



## NOTA CLÍNICA

# Dolor irruptivo refractario a ketamina y metadona resuelto con abordaje multimodal

Juan Manuel Núñez Olarte<sup>a,\*</sup>, Antonio Noguera<sup>b</sup>, Nuria Pérez de Lucas<sup>c</sup>  
e Isabel Barreiro Meiro<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Cuidados Laguna, Madrid, España

<sup>c</sup> Equipo de Soporte de Atención Domiciliaria Área 1, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 15 de octubre de 2010; aceptado el 15 de noviembre de 2010

Disponible en Internet el 13 de febrero de 2012

### PALABRAS CLAVE

Dolor irruptivo;  
Cáncer;  
Metadona;  
Ketamina;  
Baclofeno

### KEYWORDS

Breakthrough pain;  
Cancer;  
Methadone;  
Ketamine;  
Baclofen

**Resumen** Presentamos el caso de una paciente de 28 años de edad que padece un tumor óseo sacro de células gigantes con invasión pélvica desde hace dos años manteniendo un excelente estado funcional. Durante este tiempo ha sido tratada por su Equipo de Soporte de Atención Domiciliaria, con dos ingresos en una Unidad de Cuidados Paliativos de Media Estancia. La enferma accedió a nuestra Unidad de Cuidados Paliativos agudos para manejo de múltiples crisis de dolor irruptivo en miembro inferior derecho de intensidad 10/10, asociadas a toxicidad grave inducida por ketamina. Dichas crisis no se controlaban con una combinación de metadona, venlafaxina, gabapentina, paracetamol, antiinflamatorios, esteroides, diazepam, baclofeno y ketamina. Tras una adecuada identificación clínico-radiológica de la etiología de las crisis de dolor, se obtuvo un adecuado control del mismo mediante un abordaje terapéutico multimodal. Dicho abordaje incluyó la retirada de la ketamina, rotación opioide a morfina, optimización de las dosis de baclofeno, radioterapia paliativa y bisfosfonatos.

© 2010 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### The management of breakthrough pain refractory to methadone and ketamine using a multimodal approach

**Abstract** We report the case of a 28 year-old patient with a giant cell sacral bone tumour with pelvic invasion for two years, who maintained an excellent functional status. During this time she was cared for by the Home Care Support Team, with two admissions to a chronic Palliative Care Unit. The patient was admitted to our acute Palliative Care Unit for the management of severe breakthrough pain in the right lower limb with 10/10 intensity, associated to severe

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmnunez.hugm@salud.madrid.org](mailto:jmnunez.hugm@salud.madrid.org) (J.M. Núñez Olarte).

toxicity induced by ketamine. The multiple pain crises were not adequately controlled with a combination of methadone, venlafaxine, gabapentin, acetaminophen, antiinflammatory drugs, steroids, diazepam, baclofen and ketamine. After an adequate clinical – radiological identification of the origins of the pain crises, the pain was successfully controlled with a multimodal therapeutic approach. This approach included discontinuation of ketamine, opioid rotation to morphine, titration of baclofen doses, palliative radiotherapy and biphosphonates.

© 2010 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El manejo adecuado del dolor irruptivo (DI) oncológico está siendo objeto de revisión y actualización constante en la literatura paliativa de unos años a esta parte. La abundancia de nuevos fármacos opioides diseñados como rescate para el DI pueden producir un efecto paradójicamente negativo en el manejo del mismo. Ello se produciría si olvidamos que el empleo de la medicación de rescate es tan solo una más de las estrategias necesarias en el abordaje multimodal del DI. El manejo etiológico del DI y la modificación de la pauta analgésica de base, por citar tan solo algunas de las estrategias posibles, resultan hoy tan importantes para un correcto manejo del sufrimiento del paciente como lo fueron en el pasado<sup>1</sup>.

