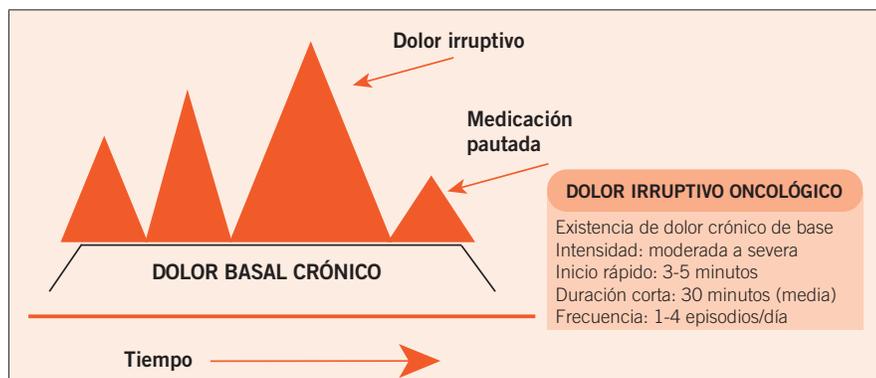
El dolor fin de dosis, que en las primeras definiciones era considerado como un tipo de dolor episódico, hoy en día está totalmente fuera del dolor irruptivo. Es considerado como aquel dolor que aparece anticipándose al momento de administrar la dosis de opioide correspondiente y expresa siempre una infradosificación o falta de ajuste de la dosis o del intervalo del opioide. El término exacerbación del dolor, como el de crisis de dolor, son términos que solo hacen referencia a la presencia de dolor agudo e intermitente, y ambos pueden o bien referirse al dolor de base no controlado, o bien al dolor irruptivo propiamente dicho. Será uno u otro atendiendo a sus características.

Las características guía del dolor irruptivo oncológico son (figura 1):

- Aparece específicamente sobre un dolor oncológico de base controlado generalmente con opioides en sus diferentes dosificaciones (12/24/72 horas).
- Inicio rápido: promedio de 3 a 5 minutos, siendo la mayoría de los casos paroxístico.
- Intenso: una intensidad de moderada a grave, que normalmente es > 7 en la escala visual analógica (EVA).
- Corta duración: una media de 30 minutos, aunque en aquellos de causa neuropática o visceral la duración es menor.
- Frecuencia: aunque variable, suele ser de una media de uno a cuatro episodios al día.

La prevalencia real del dolor irruptivo oncológico actualmente no está nada clara, y más aún en el mayor,

FIGURA 1. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO



en donde carecemos de estudios específicos. Tradicionalmente se situaba en un amplísimo abanico que abarcaba desde el 19 al 93% de pacientes con cáncer (4). Los estudios que muestran estas cifras presentan importantes sesgos. Uno es el que han sido desarrollados por equipos específicos de dolor dentro del ámbito hospitalario que tratan los casos más complejos, por lo que no se sabe realmente los casos atendidos en Atención Primaria o en centros residenciales. Otro segundo sesgo, el más importante, es el que hace referencia a diferentes tipos de dolor irruptivo. Algunas series solo contemplan el dolor incidental, otras incluyen el dolor fin de dosis como dolor irruptivo. El primer trabajo prospectivo que analiza de forma específica este tipo de dolor es el publicado por Portenoy y Hagen en 1990 (7). Ellos definen el dolor basal controlado como aquel expresado por el paciente como leve o moderado en una escala categórica de cinco niveles: no-dolor, leve, moderado, severo e insoportable. Sus resultados nos informan de que el 63% de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión (dolor basal controlado) presentaron algún episodio de dolor irruptivo (al que se refieren como *breakthrough pain*). En cuanto a los desencadenantes, el 55% de los episodios se relacionaron con un agente precipitante y en el 12% el precipitante fue considerado como final de dosis exclusivamente. Como se observa, estos datos mez-

clan conceptos al considerar como dolor irruptivo el dolor final de dosis y al no considerar el dolor episódico.

Disponemos de dos estudios recientes con menos sesgos en cuanto a mejor enfoque de la tipología del dolor irruptivo (incluyen dolor episódico e incidental), que arrojan una prevalencia de dolor irruptivo en pacientes oncológicos del 41 al 44%, sin duda alguna prevalencia más acotada, pero alta. Así, en los datos preliminares de un estudio reciente publicado en 2013 por Mercadante (8), prospectivo de 265 pacientes con dolor oncológico, el dolor irruptivo mostró una prevalencia del 44%, que disminuye de forma significativa con un adecuado tratamiento opioide. Iguales datos muestra un estudio observacional de corte transversal de 1.000 enfermos de cáncer procedentes de 13 países (9), que fueron interrogados sobre las características del dolor y el tratamiento siguiendo un algoritmo diagnóstico. El 44% de los pacientes presentaba dolor incidental, el 41,5% episódico y el 14,5% mixto. Un dato importante y que coincide con el resto de estudios es que la duración y características del dolor mostraban una gran heterogeneidad.

Estos datos invitan a reflexionar sobre la falta de un claro conocimiento sobre el dolor irruptivo debido a la gran heterogeneidad en sus características y, por lo tanto, con una necesidad de profundizar en el conocimiento de este fenómeno y de desarrollar estudios que a la vez

sirvan de base de partida indispensable para la administración de un tratamiento adecuado. Estas consideraciones de falta de datos y de heterogeneidad son aún mayores en la población mayor, población, por otro lado, principal usuaria de unidades oncológicas, sobre todo paliativas, con unas características propias que dificultan aún más su correcto diagnóstico y tratamiento (10): dificultad de comunicación, alteraciones cognitivas y afectivas, presentación atípica de los síntomas, mayor riesgo de efectos secundarios de fármacos opioides, con una mayor comorbilidad acompañante a la enfermedad oncológica y que también les produce dolor sobre todo incidental de causa predecible (el dolor artrósico al inicio de las actividades básicas de la vida diaria) o impredecible (estreñimiento por muy diversas causas).

EVALUACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO

Un factor determinante para actuar de manera eficaz contra el dolor irruptivo es su correcta evaluación. Una vez definido qué es el dolor irruptivo y los tipos del mismo, hay que destacar que cada paciente sufre el dolor irruptivo “a su manera”, con unas características y causas distintas. Por este motivo, el realizar una exhaustiva evaluación del dolor irruptivo permitirá un tratamiento

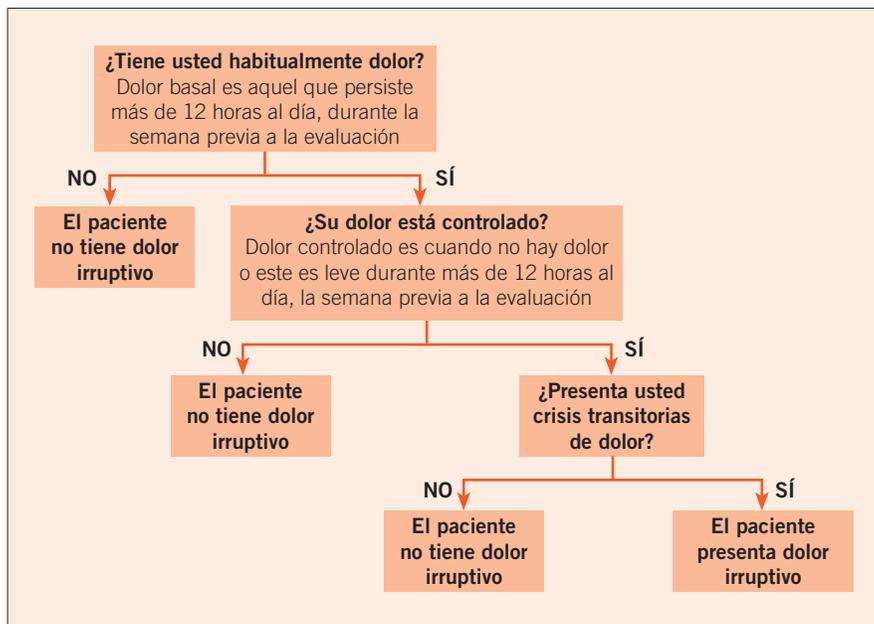
individualizado a las necesidades y tipología de dicho paciente.

Las fases de la evaluación del dolor irruptivo son dos:

- Primero, la certificación del dolor irruptivo: recomendando por su sencillez el algoritmo de Davies (2) (figura 2).
- Segundo, la valoración (características y repercusión) del dolor irruptivo en el paciente mayor a través de la evaluación geriátrica integral.

El algoritmo de Davies, en cuatro sencillas preguntas, certifica la presencia de dolor irruptivo, pero esta certificación es necesaria acompañarla de una exhaustiva valoración del dolor, en cuanto a sus características (para poder establecer el tipo de dolor irruptivo) y, sobre todo, en cuanto a sus repercusiones. No existe ninguna escala o evaluación propia para el dolor irruptivo, debiendo ser utilizadas las propias del dolor oncológico de base ya expuestas anteriormente y en donde la valoración geriátrica integral aporta sus beneficios, sobre todo, en la evaluación de las repercusiones tanto en la esfera funcional como psicoafectiva y social. Por su importancia cabe recordar siempre los cinco pasos a seguir en toda evaluación del dolor en el mayor (11-13), que, adaptados al dolor irruptivo, serían los siguientes:

FIGURA 2. ALGORITMO DE DAVIES



1. **Concienciación:** siempre pensar en que el mayor oncológico puede presentar dolor irruptivo.

2. **Detección:** siempre preguntar por el dolor irruptivo a todos los pacientes mayores con cáncer.

3. **Valoración:** preguntar y evaluar las siguientes dimensiones del dolor irruptivo:

- **Dimensión sensorial:** se recogerá información sobre el número de episodios, características del dolor (tiempo de inicio, duración, e intensidad), localización e irradiación, factores de exacerbación y de alivio.

- **Dimensión cognitiva-afectiva:** valoración del estado cognitivo (test de Pfeifer) y del estado afectivo (test de Yesavage reducido de 5 puntos).

- **Impacto:** funcional (índice de Barthel), social y global en la calidad de vida.

4. **Buscar la causa del dolor** (etiología y fisiopatología del dolor irruptivo).

5. **Reevaluación** continua tras el tratamiento adecuado.

