



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



REVISIÓN

Dolor en hematología clínica

J.L. Aguilar^{a,*}, C. Guanyabens^b, P. Romero^b, R. Pelàez^a, S. Fernández^a, J. Mata^a, P. Valentí^a, J. Carbayo^a, C. Batet^a y J. Santamaría^c

^a Servicio de Anestesiología, Reanimación y Unidad del Dolor, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Comarcal de Inca, Inca, Mallorca, España

^c Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital General (GESMA), Palma de Mallorca, España

Recibido el 10 de junio de 2009; aceptado el 12 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Dolor;
Hematología;
Oncología;
Cuidados paliativos;
Síntomas

Resumen

Objetivo: El objetivo de esta revisión es una puesta al día acerca del tratamiento del dolor así como los cuidados paliativos aplicables a pacientes con patología hematológica, oncológica o no.

En hematología hay diversas entidades nosológicas y causas que pueden requerir alivio del dolor u otros síntomas molestos para el paciente. Generalmente, se admite que sólo un 5% de los pacientes afectados de enfermedad hematológica maligna presenta cuadros de dolor, mientras que en otros tipos de cáncer (pulmón, próstata y mama que cursan, con frecuencia, con metástasis ósea) el porcentaje llega al 70-80% de los pacientes. El dolor puede venir motivado por la propia enfermedad, por infiltración leucémica o mielomatosa, destrucción ósea (75-80%), por los tratamientos empleados (15-19%), mucositis en neutropénicos, posmetotrexato, talidomida (parestesias), bortezomib (Velcade®), imatinib (Glivec®), trasplante de médula ósea, neurotoxicidad de citostáticos (vincristina, cisplatino) y radioterapia. El dolor no tiene relación con el cáncer en un 3-5% de casos (debilidad muscular y mialgia, úlcera por decúbito, neuralgia postherpética, procedimientos diagnósticos, etc.). Clásicamente la drepanocitosis, que no es una enfermedad prevalente en España, se encuentra entre las enfermedades hematológicas benignas que producen crisis de dolor.

En nuestra experiencia, 10 años después de nuestra primera revisión sobre el tema, el porcentaje de enfermos hematológicos que requieren atención específica al problema del "dolor" (entendido como "dolor total" la afectación de tipo físico, emocional, espiritual, social, laboral, familiar, etc.) se puede incrementar si englobamos no sólo a los pacientes con dolor, sino también a aquellos con síntomas más o menos desagradables durante el curso de su enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen 9 millones de casos nuevos de cáncer cada año, 6,7 millones de muertes anuales por esta causa y casi 25 millones de personas vivas con la enfermedad a los 3 años del diagnóstico. El dolor es de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaguilar@hsll.es (J.L. Aguilar).

moderado a intenso en un 40-50% de casos, y muy intenso o insoportable en un 25-30%; la OMS prevé 15 millones de casos nuevos de cáncer para el año 2020.

El cáncer hematológico (leucemia, linfoma y mieloma) es el quinto en frecuencia de presentación y el segundo en mortalidad por cáncer. El tratamiento del dolor y la medicina paliativa se basan en el control de los síntomas (entre éstos, en especial, el dolor) y en dar un soporte emocional correcto a los pacientes y a sus familias.

Material y métodos, y resultados: Se revisa y se hace una puesta al día de la bibliografía así como de nuestra experiencia en la prestación mencionada. Se describen las características generales de los síntomas de estos pacientes, la definición y clasificación de su dolor, y la terminología empleada en clínica del dolor. Posteriormente, nos centramos en el dolor oncohematológico, sus métodos de medida y la estrategia terapéutica recomendada por la OMS, aún vigente, para su control, incluyendo el concepto de “ascensor analgésico”, que sugiere mayor rapidez en subir la escalera analgésica cuando la situación lo requiere. También se incluye el concepto de rotación de opiáceos, así como el tratamiento de sus efectos secundarios más comunes: constipación, náuseas-vómitos, mareos, sedación, sobre todo en los pacientes de edad avanzada.