Se presenta un caso de dolor basal de origen mixto de muy difícil manejo en una enferma que presentaba crisis de dolor irruptivo refractarias a la combinación de varios fármacos, entre ellos: metadona, venlafaxina, gabapentina y ketamina. El caso ilustra, además, perfectamente las ventajas que se obtienen con la derivación oportuna de pacientes entre los diferentes recursos específicos de cuidados paliativos (CP), dentro de un sistema de atención integral de CP como el ofrecido en la Comunidad de Madrid<sup>2</sup>. Estudios comparativos publicados han demostrado ya diferencias significativas en la complejidad-agudeza de los síntomas, entre pacientes atendidos por diferentes recursos de un sistema integral<sup>3,4</sup>.

## Caso clínico

La paciente RGA de 28 años de edad fue diagnosticada en junio de 2008 de tumor óseo de células gigantes (osteoclastoma) a nivel sacro, siendo tratada con radioterapia tras desestimarse tratamiento quirúrgico y quimioterápico. Entre sus antecedentes personales tan solo destacaban una obesidad mórbida, y la presencia de un legrado en 2007. En el momento del diagnóstico la gran masa de partes blandas necrosada de 12 cm destruía la práctica totalidad del sacro y cóccix e invadía el canal raquídeo y ala ilíaca derecha, con extensión en escotadura ciática derecha y desplazamiento pélvico de sigma, útero y vejiga. Tras valoración por el Equipo de Soporte Hospitalario (ESH) del Hospital «12 de Octubre», la paciente fue derivada para seguimiento por el Equipo de Soporte de Atención Domiciliaria (ESAD) Área 11.

En la revisión de 9 meses más tarde la masa fracturaba ambas alas sacras, ya invadía canal medular y en el lado

izquierdo presentaba una prolongación hacia el músculo piri-forme. Unos meses más tarde se producía el primer ingreso en la unidad de CP (UCP) de Media Estancia Centro «La Laguna» (mayo 2009) para control analgésico, obteniéndose mejoría en la movilización de la paciente tras rotación de fentanilo transdérmico a metadona, ajuste de adyuvantes y tratamiento fisioterápico. Durante su ingreso sufrió además una neumonía hospitalaria. Desde el alta en esa fecha, RGA estuvo en seguimiento por el ESAD Área 1, al desplazarse la paciente al domicilio paterno para cuidados domiciliarios.

En noviembre y diciembre de 2009 la paciente ingresó en el Hospital «12 de Octubre» por gripe A y tromboembolismo pulmonar bilateral masivo. En febrero de 2010, y tras una caída, se objetivaron fracturas en ramas públicas. En estos episodios fue atendida por el ESH del Hospital «12 de octubre», manteniéndose una buena coordinación con el ESAD Área 1. Durante un total de 11 meses la paciente mantuvo un buen control analgésico mediante los ajustes terapéuticos, y seguimiento cercano, por parte del ESAD.

Recientemente la enferma había ingresado nuevamente en la UCP del Centro de Cuidados «La Laguna», a petición de su ESAD, por dolor de difícil control con componente neuropático por invasión del canal medular y afectación de los dos plexos lumbosacros con irradiación a miembros inferiores. Además asociaba componente incidental óseo y somático por afectación del músculo piramidal, así como presencia de espasmo muscular por posturas antiálgicas. Durante su estancia en el centro, la paciente había presentado esta vez una mala evolución con fisioterapia y electroestimulación, precisando de aumento de metadona y coadyuvantes. Ante la sospecha de toxicidad cardíaca por metadona, se introdujo ketamina parenteral con intención de reducir la dosis de metadona, con escasa respuesta. Simultáneamente se había desarrollado estreñimiento inducido por opiodes (EIO) y un síndrome de Cushing iatrogénico. Para el EIO la paciente ya había estado recibiendo tratamiento con metilnaltrexona durante su estancia en domicilio, con una respuesta irregular.