En pacientes con graves problemas de comunicación, la evaluación del dolor irruptivo oncológico será igualmente siguiendo las pautas de

evaluación generales del dolor en el mayor con demencia avanzada (12):

- Debe de ser valorada la posibilidad de dolor irruptivo ante la aparición de trastornos de conducta o de comportamiento (equivalentes conductuales del dolor en la demencia, como son gritos, suspiros repetidos, agresividad o agitación, vocalizaciones reiteradas, movimientos repetitivos) o ante la agravación brusca del dolor habitual sin otra causa aparente.
- La evaluación de la intensidad del dolor irruptivo se realizará a través de las escalas de expresión facial con información recogida directamente de sus cuidadores y/o familiares.

■ TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

El dolor irruptivo genera una insatisfacción global del paciente que se asocia a un importante impacto personal, social y familiar:

- Afecta a las actividades de la vida diaria, al sueño, a las relaciones sociales, con un aumento de depresión y de ansiedad (14).
- Disminuye la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares (15).
- Predice un peor pronóstico de la enfermedad neoplásica, con menor satisfacción del paciente con la terapia (15, 16).

- Aumenta los costes del tratamiento, porque se incrementa el número de consultas a urgencias y de hospitalizaciones (16).

Las etapas del control del dolor irruptivo pasan por control del tratamiento crónico de base, valorando si el tratamiento opioide (tabla 1) que recibe el paciente se adapta a las guías clínicas habituales (12, 13, 17, 18), junto al control del tratamiento específico del dolor irruptivo (18-20).

En todas las series existe un reconocimiento a la necesidad de un tratamiento de la causa del dolor irruptivo en los casos que sea posible (por ejemplo, radioterapia en las lesiones óseas bien localizadas y que no son universales, o pamidronato, zolendronato en las lesiones óseas líticas del mieloma múltiple y cáncer de mama). En todos estos casos y además en aquellos en los que no se puede tratar la causa, será precisa una estrategia específica para las crisis de dolor irruptivo.

Las consideraciones generales para un correcto tratamiento de las crisis del dolor irruptivo son (18-21):

- El dolor irruptivo es un síntoma que puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad oncológica y debe ser tratado y controlado tan pronto como aparezca.
- Es importante identificar y actuar sobre el agente específico que pro-

TABLA 1. OPIOIDES DISPONIBLES EN ESPAÑA Y RECOMENDADOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO EN EL MAYOR (TOMADO DE CITAS 24 Y 25)

Opioides de acción rápida [Short-acting opioids (SAOs)]	Inicio de analgesia	$t_{\text{máx}}$	Duración efecto
Morfina de liberación rápida Cápsulas/comprimidos/solución oral	30-45 minutos	1,5 h	4 h
Oxicodona de liberación rápida Cápsulas/comprimidos/solución oral	30-45 minutos	1,4 +/- 0,7 h	4 h
Opioides de acción rápida [Fast-acting opioids (FAOs)]	Inicio de analgesia	$t_{\text{máx}}$	Duración efecto
Aplicador transmucoso oral	15 minutos	20-40 minutos	2,5-5 h
Comprimido intramucoso/bucal	10-15 minutos	46,8 minutos	4 h
Spray intranasal	3-5 minutos	14-21 minutos	1-2 h
Comprimido sublingual	5-10 minutos	22,5-240 minutos	4 h

$t_{\text{máx}}$: tiempo en alcanzar el pico máximo de concentración plasmática.

voca el dolor irruptivo, pudiendo hacerlo de manera preventiva (por ejemplo, el dolor irruptivo tipo incidental de la deambulación programada o del aseo o de la cura de úlcera).

- El tratamiento analgésico del dolor irruptivo es específico y no sustituye al tratamiento del dolor basal (con opioides).
- El dolor irruptivo varía de una persona a otra, por lo que no se puede establecer una terapia generalizada. Cada mayor recibirá un tratamiento individualizado, acorde a su situación funcional, mental y social, y especialmente de acuerdo a su adherencia terapéutica, para evitar una inadecuada dosificación y aparición de efectos secundarios.

En relación con el tratamiento adecuado del dolor irruptivo, desde siempre (3, 4) se hace referencia a que las características del fármaco elegido deberían ajustarse a sus características: opioide de inicio de acción rápida, elevada potencia analgésica, corta duración del efecto, mínimos efectos secundarios. Hoy en día no hay ninguna duda de que ante un cuadro de dolor irruptivo no está recomendado (18-22):

- Administrar analgésicos coadyuvantes, como anticonvulsionantes, antidepresivos, antiespasmódicos, bifosfonatos, antiperistálticos, corticoides. Estos tratamientos adyuvantes son muy importantes según las distintas etiologías para el control del dolor de base, pero no para las crisis de dolor irruptivo.

- Administrar analgésicos no opiáceos, especialmente AINE y paracetamol. Claramente no tienen ninguna indicación en el dolor irruptivo por lento inicio de acción (mínimo 30 minutos) y larga duración de acción (horas), pero sobre todo por su toxicidad gastrointestinal y cardiovascular limitadora de la dosis.
- Aumentar la dosis de analgesia del opioide de dolor de base. Este abordaje no es adecuado para el control del dolor irruptivo, ya que los opiáceos de liberación controlada, como la morfina, la oxycodona, la hidromorfona, el tapentadol, etc., tienen un inicio lento y una larga duración de acción, con un importante riesgo de acumulación del fármaco opioide de base y, por lo tanto, de mayor riesgo de efectos adversos, sobre todo, en los mayores.

Desde la revisión Cochrane en el 2006, realizada por Zeppetella G y Ribeiro MD (23), existe una clara uniformidad de criterio de que para el tratamiento farmacológico ante un dolor irruptivo oncológico, los opioides de liberación rápida son los fármacos de elección (18-22) (tabla 1). La discusión se sitúa en cuál es el indicado de acuerdo a los beneficios y al coste:

- Administrar las históricas “dosis de rescate” de opioides hidrofílicos de liberación rápida, con inicio de acción en 30 minutos y duración de 4 horas (morfina, oxycodona

o hidromorfona, esta última no comercializada en España), administrados cuando aparece el dolor. La vía de administración habitual es la oral, y ocasionalmente subcutánea o intratecal. El principal inconveniente de esta opción es el desajuste que existe entre las crisis de dolor irruptivo de inicio en 1-3 minutos y de duración media de 30 minutos, con la administración del opioide correspondiente. Cada dosis de este opioide requiere más de 30 minutos para hacer efecto y su pico plasmático se produce después de 40-60 minutos. *A priori*, el dolor no es aliviado adecuadamente por el fármaco, ya que cuando este actúa, tras haber sufrido durante 30 minutos el dolor y ya prácticamente finalizando, y en algunas ocasiones ya sin dolor, el opioide suma a las dosis del tratamiento opioide de base sus efectos secundarios. En el caso de la morfina intravenosa, subcutánea o intratecal, este problema se reduce en parte, pero su uso es más restringido, ya que difícilmente puede ser llevado a cabo en el domicilio por el paciente mayor y/o su familia cuidadora en ocasiones de edades y condiciones geriátricas iguales o peores que el propio paciente. Su principal beneficio es el bajo coste, sobre todo de la morfina.

- O bien, administrar opioides de acción rápida, pero lipofílicos (fentanilo de acción rápida por mucosas),

que por sus características farmacológicas presentan un comienzo de acción rápido de 5 a 15 minutos, gran potencia analgésica y de duración desde 2 horas hasta 4-5 horas (24, 25). Hoy en día se disponen de diferentes presentaciones que van desde el primer fentanilo transmucoso que apareció en 1990, el citrato de fentanilo transmucoso, a los comprimidos y el *spray*, que aparecieron posteriormente, hasta el más reciente, el comprimido sublingual (tabla 1), todos ellos con diferencias en cuanto al inicio y duración de acción. En teoría estos fármacos serían los indicados por su rapidez, potencia y duración de acción, similares a las propias características del dolor irruptivo. En contra estarían, principalmente, el coste económico y la dificultad de titulación, especialmente en mayores, por sus características descritas anteriormente.

Desde el punto vista práctico, el clínico debe resolver estas dos preguntas:

1. De los diferentes opioides de liberación rápida, ¿cuál sería el adecuado?

Una reciente revisión NICE (18) publicada en mayo de 2012 incluye solo tres estudios que se considera de suficiente calidad como para sacar conclusiones (23, 26, 27). Muestra los siguientes datos:

- El *spray* nasal de fentanilo, en los dos únicos estudios incluidos, se

asocia con una mejoría del dolor a los 15 y 30 minutos, pero no a los 45 y 60 minutos en relación con la morfina de liberación inmediata.

- El fentanilo oral transmucoso, en el único estudio incluido, se asocia con una mejoría del dolor a los 15, 30, 45 y 60 minutos, en comparación con la morfina de liberación inmediata.
- No hay estudios que los comparen con la oxiconona o la hidromorfona, o entre estos con la morfina.
- Realizando un estudio económico, el coste del fentanilo es de 4 a 5 veces superior (según las presentaciones del fentanilo) al coste de la morfina de liberación inmediata.

Así, sus conclusiones, dado los pocos estudios de que se disponen (lo que origina una moderada-baja evidencia), y sobre todo por el coste económico, son que, ante un dolor irruptivo oncológico, lo más recomendable es ofrecer como primera línea morfina de liberación inmediata, y si no se controla dicho dolor irruptivo, referir al paciente a una unidad especializada. Sin embargo, llegado a este punto son necesarias las siguientes reflexiones: no parece adecuada dicha recomendación basándose sobre todo en el coste. Estos enfoques pueden ser considerados discriminatorios (si el paciente tuviera dinero y a la luz de los resultados, ¿cuál sería el recomendado?) y, sobre todo, ser el principio de una peligrosa corriente resbaladiza, espe-

cialmente en los mayores, en donde lo económico sea la principal bandera a seguir. Aunque el principio ético de justicia es importante (la cuestión económica), no lo es menos el de beneficencia y el de no maleficencia, sin olvidar el principal, el de autonomía (cuál sería la opción de tratamiento elegida por el paciente si el sistema le permitiera elegir).

Pero como suele ocurrir en estos casos, ante los diferentes estudios, no todos están de acuerdo con las directrices excesivamente estrictas y economicistas marcadas por la NICE. Son muchos los autores (8, 9, 19, 22, 24, 25) que con los resultados de que disponemos consideran como mejor opción para optimizar el tratamiento del dolor irruptivo bien la morfina intravenosa, bien los fentanilos de acción rápida por mucosas, adecuando siempre uno u otros a las características del paciente en relación con su cavidad bucal, su capacidad de comprensión del tratamiento a seguir y su ubicación (domicilio, unidad hospitalaria), que condicionará su mayor o menor gravedad clínica.