La clave del éxito en analgesia y control de síntomas es una terapia analgésica pautada o tratamiento del síntoma, tratamiento analgésico individualizado y utilización de la vía oral siempre que sea posible (por su mayor comodidad para el paciente).

Se comentan específicamente el dolor en la mucositis y en la drepanocitosis, así como los principios metodológicos del control de síntomas y del tratamiento farmacológico del dolor. Se explican las diferentes vías de administración de fármacos con sus ventajas e inconvenientes.

Conclusiones: Sólo el 5% de los pacientes afectados de hemopatías presenta cuadros de dolor intenso. La administración oral de opiáceos, según la escala analgésica de la OMS, es el método más eficaz, simple y eficiente (efectividad/coste) para el control del dolor en la enfermedad hematológica. Hay tablas de conversión equianalgésica entre ellos en caso de necesidad de rotación de opiáceos. Con ello, se consigue controlar el dolor del 85% de los pacientes.

Las técnicas analgésicas con perfusión subcutánea o catéter son un método excelente, pero más caro y complejo, para el control del dolor en estos pacientes. Sólo suelen ser necesarias en el 15% restante. Para su instauración se requiere un recuento normal de plaquetas y para evitar el riesgo de infección un recuento normal de granulocitos así como un control clínico riguroso.

© 2009 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pain;
Hematology;
Oncology;
Palliative care;
Symptoms

Pain in clinical hematology

Abstract

Objective: The present review aims to provide an update on the pain management and/or palliative care provided to patients with hematological disease, whether malignant or not.

In hematology, several entities may require alleviation of pain or other distressing symptoms. It is generally acknowledged that only 5% of patients with malignant hematological disease experience pain, while this percentage ranges from 70 to 80% in other types of cancer (lung, prostate and breast, which frequently lead to bone metastases). Pain may be caused by the disease itself, due to leukemic or myelomatoid infiltration, bone destruction (75-80%), the therapies administered (15-19%), mucositis in neutropenic patients, methotrexate, thalidomide (paresthesias), bortezomib (Velcade[®]), imatinib (Glivec[®]), bone marrow transplantation, neurotoxicity of cytostatic agents (vincristine, cisplatin) and radiotherapy. Pain is unrelated to malignant disease in 3-5% of patients (muscular weakness and myalgia, decubitus ulcers, postherpetic neuralgia, diagnostic procedures). Classically, sickle cell disease, which is not a prevalent disease in Spain, is included among the benign hematological diseases that produce pain exacerbations.

According to our experience, 10 years after our previous review on the topic, the percentage of hematological patients requiring specific management of “pain”

(understood as “global pain” = physical, emotional, spiritual, social, occupational, familial...) can increase if, in addition to patients with pain, we also include those with unpleasant symptoms of varying severity throughout the course of their disease.

The World health Organization (WHO) estimates that 9 million new cases of cancer occur each year, that there are 6.7 million annual deaths from cancer and that almost 25 million persons are still alive 3 years after diagnosis. Pain is moderate to intense in 40-50% of patients and very intense or intolerable in 25-30%. The WHO predicts that there will be 15 million new cases of cancer by 2020.

Hematological cancer (leukemia, lymphoma and myeloma) is the fifth most frequent form of cancer and the second most frequent cause of death from cancer. Pain management and palliative care are based on symptom control (including pain) and the provision of appropriate emotional support to patients and their families.

Material, methodology and results: We provide an update of the literature and summarize our experience in pain management and palliative care. The general features of symptoms in these patients are described, and the definition and classification of pain and the terms used in pain management are discussed. Next we focus on oncohematological pain, methods to measure this pain, and the therapeutic strategy still recommended by the WHO for its control. This strategy includes the “analgesic elevator”, which increases the speed in moving up the steps of the analgesic ladder when required by the situation. The concept of *opioid rotation* is also discussed, as well as treatment of the most common adverse effects of opioids: constipation, nausea-vomiting, drowsiness and sedation, especially in older patients.