Con la intención inicial de valorar la posibilidad de una analgesia espinal, la enferma fue trasladada a nuestra UCP de agudos en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) en la mañana del 27/05/10. El tratamiento prescrito en el momento de la derivación a esta UCP era de: metadona 20 mg/8h oral, gabapentina 900 mg / 8 h, venlafaxina 75 mg en desayuno-cena, paracetamol 1 gr/8h oral, baclofeno 10 mg /8h, ketorolaco 10 mg/8h, dexametasona 4 mg en desayuno, pantoprazol 40 mg en desayuno, hidróxido de magnesio 15 cc en desayuno-cena, sennosidos

10 gotas en desayuno-cena, furosemida 40 mg en desayuno, espironolactona 100 mg en comida, haloperidol 1 mg /8h, diazepam 5 mg antes de acostarse, ketamina 250 mg en 100 cc a pasar en 24 h sc, heparinas de bajo peso molecular sc.

A su ingreso en la UCP del HGUM la paciente refería:

- dolor basal 2-3/10, siendo durante las noches de 4/10 lo que impedía el descanso nocturno, obteniéndose un alivio del 75% en media hora con los rescates de morfina pautados, alivio que duraba en torno a 2 horas.
- dolor irruptivo que comenzaba en el lado derecho, contraía secuencialmente la musculatura glútea derecha y la musculatura del suelo pélvico bilateral y que terminaba irradiando en diez minutos a miembro inferior derecho con intensidad 10/10. Ante estos episodios de DI no experimentaba alivio con ninguno de los fármacos de rescate; el dolor se disparaba por la maniobras de defecación, sedestación y bipedestación.
- hipoestesia acusada en silla de montar con irradiación a miembros inferiores
- incontinencia urinaria e incapacidad para defecar; precisando de enema obligatorio cada 48 horas para poder realizar deposición.
- disnea suspirosa frecuente tras episodio de gripe A, con ronquido nocturno y episodios de apnea del sueño percibidos por la familia desde hacía años, pero últimamente más intensos.
- somnolencia, mareos y alucinaciones visuales que achacaba a la introducción de la ketamina.

La exploración física mostraba una mujer joven con obesidad mórbida, cuello corto, estigmas Cushingoides, y buen estado general con un *Palliative Performance Scale*<sup>5</sup> (PPS) de 60%. Destacaba la presencia de la hipoestesia referida con paraparesia distal. La saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) era adecuada mientras se mantenía despierta, pero se objetivaron episodios de desaturación significativos durante el sueño.

Entre las exploraciones complementarias efectuadas se realizó un TAC toraco-abdomino-pélvico que mostró crecimiento de la masa tumoral hasta 19 cm con invasión del canal sacro, ambas articulaciones sacroilíacas, pala iliaca derecha y primeras vértebras coccígeas, con extensión por el agujero ciático izquierdo e incipiente invasión del agujero ciático derecho. Se objetivaba además invasión pélvica extraósea con una atrofia grasa de ambos músculos piramidales por la infiltración neurogénica, fracturas por insuficiencia ósea de ramas ilio e isquiopúbicas derechas, y reacción perióstica alrededor de la tuberosidad isquiática izquierda (figs. 1, 2 y 3).

Ante los hallazgos de la historia clínica y la exploración física (que relacionaban las crisis refractarias de DI con un espasmo muscular) se procedió a rotación opioide de metadona a morfina parenteral, incremento de las dosis de baclofeno y retirada progresiva completa de ketamina. Todo ello se efectuó con monitorización continua de la SO<sub>2</sub>. La respuesta analgésica ante los episodios de DI fue excelente, con desaparición de los efectos secundarios producidos por la ketamina. Por otro lado el EIO fue controlado con metilnaltrexona y gastrocinéticos. Además la paciente recibió irradiación paliativa antiálgica sobre la localización



**Figura 1** Masa sacra de 19 cm de diámetro con invasión de canal sacro, afectación de ambas articulaciones sacroilíacas y afectación de la pala iliaca derecha.