Conviene considerar la pérdida de eficacia si el fentanilo es tragado, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la absorción sistémica por vía gastrointestinal. Para el paciente mayor puede resultar complicado seguir instrucciones de uso de inhalación nasal o de comprimidos chupados, en donde debe realizar desplazamientos del aplicador por

la mucosa de la mejilla durante, lo ideal, 15 minutos. Generalmente, los pacientes chupan y tragan la saliva, lo que conlleva una pérdida de eficacia. En cambio, la vía sublingual suele ser mejor aceptada por la mayoría de los pacientes.

Dejando fuera la hidromorfona de acción rápida por no estar comercializada en España, y la metadona, que por su acumulación no es de indicación en el mayor por un mayor riesgo de efectos secundarios, las consideraciones para el tratamiento del dolor irruptivo en las personas mayores se podrían resumir de la siguiente manera:

- Dolor irruptivo sin factor precipitante (dolor episódico o dolor irruptivo idiopático): considerar utilizar fentanilo de acción rápida por mucosas.
- Dolor irruptivo con factor precipitante (dolor incidental):
 - Predecible (por ejemplo movimiento, aseo, cura de úlceras, etc.): considerar utilizar opioides de liberación rápida tipo morfina, oxicodona, dependiendo del opioide de base del paciente.
 - Impredecible (por ejemplo, tos, micción, digestiva, etc.): considerar utilizar fentanilo de acción rápida por mucosas.

El uso del fentanilo de acción rápida por mucosas debe de seguir las mismas consideraciones que cualquier opioide de liberación rápida,

es decir, no se debe administrar a ningún paciente que no esté en tratamiento con opioides para el control de su dolor oncológico de base y el paciente debe ser tolerante a opioides. Es necesario recordar que el dolor de base no está controlado si presenta más de cuatro episodios de dolor irruptivo y que el número de dosis de rescate para el tratamiento del dolor irruptivo es de 3 a 4 al día o bien cada 6-8 horas (28).

2. *¿Qué dosis es la adecuada?*

La titulación de la dosis del opioide de acción rápida es sin duda una de las más importantes en el manejo del dolor irruptivo. Para ello este proceso debe de ir de la mano de la evaluación, valorando la respuesta a la dosis indicada de opioide, con el alivio del dolor y de sus efectos secundarios, y modificando rápidamente la dosis establecida. Esto lleva sin duda a un cambio en la rutina asistencial diaria de los pacientes mayores con dolor, con un proceso de educación del paciente (explicar con lenguaje claro y adecuado al nivel educacional y cognitivo de la persona mayor y su familia), así como, lo más importante, un seguimiento frecuente, en algunas ocasiones casi diario, ya sea por vía telefónica o por vía de enfermería, de contacto con el paciente mayor y/o su familia para evaluar la respuesta de alivio del dolor/efectos secundarios.

Si estas premisas no se cumplen, la titulación del opioide será difícil y

con frecuencia incorrecta y con habituales efectos secundarios, como la falta de alivio del dolor, somnolencia excesiva, cuadros confusionales, caídas, náuseas y vómitos, aumento del estreñimiento, etc., que minarán la confianza del paciente y la familia en el equipo, afectando de forma muy negativa el manejo de su enfermedad oncológica (considerará que su cáncer avanza más rápido, sin mejoría, que ya no tiene solución...), y sin duda con un mayor coste, debido a una falta de eficiencia no por la indicación del tratamiento en sí sino por una incorrecta forma de trabajar o de aplicación por parte del equipo médico del tratamiento indicado.

Cumplidas estas premisas, en la práctica clínica las formas de titulación más aceptadas son las siguientes:

- Morfina, oxycodona: titular con una dosis de inicio proporcional a la dosis de base, 1/6 de la dosis total del opioide en cuestión, como dosis de rescate, teniendo en cuenta la comorbilidad del paciente, sobre todo con insuficiencia renal o hepática, que llevará a ajustes posológicos.
- Fentanilos de acción rápida por mucosas: titular con la mínima dosis de inicio hasta control del dolor sin superar la dosis máxima.

Según el estudio (9) de corte transversal, multicéntrico, que englobaba a nueve países europeos, entre ellos

España, de cerca de 1.000 pacientes oncológicos con dolor irruptivo, solo en un 20% de los casos el tratamiento elegido fue el fentanilo de liberación rápida por mucosas.

Por último, hay que recalcar que el mejor manejo del dolor irruptivo en el mayor es el manejo integral (20), es decir, el multidimensional. El manejo del dolor irruptivo es inadecuado si junto al correcto manejo farmacológico no se añade el correcto manejo de las diferentes dimensiones tanto o más importantes que el propio dolor irruptivo. Nos

referimos al correcto manejo del resto de comorbilidades que interfieren con el dolor, así como a los diferentes condicionantes funcionales, cognitivos, afectivos y sociales que determinan el manejo centrado en el paciente mayor y su familia. Es necesario atender a las necesidades de rehabilitación, de intentar una oligofarmacía, con ajuste de dosis a su función renal, y con un adecuado soporte social domiciliario. La valoración geriátrica integral es la herramienta guía para un correcto manejo de cualquier dolor en el mayor (11-13) (tabla 2).

TABLA 2. PRINCIPALES CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DEL DOLOR IRRUPTIVO EN EL MAYOR

<ul style="list-style-type: none"> • El dolor irruptivo oncológico es un dolor de inicio rápido (3 minutos), intenso (EVA > 7) y corta duración (30 minutos) que aparece sobre un dolor oncológico de base ya controlado con opioides.
<ul style="list-style-type: none"> • El dolor irruptivo se clasifica en dolor episódico o dolor irruptivo idiopático (sin factor precipitante) y en dolor incidental (con factor precipitante predecible o impredecible).
<ul style="list-style-type: none"> • Para poder tratar adecuadamente el dolor irruptivo es básico diagnosticarlo y, sobre todo, una correcta evaluación atendiendo a sus características y repercusiones sobre el paciente.
<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento farmacológico más óptimo del dolor irruptivo sería el uso de fentanilos de acción rápida por mucosas para el dolor irruptivo episódico e incidental (con factor precipitante impredecible), y el uso del resto de opioides de liberación inmediata, morfina-oxicodona, para el dolor incidental con factor precipitante predecible (antes del aseo, cura de úlceras, rehabilitación, etc.).
<ul style="list-style-type: none"> • La valoración geriátrica integral es la herramienta guía para un correcto manejo multidimensional (funcional, mental y social) del paciente mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen DF, Hjermland MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010; 149(3):476-82.
2. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. Science Committee of the Association for Palliative Medicine of

- Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13(4):331-8.
3. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94(3):832-9.
 4. Nabal M, Madrid F. Dolor episódico: definición, etiología y epidemiología. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9:88-93.
 5. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377(9.784):2.236-47.
 6. Mercadante S. Cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7(2):139-43.
 7. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41:273-81.
 8. Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Ficarella C, et al. Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2013 Apr 24. [Epub ahead of print].
 9. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1.000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013. [Epub ahead of print].
 10. Prommer E, Ficek B. Management of pain in the elderly at the end of life. *Drugs Aging* 2012; 29(4):285-305.
 11. Gómez Pavón J. Actualización en la atención al anciano con dolor persistente. En Muriel C, ed. *Dolor en paciente mayor*. Reunión de expertos. Madrid: Fundación Grünenthal, 2011; 33-58.
 12. American Geriatrics Society. Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(8):1.331-46.
 13. British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013; 42:1-57.
 14. Montague L, Green CR. Cancer and breakthrough pain's impact on a diverse population. *Pain Med* 2009; 10(3):549-61.
 15. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al; Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18(3):177-83.
 16. Abernethy AP, Wheeler JL, Fortner BV. A health economic model of breakthrough pain. *Am J Manag Care* 2008; 14(5 suppl. 1):S129-40.
 17. 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(7):499-504.
 18. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Editors National Collaborating Centre for Cancer (UK). Source Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2012.
 19. Escobar Y, Mañas A, Juliá J, Gálvez R, Zaragoza F, Margarit C, et al. Optimal management of breakthrough cancer pain (BCP). *Clin Transl Oncol* 2012 Dec; 21. [Epub ahead of print].

20. Dickman A. Integrated strategies for the successful management of breakthrough cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5(1):8-14.
21. Pérez CJ. Update on the use of opioids in acute, chronic, and breakthrough pain: an international symposium. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2011; 58(7):462-4.
22. Zeppetella G. Evidence-based treatment of cancer-related breakthrough pain with opioids. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 (suppl. 1):S37-43.
23. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1):CD004311.
24. Margarit C, Juliá J, López R, Anton A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain-still a challenge. *J Pain Res* 2012; 5:559-66.
25. Smith HS. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *J Pain Res* 2013; 6:189-200.
26. Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, Fallon M. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(2):358-66.
27. Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(5):1.037-45.
28. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgard T, Nauck F, 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(7):756-63.

4.º ESCALÓN ANALGÉSICO

DR. JUAN PÉREZ CAJARAVILLE

■ INTRODUCCIÓN

Hemos mencionado, en capítulos anteriores, que el tratamiento del dolor es muy agradecido en la mayoría de nuestros pacientes oncológicos mediante la utilización de fármacos por vías no invasivas (tres primeros escalones de la OMS).

Ocasionalmente (10-15%), este dolor se hace resistente al conjunto de analgésicos. En estos casos hay que recurrir a otros medios terapéuticos, generalmente realizados por médicos expertos en tratamiento del dolor. Existen diversas medidas que van desde el uso de la misma medicación cambiando la vía de administración, bloqueos nerviosos, hasta medidas más agresivas, como las neuroquirúrgicas.

Estas técnicas, llamadas “4.º escalón”, no pueden asegurar un éxito del 100%, pero han demostrado ser eficaces en un número alto de casos, en los que se ha permitido disminuir dosis de analgésicos y prevenir sus efectos secundarios. Un gran número de pacientes experimentan una reducción del dolor considerable y, por lo tanto, alcanzan mayor calidad de vida.

■ OBJETIVO

Las estrategias intervencionistas están dirigidas normalmente hacia estructuras nerviosas que, supuestamente, actúan de mediadoras en la experiencia del dolor. Los mecanismos de acción son sumamente variables, desde bloqueos reversibles con anestésicos locales hasta la inducción con estimulación medular y la ablación con energía de radiofrecuencia. Otras técnicas de administración de medicación por vía intratecal mejoran el índice terapéutico eficaz de los fármacos. Muchas de las estrategias más habituales tienen una adaptación excepcional para ofrecer un control local, rápido y potente del dolor con una menor cantidad de reacciones adversas (1).