The key to successful analgesia and symptom control lies in individually tailored analgesic regimens and the use of the oral route whenever possible (leading to greater patient comfort).

In particular, we describe pain related to mucositis and sickle cell disease, as well as the methodological principles in which symptom control is based and the pharmacological therapies used to relieve pain. The distinct routes of administration of these drugs are described, with their benefits and drawbacks.

Conclusions: Only 5% of patients with hematological disease experience severe pain. Oral opioid administration, according to the analgesic scale of the WHO, is the most effective, simple and efficient (cost/effectiveness) method for the management of pain in hematological disease. Conversion tables for use in opioid rotation are available. With this approach, pain can be controlled in approximately 85% of patients.

Analgesic techniques with subcutaneous infusion or catheters are also excellent methods for the management of pain in these patients, but are more expensive and complex. Such techniques are generally only necessary in the remaining 15% of patients and require a normal platelet count and, in order to prevent the risk of infection, a normal granulocyte count, as well as a rigorous clinical follow-up.

© 2009 Sociedad Española del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Hay 2 momentos de alto impacto emocional en los pacientes diagnosticados de cáncer, el primero en el momento de conocer el diagnóstico y el segundo en la fase terminal de la enfermedad¹.

En hematología hay diversas causas por las que puede ser necesaria la interrelación de profesionales de clínica del dolor y/o cuidados paliativos con el hematólogo.

Generalmente, se admite que sólo un 5% de los pacientes afectados de enfermedad hematológica maligna (leucemia, linfoma, mieloma) presenta cuadros de dolor, mientras que en otros tipos de cáncer (pulmón, próstata y mama) el porcentaje llega al 70-80% de los pacientes^{2,3}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen 9 millo-

nes de casos nuevos de cáncer cada año, 6,7 millones de muertes anuales por esta causa y hay casi 25 millones de personas vivas con la enfermedad a los 3 años del diagnóstico⁴. La prevalencia del dolor por cáncer se estima en un 50% en el momento del diagnóstico, llegando hasta el 75% en fases avanzadas. En un reciente metaanálisis, la prevalencia de dolor en supervivientes al cáncer es del 33% y la mayoría de ellos con 2 topografías de dolor distintas⁵.

El dolor es de moderado a intenso en un 40-50% de casos y muy intenso o insoportable en un 25-30%, y la OMS prevé 15 millones de casos nuevos de cáncer para el año 2020⁶.

El cáncer hematológico (leucemia, linfoma y mieloma) es el quinto en frecuencia de presentación, y el segundo en mortalidad por cáncer⁷. El tratamiento del dolor y la medicina paliativa se basan en el control de los síntomas (el

dolor entre éstos) y en dar un soporte emocional correcto a los pacientes y a sus familias⁸.

El dolor se clasifica en nociceptivo (somático y visceral), neuropático, mixto (los 2 previos en presentación conjunta) y psicógeno. En oncohematología suele ser mixto casi siempre. Además, la mayoría de pacientes relata 2 o más localizaciones/topografías del dolor, no una sola. Sólo se han detectado 4/11.000 pacientes con dolor oncológico que hayan tenido problemas de adicción a opiáceos empleados en su tratamiento de dolor, lo que desmitifica el miedo a la prescripción por esa razón⁶.

En nuestra experiencia, el porcentaje de pacientes hematológicos que requieren atención específica al problema del “dolor” (entendido como “dolor total” la afectación de tipo físico, emocional, espiritual, social, laboral, familiar, etc. —más adelante nos extenderemos en este concepto—) se puede incrementar si se engloba no sólo a los pacientes con dolor, sino también a aquellos con síntomas más o menos desagradables durante el curso de su enfermedad⁸.