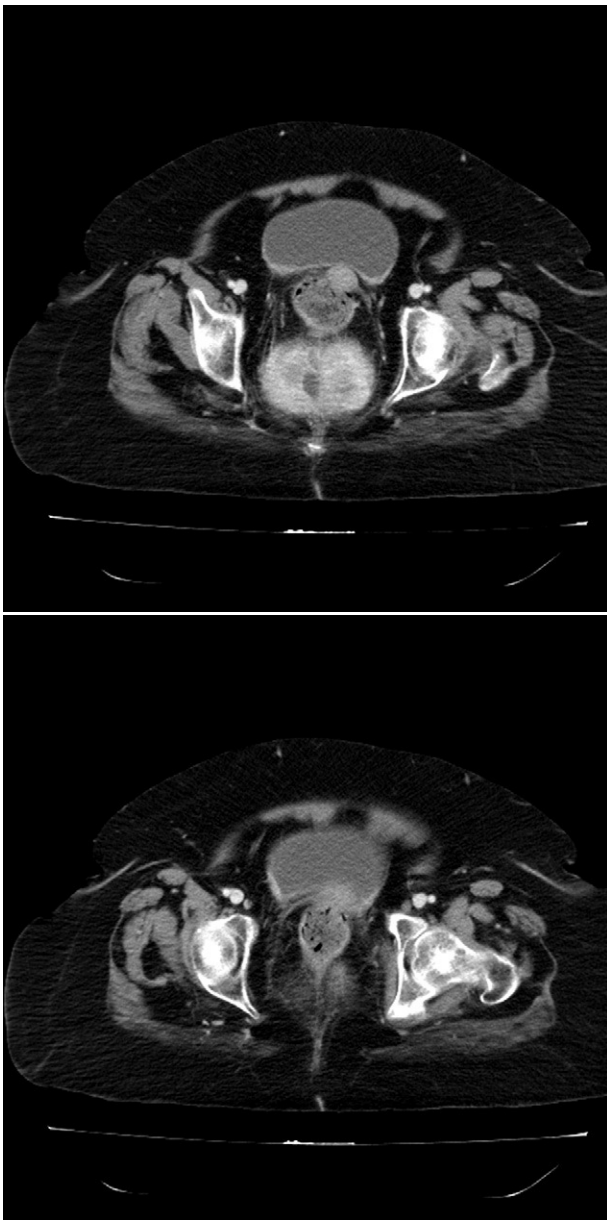
tumoral, lo que permitió una reducción progresiva de las dosis de esteroides.

Varios servicios se implicaron en el manejo de RGA. La unidad de Dolor Crónico desestimó la analgesia espinal y el bloqueo piramidal por imposibilidad técnica, y por los riesgos implícitos que implicaban dichos procedimientos. El servicio de Neumología confirmó el diagnóstico de Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) con estudio polisomnográfico y recomendó pérdida de peso, evitación de fármacos sedantes y ventilación mecánica no invasiva nocturna si fuese precisa. En este sentido, y durante su estancia en la UCP, tras la retirada de la ketamina y con dosis estables de morfina, baclofeno, venlafaxina y gabapentina, la paciente ya no presentó nuevos episodios de desaturación nocturnos en los registros efectuados con regularidad.

El servicio de Estomatología valoró a la paciente previamente a la administración de bifosfonatos por el posible riesgo de osteonecrosis maxilar. El servicio de Nutrición-Dietética pautó dieta de 1.200 calorías.

La enferma se trasladó a nuestra UCP de subagudos del HGUM en la tarde del 16/06/10 con intención de valorar posibilidades de rehabilitación. Ante la presencia de un síndrome de cola de caballo con paraparesia distal y afectación de miotomas correspondientes, el servicio de Rehabilitación no consideró que la misma pudiese resultar beneficiosa. Se insistió, por tanto, en la pérdida de peso para optimizar la capacidad funcional residual de los miotomas no afectados. Las últimas semanas previas al alta se emplearon en rotación opioide de morfina parenteral a oral, presentando la paciente un agravamiento de su EIO por este motivo.