El enfoque debe basarse en una terapia escalonada para garantizar mayor eficacia con el menor riesgo y un coste razonable. En la figura 1 exponemos una escalera similar a la admitida por la OMS, incluyendo terapia invasiva en la tercera edad. Existen numerosos síndromes y entidades clínicas, sobre todo neuropáticas, capaces de provocar dolor tanto a nivel periférico como central, susceptibles a tratamientos invasivos (tabla 1). La edad no supone ningún factor limitante

FIGURA 1. ESCALERA ANALGÉSICA DEL DOLOR ONCOLÓGICO EN EL MAYOR

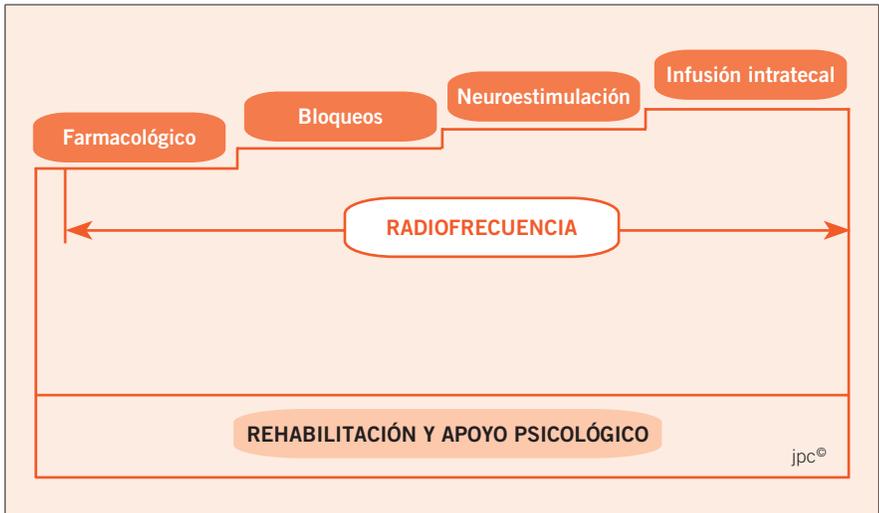


TABLA 1. SÍNDROMES NEUROPÁTICOS MÁS FRECUENTES EN DOLOR ONCOLÓGICO DEL MAYOR

Periférico	Central	Mixto
Neuropatía posradioterapia.	Síndrome talámico.	Radiculopatías.
Neuropatía diabética.	Esclerosis múltiple.	Neuropatía por atrapamiento.
Neuropatía por toxicidad.	Lesión medular transversa.	Dolor de miembro fantasma.
Neuropatía metabólica.	Siringomielia.	Avulsión plexo braquial.
Neuralgia posherpética.		Síndrome poslaminectomía.
Dolor regional complejo.		
Neuropatía posquirúrgica.		
Neuralgia del trigémino.		
Dolor facial atípico.		

para la realización de las mismas, ni desde el punto de vista técnico ni de eficacia.

Las técnicas de manejo intervencionista tienen una función específica en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer.

- Hasta hace poco, principalmente a causa de las complicaciones potenciales y necesidades especiales de cuidado posterior y la necesidad de dispositivos específicos, estas técnicas se han utilizado principalmente como último recurso entre el arsenal de opciones de tratamiento del dolor en pacientes con cáncer. Varias publicaciones recientes han recomendado el uso de estas técnicas en fases precoces, posiblemente incluso al mismo nivel que el comienzo de una terapia con opioides.
- Reservar el uso de estas técnicas hasta los últimos días de la vida no es ciertamente una buena idea. Todas las técnicas intervencionistas contra el dolor implican una cierta carga sobre el paciente, que debe tenerse en cuenta al considerar estas opciones de tratamiento. Esta información debe ser comunicada al paciente para permitir una toma de decisiones consensuada.

se pueden ofrecer a los pacientes, aunque sí deben conocerse las diferentes medidas terapéuticas a aplicar, su idoneidad y su momento de aplicación. Las técnicas más frecuentemente empleadas se resumen en la tabla 2.

BLOQUEOS NERVIOSOS

Se utilizan desde hace aproximadamente un siglo con finalidad analgésica y anestésica con gran éxito. La administración de anestésico local suprime la transmisión aferente y eferente del estímulo doloroso. Asimismo, inhibe la descarga simpática y relaja al músculo esquelético. Con dosis bajas es posible bloquear fibras sensitivas sin afectar la función motora, proporcionando alivio por un periodo de tiempo variable. Los agentes neurolíticos proporcionan un alivio prolongado aunque no definitivo, pues destruyen total o parcialmente las vías nociceptivas (2).

Los bloqueos nerviosos con anestésicos locales se han usado tradicionalmente en el tratamiento de cuadros de dolor neuropático, como: síndrome de dolor regional complejo, síndrome de miembro fantasma y muñón doloroso, y herpes zóster agudo.

Clasificación

- Según el medio a emplear: sean anestésicos locales, neurolíticos o radiofrecuencia.

■ TÉCNICAS INVASIVAS, 4.º ESCALÓN

El motivo de esta guía no es el desarrollo detallado de las técnicas que

TABLA 2. POSIBLES TERAPIAS INVASIVAS EN DOLOR ONCOLÓGICO EN EL MAYOR

Cabeza y cuello	Lumbar y abdominal	Tórax	Pelvis
Rf. trigémino	Ganglio celiaco	Bloq. y Rf. raíz torácica	Bloq. y Rf. de raíz sacra
Rf. glossofaríngeo	Bloq. y Rf. esplácnica	Rf. facetaria torácica	Rf. plexo hipogástrico
Rf. esfenopalatina	Rf. cadena simpática	Rf. cadena simpática	Rf. ganglio impar
Rf. ganglio estrellado	Rf. raíces lumbares	Discografía	Rf. sacroiliaca
Raíces cervicales	Rf. facetaria lumbar	Tratamiento intradiscal	Epidural caudal
Rf. facetaria cervical	Tratamiento intradiscal	Bloq. y Rf. intercostal	Neuromodulación
Epidural cervical	Epidural lumbar	Bloq. y Rf. supraescapular	Infusión intratecal
Discografía cervical	Vertebroplastia	Neuromodulación	Técnica neuroquirúrgica
Bloq. epidural cervical	Bloq. músculo psoas, cuadrado y piriforme	Infusión intratecal	
Bloq. plexo braquial	Neuromodulación	Técnica neuroquirúrgica	
Infusión intratecal	Infusión intratecal		
Técnica neuroquirúrgica	Técnica neuroquirúrgica		

- Según su indicación: diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.
- Anatómicamente: podemos clasificarlos en centrales, cuando actúan sobre el neuroeje, y periféricos, cuando lo hacen sobre nervios periféricos o plexos. Los centrales a su vez pueden ser espinales (intradurales/epidurales), cervicales, dorsales, lumbares o sacros.
- Según el tipo de fibra nerviosa sobre la que actúa: somáticos, viscerales y simpáticos (tabla 3).
- Por topografía: bloqueos de cabeza y cuello, tronco y extremidades.

INFILTRACIONES CON FÁRMACOS NEUROLÍTICOS

Frecuentes antes del descubrimiento de los receptores opiáceos espinales, tienen hoy en día sus indicaciones y son útiles en distintas ocasiones, especialmente cuando el pronóstico vital es corto y el paciente presenta mal estado general. Distinguimos tres tipos de bloqueo según la estructura diana: neuroaxiales, simpáticos y de nervio periférico (tabla 3).

En cuanto al agente ideal, sería aquel que cumpliera requisitos como ejercer un bloqueo locorregional durante semanas, de modo reversible y sin producir lesión tisular adyacente.

Los agentes neurolíticos, según el lugar donde se inyecten, pueden producir una degeneración primaria por destrucción del cuerpo celular sin que existan entonces fenómenos de regeneración, o bien una degeneración secundaria por destrucción axonal, dándose en este caso de forma prácticamente constante fenómenos de regeneración con posible formación de neuroma.

Los agentes neurolíticos a bajas concentraciones presentan acción selectiva sobre fibras delgadas A δ y C y también son potentes vasoconstrictores, lo que se cree que contribuye a la lesión por adición de fenómenos de isquemia.

Entre los agentes empleados con más frecuencia se encuentran:

- Fenol: con usos diversos, según la concentración, puede diluirse en agua o en glicina, lo que retarda la difusión. Es más preciso que el alcohol.
- Alcohol: usado en concentración del 50% para bloqueo simpático o del 100% para bloqueos intratecales o periféricos. Produce alivio parcial y duración de acción recordada.
- Sulfato amónico: utilizado en concentraciones del 0,2 al 15% afecta selectivamente a fibras C.
- Salino hipertónico o salino frío: actúan como agentes neurolíticos empleados por vía intratecal.

Entre las indicaciones claras de esta terapia se encuentra el bloqueo neurolítico del plexo celiaco, del que se ha publicado ya un metaanálisis que confirma su eficacia (3), y estaría indicado en dolor abdominal alto de origen oncológico; un 63% de los casos por tumores pancreáticos. Cuando el dolor es referido por invasión y desestructuración del retroperitoneo, se ha demostrado más eficaz la infiltración de los nervios esplácnicos. Entre los efectos adversos menores de la técnica se encuentran: la posibilidad de dolor local hasta en un 96%, diarrea en un 44%, hipotensión en un 38%; otras complicaciones serían el dolor en hombro o precordial, neumotórax y hematuria. Son infrecuentes las complicaciones neurológicas mayores.