El tratamiento en el momento del alta a su domicilio incluía: metilnaltrexona 12 mg/48 h sc, dexametasona 2 mg/24 h oral, baclofeno 20 mg/8 h, paracetamol 500 mg/8 h, morfina 260 mg/12 h oral, gabapentina 800 mg/8 h y venlafaxina 75 mg/12 h, entre otros medicamentos.



**Figuras 2 y 3** Extensión pélvica extraósea de la masa con atrofia grasa de ambos músculos piramidales y afectación del suelo pélvico.

En el momento de redactar este artículo la paciente permanece controlada en su domicilio familiar, bajo los cuidados del ESAD Área 1 y su médico de Atención Primaria. Por último, y durante su estancia en la UCP del HGUGM, la paciente otorgó su consentimiento para la utilización con fines científicos y de investigación de la historia de su DI.

## Discusión

En el recientemente publicado consenso de la Asociación Inglesa de CP sobre el manejo de DI por cáncer, Davies et al.<sup>6</sup> insisten en la importancia de individualizar el manejo del DI. En nuestra paciente esta había sido la estrategia empleada por los equipos de CP que intervinieron en su cuidado, y

a pesar de ello se produjo una verdadera situación de DI refractario que obligó a la derivación a una UCP de agudos.

La combinación de fármacos y estrategias no farmacológicas, empleadas antes de la crisis refractaria, es ciertamente muy extensa y completa: rotación opioide a metadona, gabapentina, venlafaxina, baclofeno, diazepam, paracetamol, AINES, esteroides, ketamina, fisioterapia y electroestimulación. Recientes revisiones de la literatura<sup>1,6</sup> avalan la estrategia utilizada y, ciertamente, se había conseguido un control adecuado del dolor basal e irruptivo durante cerca de un año.

Posiblemente la clave del éxito analgésico durante la estancia en la UCP de agudos residió en las posibilidades diagnósticas y terapéuticas que ofrecen este tipo de centros. La rápida identificación clínico/radiológica de la naturaleza específica del DI de la paciente (espasmo muscular) diferente de la naturaleza del dolor basal (mixto neuropático-nociceptivo), permitió buscar una nueva estrategia terapéutica multimodal. Es importante recordar aquí que uno de los últimos dolores universalmente aceptados como refractarios al manejo con opioides, es el dolor por espasmo de musculatura estriada<sup>7</sup>.

En este sentido la rápida optimización de la dosis de baclofeno, junto con la simultánea retirada de la ketamina, probablemente fueron los factores que más contribuyeron a la rápida mejoría experimentada por la paciente. Estos ajustes fueron realizados bajo monitorización continua mediante pulsioxímetro, y siguiendo las recomendaciones establecidas por Neumología ante el diagnóstico de SAOS. Otras medidas efectuadas con menos urgencia a lo largo del ingreso han podido contribuir a un mejor control del DI; por ejemplo, mediante el tratamiento de la etiología subyacente del DI con radioterapia y bisfosfonatos. De hecho, tanto el ESAD responsable como la UCP de media estancia habían intentado varias veces iniciar el tratamiento de bisfosfonatos, pero no se pudo iniciar ante la negativa de la enferma a ser evaluada previamente por un estomatólogo. A diferencia de otros casos con supervivencias más cortas (y más habituales en nuestra población), nuestra paciente con su tumor de lento crecimiento es una firme candidata a la temida complicación de la osteonecrosis maxilar<sup>8</sup>.

Por otro lado la complejidad del abordaje multimodal finalmente seleccionado para este caso queda evidenciada por el elevado número de especialidades médicas implicadas además de los especialistas de CP: Unidad de Dolor, Oncología Radioterápica, Neumología, Estomatología, Rehabilitación, Nutrición.

Por último, las revisiones sistemáticas de la literatura más recientes han sido incapaces de concluir si un modelo específico de CP es más o menos eficaz, o/y eficiente, que otro<sup>9</sup>. No es ni mucho menos objetivo de esta nota despejar esta incógnita ni contribuir al debate. No obstante, resulta obvio que la complejidad de la situación clínica de la enferma pudo ser abordada gracias a los recursos disponibles, a la coordinación eficaz entre los distintos recursos de CP, y a la ubicación en un hospital de agudos de la UCP<sup>10</sup>. Posiblemente este caso ilustra adecuadamente la necesidad de Unidades específicas de CP a todos los niveles; unidades que trabajen coordinadamente en beneficio del paciente, evitando la innecesaria competencia entre los diferentes entornos<sup>11</sup>.

## Conclusiones

La experiencia clínica acumulada en el manejo de las diversas estrategias posibles para el DI, junto con la disponibilidad o ausencia de determinadas técnicas, son las que condicionan el abordaje final de este dolor en un determinado programa de CP. A pesar de las interesantes novedades terapéuticas, el abordaje multimodal del DI sigue resultando fundamental para el bienestar de nuestros enfermos.

## Conflicto de intereses

El Dr. Núñez Olarte ha realizado investigación y/o formado parte de comités científicos para los siguientes laboratorios: Wyeth, Pfizer, Nycomed, Cephalon, Ferrer, Prostrakan, Mundipharma, Roxane, Asta.

## Agradecimientos

A nuestros compañeros en el Equipo de Soporte Hospitalario del Hospital «12 de octubre» por su contribución en el cuidado común de la paciente.

## Bibliografía

1. Núñez Olarte JM. Abordaje multimodal del dolor irruptivo en cáncer. Abstract en el 8(Congreso de la SECPAL, La Coruña junio 2010. *Medicina Paliativa*. 2010;17 suppl 1:5-8.
2. Grupo de trabajo del Plan Integral. Plan Integral de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid 2005-2008. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo; 2005.
3. Bruera E, Neumann C, Brenneis C, Quan H. Frequency of symptom distress and poor prognostic indicators in palliative cancer patients admitted to a tertiary palliative care unit, hospices and acute care hospitals. *J Palliat Care*. 2000;16:16-21.
4. Núñez Olarte JM, Santos Miranda JA, Cuesta Alvaro P. Estudio transversal europeo de cuidados paliativos de la EAPC: análisis estadístico de variables. Ponencia - Abstract en el VI Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), junio de 2006. *Medicina Paliativa*. 2006;13 suppl 1: 1-5.
5. Anderson F, Downing MG, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative Performance Scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care*. 1996;12:5-11.
6. Davies NA, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zepetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13:331-8.
7. Núñez Olarte JM, Rojas Alcobendas M, Sanz Llorente B, Moreno Díaz R. Manejo del dolor difícil oncológico. En: Núñez Olarte JM, López Imedio, editores. Guía rápida de manejo avanzado de síntomas en el paciente terminal. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 3-16.
8. Ripamonti C, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with biphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009;20:137-45.
9. García-Pérez L, Linertová R, Martín-Olivera R, Serrano-Aguilar P, Benítez-Rosario MA. A systematic review of specialised palliative care for terminal patients: which model is better? *Palliat Med*. 2009;23:17-22.
10. Porta Sales J, Gómez Batiste X, Núñez Olarte JM, Pascual López A. Unidades de Cuidados Paliativos de agudos. En: Walsh D, Caraceni A, Fainsinger R, Foley K, Glare P, Goh C, et al., editores. *Medicina Paliativa*. Barcelona: Elsevier España; 2010. p. 208-12.
11. Gómez Batiste X, Porta Sales J, Paz S, Rocafort J, Stjernsward J. Desarrollo de programas: medicina paliativa y servicios de salud pública. En: Walsh D, Caraceni A, Fainsinger R, Foley K, Glare P, Goh C, et al., editores. *Medicina Paliativa*. Barcelona: Elsevier España; 2010. p. 198-203.