TABLA 3. TIPOS DE BLOQUEOS

Bloqueos nervios periféricos		Bloqueos simpáticos		Bloqueos neuroaxiales	
Bloqueo neurofítico	Lugar/condición	Bloqueo neurofítico	Lugar/condición	Bloqueo neurofítico	Lugar/condición
Oftálmico	Dolor ocular (glaucoma, uveítis)	Ganglio estrellado	Cefalea/dolor brazo	Subaracnoideo	Dolor oncológico unilateral segmentario terminal
Maxilar, mandibular	Tic douloureux o dolor oncológico	Ganglio Gasser	Neuralgia trigeminal y facial	Epidural Neurofítico Infusión continua	Igual, pero no en terminal
Glosofaríngeo	Tic-like dolor mandibular	Interpleural (cadena simpática torácica)	Arriba-cabeza, brazos Medio-tórax, corazón, pulmón Abajo-vejiga, órganos abdominales y útero		
Nervio frénico	Hipo, dolor diafragmático	Plexo celiaco (nervios esplénicos)	Pancreatitis, dolor abdominal, dolor visceral oncológico		
Vago, traqueo-bronquial	Cáncer de traquea	Simpático lumbar	Dolor extremidad inferior		
Intercostal	Dolor postoracotomía, metástasis costales	Plexo hipogástrico	Dolor perineal y extremidad inferior		
Ilioinguinal, iliohipogástrico	Dolor inguinal	Ganglio impar	Dolor rectal		
Nervios sacros	Dolor rectal y pélvico				

Otras indicaciones en oncología serían el bloqueo del V par, fundamentalmente las ramas maxilar superior e inferior por infiltración tumoral, que podría realizarse también por técnicas de radiofrecuencia; el bloqueo de plexo hipogástrico superior para control del dolor en tumores ginecológicos con importante invasión pélvica, o cáncer rectal, sin que existan estudios controlados que avalen la eficacia. También se han descrito infiltraciones del ganglio impar para control del tenesmo posradioterapia e infiltraciones del ganglio estrellado con objeto de mejorar la perfusión de la extremidad superior.

Persiste en oncología la indicación de neurolisis intratecal. El bloqueo neurolítico subaracnoideo o rizotomía posterior química se realiza en casos de dolor oncológico persistente e intratable que presente efectos secundarios inaceptables con otros tratamientos, localizado en 2-3 dermatomas, y diagnosticado como dolor nociceptivo somático. Existe contraindicación si no está indicado o en caso de dolor neuropático o simpático y existencia previa de incompetencia de esfínteres.

Está descrita y publicada la neuroadenolisis hipofisaria, por primera vez por Moricca en 1963. En manos expertas se estima un alivio del dolor entre un 60 y un 90%, y pueden realizarse distintos abordajes abiertos o percutáneos esterotáxicos. La extirpación de la hipófisis no produce los mismos resultados y se ha visto

que estos son óptimos cuanto menor destrucción hipofisaria se produzca. Estaría indicada en dolor severo y difuso por metástasis múltiples, y aunque la sensibilidad hormonal del tumor no parece relacionada con analgesia, se ha visto más efectiva en tumores de mama y próstata. Entre los efectos adversos potenciales se han publicado las parestias del nervio ocular, amaurosis unilateral, diabetes insípida, midriasis, cefalea posoperatoria grave, euforia, polifagia, letargo, meningitis y éxitus, entre otras (4).

En síntesis, a la hora de plantearse la indicación de un bloqueo neurolítico debe considerarse la localización y cualidad del dolor, la efectividad de tratamientos menos agresivos, el riesgo inherente y la expectativa de vida, siendo más indicado cuanto peor sea esta.

BLOQUEO CENTRAL (EPIDURAL CON CORTICOIDES)

La administración de esteroides por vía epidural para dolor ciático es una práctica habitual desde hace más de 50 años. Aquellos estudios demostraban cierto grado de inflamación radicular debido al disco prolapsado, por lo que los autores dedujeron que la administración de esteroides podría ser beneficiosa en aquellos casos.

Aunque su utilidad permanece aún en discusión, se considera que la compresión crónica de la raíz conduce a fibrosis intraneural y aracnoiditis, cada una de las cuales puede

ser modificada por la administración de corticoides. Aunque la administración solamente de anestésicos locales se ha demostrado útil, es la combinación de ambos el tratamiento más difundido para dolor radicular lumbosacro agudo, tan frecuente en el mayor por fenómenos degenerativos y estenosis de canal.

Indicaciones: dolor de raquis con radiculopatía, dolor radicular asociado con herpes zóster agudo, y raramente dolor radicular secundario a invasión tumoral.

Pacientes oncológicos geriátricos con dolor de espalda tributarios del tratamiento con corticoides epidurales son aquellos con invasión de raíces nerviosas.

El dolor por radiculopatía cervical se trata de igual manera que a nivel lumbar y los resultados son incluso superiores según las series estudiadas.

Fármacos habitualmente utilizados: los dos corticoides que se emplean habitualmente son: acetato de metilprednisolona (AMP) y diacetato de triamcinolona.

Mecanismo del efecto: los corticoides alivian al reducir la inflamación y mediante el bloqueo de la transmisión del flujo de entrada nociceptivo de las fibras C. Disminuyen la inflamación por inhibición de la acción de la fosfolipasa A2. Se ha encontrado que la fosfolipasa A2 induce lesión de la membrana, y edema en animales al generar perturbadores

de la membrana, como son ácidos grasos insaturados y lisoderivados. La fosfolipasa A2 es la enzima responsable de la liberación de ácido araquidónico de las membranas, celulares en los lugares de inflamación. Prostaglandinas y leucotrienos sensibilizan a pequeñas neuronas y potencian la generación de dolor. La permeabilidad alterada en respuesta a los mediadores inflamatorios da lugar a congestión venosa y edema intraneural. Seguidamente se produce una conducción anormal por las fibras nerviosas y aparece el dolor. Los corticoides bloquean la transmisión del flujo nociceptivo y previenen el desarrollo de descargas nerviosas ectópicas por neuromas experimentales y suprimiendo descargas presentes en los neuromas crónicos. Esta supresión se ha atribuido a una acción directa sobre la membrana y no a un efecto antiinflamatorio del corticoide. Asimismo, se ha visto que la administración de AMP bloquea la transmisión de las fibras C, pero no de las fibras A-beta. El efecto fue reversible, lo que sugiere una acción directa del corticoide sobre la membrana.

Técnica: nuestra recomendación es realizarla en decúbito prono o lateral con fluoroscopia. Monitorización básica del paciente, vía venosa permeable y equipo para intervenciones menores son precisos. Se comprueba que no está intradural con 1 ml de lidocaína 2% o con 1 ml de contraste si disponemos de fluoroscopia. Se

inyectan de 5 a 15 ml de una solución que contenga 80 mg de AMP o 50 de triamcinolona. El corticoide se diluye con suero salino o, como preferimos nosotros, con levobupivacaína o ropivacaína al 0,05%. Se puede utilizar catéter, según abordaje. Después se retira la aguja y se evalúa al paciente.

A nivel cervical es similar, pero en posición sentado con hiperflexión del cuello o decúbito lateral para localizar espacio C7-T1. Esta técnica debe hacerse a dos manos mediante el método de la gota pendiente de Gutiérrez para la localización del espacio epidural. La misma preparación que para la infiltración lumbar en un volumen no superior a 5 ml.

Inicio del efecto: la mayoría tarda 2-3 días en responder al tratamiento. Por lo tanto, es recomendable esperar al menos 1 semana antes de la siguiente inyección. Si no hay respuesta, algunos autores no aconsejan repetir el tratamiento, mientras que otros realizan 1-2 nuevas inyecciones. El número de infiltraciones es de 3-4 separadas por un intervalo de 5-7 días.

Tanto el bloqueo epidural como otras técnicas de bloqueo simpático tienen alto grado de evidencia de recomendación (5).

RADIOFRECUENCIA

Definición: la radiofrecuencia (Rf) consiste en la aplicación de una corriente alterna a través de un electrodo aislado excepto en su punta.

El circuito está formado por un electrodo activo, que emite la corriente conectado a un generador de Rf, y un electrodo pasivo de gran superficie (placa), que permite la dispersión del calor. Existen dos modalidades dentro de este tratamiento: la Rf convencional (Rf-C) (lesión térmica a $> 60\text{ }^{\circ}\text{C}$) y la Rf pulsada (Rf-P) (neuromodulación a temperaturas $< 42\text{ }^{\circ}\text{C}$). En la punta activa del electrodo se producen los dos eventos principales que se crean al aplicar la radiofrecuencia: la formación de calor y la creación de un campo eléctrico. El calor se genera en los tejidos alrededor de la punta del electrodo y estos calientan dicha punta.

Este calor origina una destrucción de los tejidos nerviosos que reduce los impulsos dolorosos y alivia el dolor. Los cambios que se producen son reversibles por debajo de $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la coagulación de las proteínas se produce a temperaturas mayores de $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. En la Rf-P la corriente del generador se interrumpe de manera que se elimine la producción de calor en el periodo silente.

Por lo tanto, en el tratamiento del dolor neuropático parece que el empleo de la termocoagulación por Rf está contraindicado. No parece lógico emplear una técnica neurodestructiva en un nervio alterado por el riesgo de agravar la patología neurológica (síndromes de aferenciación, daño nervioso) (6). Se debe emplear la Rf-P, que se considera una técnica más segura.

Indicaciones y protocolos: como se desprende de la escalera de la figura 1, la radiofrecuencia puede realizarse en cualquier escalón antes de llegar a la neuromodulación y la infusión intratecal. Asimismo, en la tabla 2, se muestran todas las posibilidades de abordaje. En nuestra práctica habitual el empleo de Rf siempre va precedido de un bloqueo diagnóstico de la estructura que se va a tratar, bien sea con Rf-P, exenta de efectos secundarios en nuestra experiencia, así como cuando se realiza alguna técnica de termocoagulación. A pesar de que dichos bloqueos tienen un índice de falsos positivos del 27% (7), parece lo más adecuado cuando se van a emplear técnicas neuroablativas.

La técnica se desarrolla en quirófano o sala de bloqueos acondicionada en condiciones de asepsia. Se precisa de un intensificador de imágenes que permita una visión radiológica directa de la posición del electrodo durante el procedimiento. Se utilizará anestesia local y una sedación ligera que permita la colaboración del paciente para el test de estimulación eléctrica previo a la lesión. El procedimiento se desarrolla usualmente en régimen ambulatorio (8).

Cabeza y cuello

Radiofrecuencia sobre el ganglio de Gasser

Es una técnica que proporciona excelentes resultados en indicaciones de neuralgia del trigémino, esencial

o secundaria a esclerosis múltiple, con una reducción de los síntomas en un 95% de los casos, con una mortalidad del 0% y morbilidad cercana al 35% (9). También resulta eficaz en el control del dolor en neuralgia posherpética (NPH) de una o más ramas del trigémino y en la cefalea en racimos. Se accede al ganglio de Gasser a través del agujero oval (por el que sale la tercera rama del trigémino), y se busca la parestesia, al aplicar un estímulo sensorial en la zona dolorosa. Se realiza una estimulación motora que provoca la contracción del masetero, en el caso de estimular la tercera rama. Se procede a la lesión por Rf-C (tres lesiones a 60, 65 y 70 °C) o Rf-P (sin sobrepasar los 42 °C). En el caso de la primera rama es planteable una Rf-P para evitar el riesgo de queratitis posterior.

Las complicaciones más frecuentes de la técnica son: debilidad del masetero (10%), parestesias transitorias que requieren tratamiento (5%), queratitis (si se realiza Rf-C de la primera rama) (20%), anestesia dolorosa (1,5%).

Una contraindicación para la realización de una Rf-C a este nivel es la existencia de alteraciones de la sensibilidad (hipoestesia, anestesia, hiperalgesia), aunque puede hacerse una Rf-P.

Radiofrecuencia sobre el nervio glossofaríngeo

La neuralgia del glossofaríngeo representa únicamente el 0,2-1,3% de las

causas de dolor facial. La indicación es la neuralgia (10) que implica dicho nervio. La neuralgia puede ser idiopática, sin causa aparente, o bien, secundaria a diferentes procesos, tales como compresión vascular, tumores de la orofaringe (base de la lengua, hipofaringe y amígdalas), traumatismos, síndrome de Eagle y tras amigdalectomía y cirugía periamigdalár.

Aunque en la literatura está más documentado el empleo de la termo-coagulación, desde nuestro punto de vista parece más adecuado el empleo de la Rf-P.

Tronco

Radiofrecuencia nervio intercostal

Son ramas anteriores de nervios torácicos T1-T11. La técnica consiste en retraer hacia arriba la piel que cubre el borde inferior de la costilla e introducir la aguja con un ángulo de 20° hasta alcanzar el hueso, sobre el ángulo costal, entre 7 y 10 cm de las apófisis espinosas. Posteriormente, se endereza la aguja y se desliza bajo el reborde costal inferior, avanzando 2-3 mm.

Entre sus aplicaciones clínicas destaca el alivio del dolor en fracturas costales oncológicas, volet costal, herpes zóster, posoperatorio, dolor pleurítico y dolor costal refractario. Parámetros de Rf-P 45 voltios 120 segundos.

Radiofrecuencia espinal

El dolor neuropático (DN) originado en la columna vertebral continúa

siendo una de las principales entidades en la práctica habitual, englobando desde dolores radiculares cervicales o lumbares originados por herniaciones del núcleo pulposo hasta la claudicación intermitente por estenosis de canal, o bien el cuadro denominado síndrome poslaminectomía o síndrome de la espalda fallida, que puede originarse a cualquier nivel de la columna, aunque sea más frecuente su localización lumbar.

La aplicación de la Rf-P sobre el ganglio dorsal de la raíz posterior (GDR) es utilizado en el paciente oncológico por radiculopatías tras cirugía, radioterapia o por compresión. El tratamiento sobre el ramo medio lumbar (síndrome facetario), técnica tan frecuente como útil en el mayor, generalmente se produce en el paciente no oncológico.

Bloqueo radicular selectivo (BRS) y radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal (Rf-P GRD)

El bloqueo radicular es una técnica de elección en el caso de radiculopatías cervicales, dorsales o lumbares, fundamentalmente si se trata de monoradiculopatías. Se trata de administrar la medicación en la raíz responsable del dolor. Se utiliza con finalidad diagnóstica, ya que su eficacia es transitoria, por ello se indica posteriormente la realización de una Rf-P del ganglio de la raíz dorsal del nivel. La técnica por Rf resulta menos eficaz en el caso de

radiculopatía derivada de una cirugía de columna (11).

Rf-P sobre GRD cervical

Indicaciones: de C3 a C8 es la radiculopatía cervical, cefalea cervicogénica, realizando el tratamiento sobre C3 y la cervicobraquialgia monosegmentaria. El protocolo se realiza con Rf-P a 40-45 V durante 120 s; el voltaje debe de ajustarse para que la temperatura nunca exceda los 42 °C.

Las principales complicaciones: punción epidural o intratecal y punción vascular en los plexos venosos adyacentes y en la arteria vertebral, así como la punción de la raíz, con la consecuente neuritis.

Rf-P sobre GDR lumbar

Indicaciones: dolor radicular, agudo o crónico, por compresión, invasión tumoral, aplastamiento vertebral, neuralgia posherpética, dolor discogénico y la claudicación intermitente.

Rf-P sobre GDR sacro

Indicaciones: dolor radicular, disfunción de la articulación S1, actuando sobre S2 y la existencia de dolor pélvico profundo donde se trataría S3.

Las complicaciones más frecuentes: punción radicular, neuritis, raramente punción intravascular o intratecal, incontinencia intestinal o vesical, sangrado, incremento del dolor e infección (12).

BLOQUEOS DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

La principal indicación para realizar una simpaticolisis es que la patología esté mediada por el sistema nervioso simpático (13). Estos bloqueos tienen dos objetivos: la interrupción de la eferencia simpática preganglionar y posganglionar (14), que interfiere con la primera neurona aferente primaria, y, por otro lado, el bloqueo de aferencias viscerales profundas que acompañan a la cadena simpática (tabla 4).

TABLA 4. BLOQUEO SIMPÁTICO. INDICACIONES

Bloqueo simpático	Indicación
Ganglio estrellado	Dolor en cabeza y brazo
Ganglio de Gasser	Neuralgia del trigémino y dolor facial
Interpleural alto	Dolor torácico alto, cabeza y brazo, cadena simpática
Interpleural medio	Dolor en tórax, corazón y pulmón
Interpleural bajo	Dolor vesical, órganos abdominales y útero
Plexo celiaco	Páncreas, dolor abdominal, dolor visceral (n. esplácnicos)
Simpático lumbar	Dolor de miembro fantasma
Plexo hipogástrico	Dolor perineal y pélvico, dolor de miembro fantasma
Ganglio sacrocoxígeo	Dolor rectal

Como test diagnóstico y pronóstico, la simpatectomía nos ayuda a determinar la naturaleza del dolor, viendo si se trata de un dolor mediado por el simpático (DMS) o de un dolor independiente de la función simpática (DIS).

Es importante recalcar que nunca ha de hacerse una simpatectomía si el paciente ha respondido satisfactoriamente al tratamiento (15). Se realizará cuando los pacientes no respondan a los tratamientos anteriores, tanto al tratamiento farmacológico como a los bloqueos periféricos.

Rf Ganglio estrellado

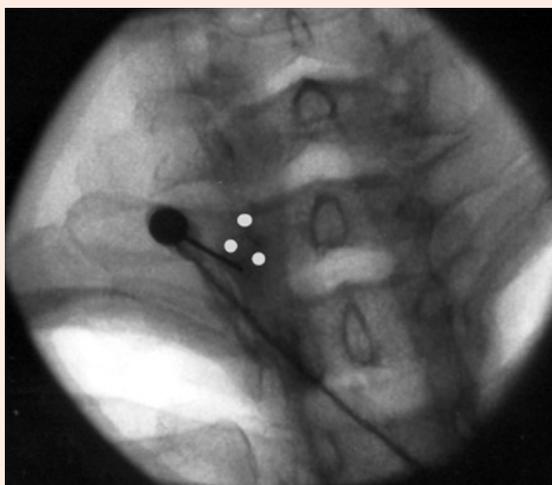
El ganglio estrellado (GE) es el más caudal de los tres ganglios del sistema simpático cervical, localizado en la cara anterolateral de C7. En él

confluye la información simpática de cara, cuello, parte superior del tórax y extremidad superior homolateral. Su bloqueo anestésico puede ser terapéutico o considerarse test para una posterior lesión por Rf-C del mismo (en caso de positividad).

Indicaciones: síndrome de dolor regional complejo (SDRC), herpes zóster, neuralgia posherpética, plexopatía braquial, neuritis por radioterapia y en otras patologías no neuropáticas [isquemia de miembros superiores (MMSS) por diversos motivos: Raynaud, embolismo arterial...].

Se realiza bajo control radioscópico, situando el *target* en la cara anterolateral de C7 e introduciendo contraste para tener la certeza de la localización de la aguja (figura 2). Si se trata de un bloqueo anestésico, se administran

FIGURA 2. VISIÓN ANTEROLATERAL DE GANGLIO ESTRELLADO



6-10 ml de ropivacaína 0,2% (se precisan dosis menores que si la técnica se realiza a nivel C6, sin radioscopia). Si es positivo y su eficacia transitoria, se puede realizar una lesión por Rf-C a 80 °C durante 80 segundos.

Para comprobar el aumento de temperatura que sucede tras la técnica, se coloca sobre la piel del paciente, en ambas manos, un termómetro cutáneo y se mide la temperatura antes y después de la técnica; esta suele incrementarse unos 2 °C, lo que implica que el sistema simpático ha sido bloqueado. A pesar de ello esto no asegura la eficacia de la técnica.

Complicaciones: *horner* transitorio (muy poco frecuente si se realiza con Rf), ronquera (por afectación del nervio laríngeo recurrente), neumotórax, parálisis diafragmática (por afectación del nervio frénico) e inyección intraarterial (arteria vertebral), entre otras.

Radiofrecuencia sobre cadena simpática torácica

Indicaciones: evaluación y tratamiento del dolor simpático mantenido que afecta a la parte superior del tórax, pared torácica y dolor visceral toraco-abdominal. Otras indicaciones son: dolor intratable de angina, neuralgia posherpética, dolor postoracotomía y dolor posmastectomía oncológica.

Esta técnica se recomienda realizar a nivel T2-T4, guiada por tomo-

grafía axial computarizada (TAC), para evitar posibles complicaciones (16). Antes de realizar la lesión se inyecta 1,5 ml de lidocaína 2% y se practica la lesión a 80 °C durante 80 segundos (figura 3).

Las principales complicaciones de la técnica son el neumotórax, la lesión neural, la inyección intravascular y las lesiones de órganos de mediastino posterior (17).

FIGURA 3. RF T2-T3 FLUORO-TAC



Plexo celiaco

Es una de las técnicas más efectivas en el dolor rebelde del abdomen por proceso neoplásico: diafragma, hígado, páncreas, riñón, suprarrenales, aorta abdominal, cordón espermático.

La complicación más frecuente es la hipotensión, así como las deri-

vadas de la realización de la técnica de forma incorrecta: punción de la arteria mesentérica, de la arteria celiaca o aorta abdominal, neumotórax, punción del riñón o de diferentes órganos digestivos, inyección subaracnoidea o intravascular, parálisis, disestesias y disfunción sexual. Las referencias percutáneas de la técnica son: primera vértebra lumbar o borde inferior de la duodécima costilla. Actualmente en nuestro medio realizamos el bloqueo del plexo celiaco mediante ecoendoscopia, pues consideramos que es un método más seguro y eficaz debido a la anatomía errática del plexo, y visualizando el plexo se evitan muchos de los posibles efectos adversos.

Rf sobre cadena simpática lumbar

Las indicaciones (18) en el dolor neuropático son: el dolor simpático mantenido en miembros inferiores (MMII), el SDRC y la NPH en localización dependiente de esta cadena. La simpatectomía por Rf tiene otras indicaciones, como arteriopatías vasoespásticas, enfermedad vascular periférica de MMII y dolor visceral oncológico (colon transversal, riñón, uréteres y testículos).

Los ganglios simpáticos lumbares tienen una localización predecible en L2 y L3, siendo variable en L4 y L5 (más posteriores), habitualmente no existen en L1.

Previo a la lesión se inyecta 1 ml de lidocaína 2%, se esperan unos mi-

nutos y se realiza la lesión a 80 °C durante 80 segundos; cuando se ha completado la primera lesión se rota la aguja 180° (si en la primera lesión la punta estaba dirigida craneal, se gira en sentido caudal). Se realiza una segunda lesión siguiendo los mismos pasos. Con una única lesión la extensión de la quemadura es de unos 5-6 mm, con dos lesiones (giro de 180°) se consigue un tamaño de la lesión de 8-9 mm.

La complicación más frecuente es la neuritis del genitofemoral, que es menos frecuente al utilizar agujas curvas de punta roma, la lesión de nervios somáticos, la lesión radicular, vascular (cava, aorta) y renal, y el disconfort transitorio en la zona lumbar. Cuando la técnica se realiza de forma bilateral puede aparecer la eyaculación retrógrada.

Rf sobre el ganglio impar

Constituye el ganglio más caudal de la cadena simpática paravertebral, constituye la fusión de las dos cadenas simpáticas sacras. Suele estar situado en la línea media de la parte anterior de la unión sacrocóxigea.

La principal indicación es el dolor visceral o simpático mantenido en la región perineal. Puede originarse de cualquier estructura que esté inervada por el ganglio, como el periné, la zona distal del recto, el ano, la parte distal de la uretra, la vulva y el tercio distal de la vagina.

Con el paciente en decúbito prono se realizan dos punciones (figura 4). La primera se realiza a través del ligamento sacrocoxígeo (trans-sacrocoxígeo) y la segunda a través de un disco coxígeo (transdiscal). Con este tipo de bloqueo no se ha descrito ninguna complicación (19).

NEUROESTIMULACIÓN

Estimulación medular

La estimulación de cordones posteriores también tiene un uso limitado en pacientes tumorales, especialmente cuando la expectativa vital

es corta. Los primeros implantes de electrodos en el espacio epidural para el tratamiento del dolor crónico datan de 1967 (carcinoma bronco-génico). La electroestimulación medular (EEM) se viene utilizando como método invasivo para el alivio del dolor crónico desde el último cuarto del siglo pasado. Se basa en la “teoría de la puerta de entrada” (Melzack y Wall, 1965), que define el papel de la médula espinal en la modulación de la información sensitiva. Se considera un procedimiento del llamado “4.º escalón” de la OMS y comprende tanto la estimulación

FIGURA 4. RADIOFRECUENCIA GANGLIO IM



de nervios periféricos (nervio occipital en el tratamiento de la neuralgia de Arnold, nervio genitocrural en el tratamiento de la cicatriz dolorosa poshernioplastia) como la de los cordones posteriores, cerebral cortical y profunda. Se ha visto eficaz en el alivio de neuropatías posquimioterapia, usándose en estos casos tras cada ciclo que exacerba el dolor.

Resulta eficaz en el dolor neuropático de localización unilateral, pero también en dolor isquémico, tanto periférico (vasculopatía diabética, Raynaud) como en la cardiopatía isquémica. La mayor experiencia se centra en el tratamiento del llamado “síndrome poslaminectomía”, conocido en la literatura anglosajona como “síndrome de cirugía fallida de espalda” (FBSS).

Entre las indicaciones posibles de la estimulación en el paciente oncológico estarían:

- Lesión de nervio periférico (preganglionar) por trauma o cirugía, lesión de plexos braquial o lumbosacro por trauma, radiación o cirugía, existencia de polineuropatía o dolores por deafferenciación: anestesia dolorosa, miembro fantasma.
- Lesión ganglionar o de raíz posterior: rizopatías dorsales o cervicales o rizopatías lumbosacras, incluida cauda equina, neuralgia posherpética...

- Lesión de médula espinal o de ganglio dorsal: lesión incompleta con preservación de cordones posteriores, lesión completa con dolor segmentario, esclerosis múltiple o disestesia poscordotomía.

La técnica consiste básicamente en la colocación de un electrodo en el espacio epidural, sobre los cordones posteriores sensitivos de la médula espinal, que se conecta a un generador de corriente y provoca parestesias localizadas selectivamente en la zona dolorosa. Los electrodos más avanzados pueden llegar a estar constituidos por ocho polos (octopolares), con el fin de abarcar un área de estimulación mayor, dependiendo de cada caso.

El procedimiento se realiza bajo anestesia local, conectándose el electrodo a un generador de corriente externo, que se mantendrá en periodo de prueba 1 o 2 semanas. Si en ese plazo el paciente experimenta un alivio significativo de, al menos, el 50% en la intensidad del dolor, se decide el implante definitivo del generador, subcostal o supraglúteo, con una autonomía aproximada de 1 año. El seguimiento y modificación de los parámetros de estimulación se realiza mediante “telemetría externa”.

La complicación más frecuente de la estimulación medular es la migración del electrodo, 18% de casos, y la tasa de infección, que es del 3,7%.

INFUSIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS

El tratamiento con fármacos intratecales mediante dispositivos programables ha supuesto un salto notable en el control del dolor crónico maligno y no maligno, con una disminución notable de efectos adversos propios de la medicación. Es la terapia invasiva más contrastada para el paciente oncológico resistente a otros tratamientos, o con efectos secundarios intolerables a los analgésicos sistémicos.

Se plantea la realización de un test intratecal en pacientes en los que toda estrategia terapéutica previa ha fallado. Esto sucede más frecuentemente en aquellos que presentan síntomas de dolor neuropático de muy larga evolución y en dolor central. Entre las indicaciones de esta vía, además de las ya mencionadas, se encuentra la existencia de dolor

difuso somático y/o visceral de origen nociceptivo y/o neuropático.

El test se realiza con un catéter percutáneo conectado a una bomba de infusión externa (para asegurar el máximo nivel de asepsia) a través del cual se infunden los diferentes fármacos a valorar. Si el test se estima duradero (más de 1 semana), es aconsejable implantar un reservorio intratecal subcutáneo, al que se conecta desde el exterior la bomba de infusión. Se han ensayado diversos fármacos: morfina, bupivacaína, baclofeno, clonidina, fentanilo, aunque en el caso del DN son frecuentemente necesarias las asociaciones de ellos. En caso de espasticidad (esclerosis múltiple, lesión medular), la droga de elección es el baclofeno. Si el test resulta positivo, se procede al implante de una bomba interna (programable o de flujo fijo). Las dosis iniciales orientativas son: morfina (0,5 mg/día), bupivacaína (5-10 mg/día), baclofeno (25 mcg/día),

FIGURA 5. RESERVORIO INTRATECAL



TABLA 5. MORFINA

Dosis equianalgésicas de morfina según la vía de administración			
Intratecal	Epidural	IV/subcutánea	Oral
1 mg	10 mg	100 mg	200/300 mg

clonidina (12 mcg/día), fentanilo (5 mcg/día) (figura 5).

El fármaco más utilizado sigue siendo la morfina, que –junto con el baclofeno y el ziconotide– son los únicos aprobados por la Food and Drugs Administration (FDA) (20). Las dosis equianalgésicas de la morfina, en dosis diarias, serían las reflejadas en la tabla 5.

Otros fármacos comúnmente utilizados:

- **Clonidina:** agonista α_2 inhibidor de efectos pre y postsinápticos de cordones posteriores en la transmisión de la primera a segunda neurona. Produce un efecto sinérgico con los opiáceos (21); entre los efectos secundarios potenciales destacan la sedación, la hipotensión y la bradicardia. Son indicaciones de uso el dolor oncológico neuropático, el daño medular y el SDRC, utilizando en este caso la clonidina vía epidural (22).
- **Dexmedetomidina:** agonista α_2 , 3,5 veces más lipofílico que la clonidina. Se han hecho estudios en animales; el máximo pico de acción se presenta 20-30 min tras

la inyección intratecal (23). Entre los efectos secundarios se encuentran los mismos que en el caso anterior.

- **Neostigmina:** inhibidor de la acetilcolinesterasa, activador de receptores muscarínicos, agonista colinérgico dosis-dependiente. Se ha visto que produce analgesia en estudios con voluntarios humanos (24). Aumenta la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca. Presenta efecto sinérgico con los opiáceos. Entre los efectos secundarios destaca la producción de náuseas y vómitos, incluso en inyección única, debilidad MM y retención de orina. Descrito en estudios en fase I. Podría ser interesante combinado con agonistas α_2 para evitar hipotensión y mejorar analgesia.
- **Midazolam:** agonista GABA. Presentado *case report*, como uso compasivo en humanos. No se han objetivado alteraciones anatómicas medulares en un paciente sometido a esta terapia durante 3 años, por lo que se puede afirmar que es un fármaco seguro. Existen múltiples estudios en animales. El principal efecto

secundario es la sedación y está indicado en el dolor oncológico neuropático.

- **Baclofeno:** agonista GABA B presináptico. Inhibe la entrada de Ca²⁺ y la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibe reflejos motores espinales mono y polisinápticos. Se han visto fenómenos de sedación, hipotonía, debilidad generalizada, convulsiones, incluso coma en sobredosis. La indicación principal es el tratamiento de la espasticidad (25). No existe evidencia de efectos analgésicos (26), aunque algunos autores invocan su uso en el dolor neuropático lancinante.
- **Ziconotide (SNX 111):** Ω cono péptido sintético bloqueador de canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes tipo N presinápticos. En modelos animales no hay descritos fenómenos de tolerancia (27). Los efectos secundarios descritos son las náuseas, cefaleas, estreñimiento y confusión, fácilmente controlables. Está siendo utilizado en dolor oncológico y dolor neuropático o resistente a opiáceos intratecales.
- **Dextrometorfano:** antagonista de receptores NMDA. Solo existen estudios en animales y produce analgesia en administración intratecal. No se ha aprobado en humanos para vía espinal.
- **Anestésicos locales:** indicados en combinación con los opiáceos cuando es preciso utilizar dosis altas de opiáceos intratecales que pueden producir efectos indeseables, y existe un componente neuropático del dolor.
- **Ketamina:** antagonista de receptores NMDA. Está descrito fundamentalmente en estudios animales, en el hombre solo se han presentado algunos *case report*. El principal inconveniente en cuanto a toxicidad es el preservativo neurotóxico de la preparación comercial. Se han descrito alteraciones psicomotrices por distribución rostral.
- **Somatostatina:** inhibe vías dolorosas somatostatina-sinérgicas produciendo inicialmente analgesia en aquellos pacientes que no la conseguían con altas dosis de opiáceos; requiere escalada de dosis. Por su efecto vasoconstrictor reduce potencialmente el flujo sanguíneo a la médula y puede resultar neurotóxica. Aumenta los efectos posinápticos del glutamato y se han visto alteraciones morfológicas espinales. Está publicada su utilización en seis casos de dolor oncológico.
- **Octreótido:** análogo estable de la somatostatina. Reduce dosis opiáceas y es eficaz en dolores no respondedores a estos fármacos. No hay documentada toxicidad neurológica y se ha utilizado en dolor oncológico y no oncológico. Las

publicaciones se presentan como *case report*.

Al ser una técnica intervencionista no está exenta de riesgos y complicaciones tanto derivadas de la propia técnica de implante del sistema como de los fármacos utilizados, que debemos de conocer y saber tratar. La morbilidad no es despreciable y debemos obtener el consentimiento informado del paciente. No obstante, presenta una muy buena relación coste/beneficio.

TÉCNICAS NEUROQUIRÚRGICAS

Son procedimientos con una alta morbilidad, aplicables únicamente en pacientes muy seleccionados.

Cordotomía

Se trata de interrumpir el fascículo espinotalámico, provocando la pérdida de sensibilidad nociceptiva y térmica en el hemicuerpo contralateral por debajo del nivel de la lesión. Está indicada fundamentalmente en dolor oncológico (plexopatía braquial por tumor de Pancoast, plexopatía sacra por invasión pélvica...). La técnica fue descrita por primera vez por Mullan en 1963 (Mullan y Lichtor, 1983); aunque el tratamiento fue aplicado originalmente para el dolor no oncológico, debido a los efectos secundarios potenciales, es ahora reservado principalmente para el tratamiento de pacientes con dolor debido al cáncer refractario cuya es-

peranza de vida máxima es de 1 año (Zuurmond, Pérez *et al.*, 2010).

Las complicaciones más frecuentes son: paresia transitoria homolateral (5%), paresia permanente (3%), ataxia (hasta un 20%), disestesias (8%), alteración del control vesical permanente (2%) y transitorio (10%).

Vertebroplastia y cifoplastia percutáneas

Muchos pacientes de cáncer sufren morbilidad debido a la metástasis ósea, el dolor y las fracturas vertebrales por compresión. Las complicaciones esqueléticas son muy comunes en el mieloma múltiple independientemente de la etapa, y en mama metastásico, cáncer de próstata y otros tumores sólidos.

Las metástasis extradurales representan alrededor del 95% de los tumores medulares secundarios. Las fuentes principales de tumores metastásicos del eje espinal provienen de carcinoma de mama, pulmón y próstata.

Sin fractura vertebral, suele tratarse con radioterapia convencional. Una fractura de columna vertebral con compresión del tumor se trata a menudo de la misma manera, pero el dolor mecánico puede ser refractario a la terapia de radiación. En estos casos, la vertebroplastia percutánea o la cifoplastia puede ser útil. En los casos de compromiso neurológico o enfermedad epidural significativa,

el tratamiento quirúrgico abierto puede ser indicado.

Indicaciones: se han ampliado para incluir fracturas osteoporóticas por compresión y metástasis vertebral dolorosa. La cifoplastia es una modificación de la vertebroplastia, que implica la colocación percutánea de globos (llamados *tamps*) en la vértebra corpus con una secuencia de inflado/desinflado para crear una cavidad antes de la inyección de cemento.

Complicaciones: las complicaciones son poco frecuentes, pero pueden ser graves y la incidencia exacta se desconoce. La mayoría reporta una serie de casos asintomáticos poli-metil metacrilato (PMMA). Las tasas de extravasación están alrededor del 10 al 15%.

CONCLUSIONES

- Las técnicas intervencionistas de tratamiento del dolor en dolor refractario oncológico se indica si los analgésicos orales o parenterales causan efectos secundarios severos.
- Todas las técnicas descritas en este artículo solo se deben considerar en un centro multidisciplinar del dolor específico, con todas las capacidades de un exhaustivo seguimiento clínico.
- Estas técnicas intervencionistas requieren mucha atención, cuidado y conocimiento especializado a fondo, así como una amplia experiencia. El centro clínico debe cumplir con todos los requisitos para la implementación segura de las técnicas intervencionistas. Una asistencia de enfermería eficiente, un área de trabajo especialmente equipado y un cuidado posterior eficaz se requieren para satisfacer todas las normas de seguridad.
- Las terapéuticas no farmacológicas utilizadas solas o en combinación con estrategias farmacológicas apropiadas, deberían ser parte de un plan integral de cuidados para la mayoría de los pacientes mayores, en especial con dolor crónico oncológico.
- Derivar a un centro interdisciplinario para el tratamiento del dolor debería ser considerado cuando el esfuerzo para manejar el dolor no encuentra las metas deseadas por el paciente y los prestadores de la salud.
- La morbilidad acompañante de estas técnicas es baja, y como tal no ofrece grandes dificultades.
- Se debe considerar el beneficio potencial de las terapias intervencionistas en todos los casos de dolor oncológico pero, en particular, cuando el dolor tiene una distribución anatómica precisa.
- “No debemos realizar una técnica invasiva en un mayor, sino tratar a un mayor con una técnica invasiva para mejorar su calidad de vida”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Markman JD. Estrategias intervencionistas para el tratamiento del dolor. *Anesthesiology Clin N Am* 2007; 25:883-98.
2. Pérez-Cajaraville J. Manual práctico de dolor neuropático. ISBN 978-84-8086-456-5. Utilidad actual de los bloqueos nerviosos y la radiofrecuencia en el alivio del dolor neuropático (Barcelona) 2009; 14:189-211.
3. Eisenberg, et al. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain. *Anaesthesia & Analgesia* 1995; 80:290-5.
4. Carceller Malo M.^a, Fidalgo Pérez M.^aI. V Dolor oncológico: 4.º Escalón J. Congreso Sociedad Española de Dolor.
5. Martínez-Salio A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)* 2009; 133(16):629-36.
6. De León-Casasola O. Critical evaluation of chemical neurolysis of the sympathetic axis for cancer pain. *Cancer control* 2000; 7(2): 142-8.
7. Everett CR, Shah RV, Sehgal N, McKenzie-Brown AM. A systematic review of diagnostic utility of selective nerve root blocks. *Pain Physician* 2005; 8:225-33.
8. Abejón D, y col. Tratamiento de la radiculopatía lumbar con radiofrecuencia pulsada. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11:345-52.
9. Broggi G, Franzini A, Lasio G, et al. Long-term results of percutaneous retrogasarian thermorhizotomy for "essential" trigeminal neuralgia: considerations in 1000 consecutive patients. *Neurosurgery* 1990; 26:783-6.
10. Patel A, Kassam A, Horowitz M, Chang Y. Microvascular decompression in the management of glossopharyngeal neuralgia: Analysis of 217 cases. *Neurosurgery* 2002; 50(4):705-10.
11. North R, Kidd D, Campbell J, Long D. Dorsal root ganglionectomy for failed back surgery syndrome: A 5-year follow-up study. *J Neurosurg* 1991; 74:236-42.
12. Pérez-Cajaraville J, Cavero V, Blanco T, Parodi E, Abejón D. Radiofrecuencia pulsada del ganglio dorsal de las raíces lumbares. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 18(2):135-40.
13. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome (Type I, RSD; Type II, causalgia): Controversies. *The clinical journal of pain* 2000; 16:S33-40.
14. Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve block in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain* 2000; 87(2):121-9.
15. Miles Day. Sympathetic Blocks: The Evidence. *Pain Practice* 2008; 98-109.
16. García Franco CE, Pérez-Cajaraville J, et al. Prospective study of percutaneous radiofrequency sympathectomy in severe hyperhidrosis and facial blushing: efficacy and safety findings. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011.
17. Stanton-Hicks. Thoracic sympathetic block: A new approach. *Tech Reg Anesth* 2001; 5(3):94-9.
18. Mekhaail N, Malak O. Lumbar sympathetic blockade. *Tech Reg Anesth* 2001; 5(3):99-102.
19. De León-Casasola O. Critical evaluation of chemical neurolysis of the sympathetic axis for cancer pain. *Cancer control*.
20. Pérez-Cajaraville J, Mínguez A, Abejón D. Infusión intraespinal de fármacos. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; (Suppl. 2):45-63.
21. Plummer JL, et al. Antinociceptive and motor effects of intrathecal morphine combined with intrathecal clonidine, noradrenaline, carbachol or midazolam in rats. *Pain* 1992; 49:145-52.

22. Raffaelli W, Sarti D, Demartini L, Sotgiu A, Bonezzi C. Italian registry on long-term intrathecal ziconotide treatment. *Pain Physician* 2011; 14:15-24.
23. Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *J Support Oncol* 2005; 3:399-408.
24. Krames ES. Practical issues when using neuraxial infusion. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13:37-44.
25. Ruppen W, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Infection rates associated with epidural indwelling catheters for seven days or longer: systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care* 2007; 6:3.
26. Aprili D, Bandschapp O, Rochlitz C, Urwyler A, Ruppen W. Serious complications associated with external intrathecal catheters used in cancer pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 111:1.346-55.
27. Brose WG, Gutlove DP, Luther RR, Bowersox SS, McGuire D. Use of intrathecal SNX-111, a novel N-type Voltage sensitive calcium channel blocker in the management of intractable brachial plexus avulsion pain. *Clin J Pain* 1997; 13:256-9.

Patrocinado por