El control sintomático es la base en la que se sustentan los demás principios de los cuidados paliativos. El dolor es el síntoma principal en gran número de pacientes oncológicos. En los últimos años, la metodología del tratamiento de síntomas ha avanzado espectacularmente, permitiendo grandes avances, y también se ha llegado a acuerdos relevantes consensuados acerca de su evaluación y monitorización. En la tabla 1 se exponen los principios metodológicos y las bases del control de los síntomas más frecuentes, enfatizando el síntoma dolor.

Características generales de los síntomas en pacientes hematológicos

Los pacientes hematológicos pueden presentar los siguientes síntomas:

- Síndrome sistémico (astenia, anorexia, pérdida ponderal).
- Dolor.
- Constipación.
- Sequedad de boca.
- Síntomas psicológicos.

Estos síntomas pueden ser cambiantes y se deben valorar tanto en su intensidad como en su duración.

Los síntomas se pueden agrupar según 6 características concurrentes: múltiples, intensos, multifactoriales, cambiantes, y con carácter total o multidimensional, además de su probabilidad razonable de control.

Síntomas múltiples

En un mismo paciente coexisten siempre diversos síntomas, que causan distintos grados de incapacidad, preocupación o impacto emocional, dependiendo de muchos factores.

La frecuencia de diferentes síntomas oscila entre 8 y 10 en series publicadas⁸. En la experiencia de clínicas del dolor y unidades de cuidados paliativos hay, en la primera visita, una media de 8 síntomas distintos que, en el caso del dolor,

oscila entre 2,5 y 3 tipos de dolores de topografía distinta y de distinta causa. Un 41% de enfermos expresaba 3 o más dolores y un 68,5%, 2 o más dolores diferentes. Solamente un 19% tenía un dolor único⁸.

- El grupo de síntomas de mayor prevalencia es el que se podría considerar “síndrome sistémico”, constituido por debilidad, anorexia y pérdida de peso, que son, además, los que más preocupan a los enfermos. En el paciente hematológico inmunocomprometido la fiebre se suma a ellos.
- La frecuencia de dolor es muy variable (60-85%), y es obviamente superior en función del patrón de referencia de pacientes más complejos, con una media aproximada de 70%. En cualquier caso, el dolor no es casi nunca el más prevalente de los síntomas de los pacientes hematológicos.
- La constipación y la boca seca son síntomas muy frecuentes, y muy olvidados en su detección y tratamiento, con la particularidad de que generan mucho malestar, y su tratamiento es, a veces, sencillo y eficaz.
- Los síntomas neuropsicológicos son un grupo relevante, muy especialmente en fases muy avanzadas y en pacientes geriátricos, en los que su frecuencia es mucho mayor. Sobre todo, se aprecia ansiedad, depresión e insomnio.
- Hay síntomas de frecuencia intermedia o escasa, pero de gran impacto en el enfermo y su familia, como la disnea, los estados confusionales o el sangrado masivo.

La frecuencia de los distintos síntomas depende, obviamente, del tipo de proceso neoplásico, su localización y extensión.

En algunas localizaciones de tumor primario (sarcomas de hueso), el dolor es un síntoma frecuente y precoz, así como un indicador del tipo de diseminación (ósea más dolorosa, linfática no da dolor inicial). En otros casos, los síntomas se relacionan con tratamientos específicos en fases iniciales (p. ej., la odinofagia y disfagia intensas asociadas a la mucositis por quimioterapia intensiva de las leucemias agudas). Hay estudios que correlacionan la frecuencia de síntomas con la localización tumoral, podríamos hablar de “síndromes asociados” a determinados tumores avanzados.

Por ejemplo, en los pacientes tratados con cirugía + poliquimioterapia + radioterapia por tumores localmente avanzados de cabeza y cuello que presentan recidiva, y que tienen dolores (invasión de tejidos blandos + fibrosis radiogénica + dolor neuropático + hombro doloroso posvaciamiento gástrico y movilización cervical) y trastornos severos de la boca (disfagia, odinofagia, xerostomía, fistula). También hay que decir que, cuando hay un tumor metastásico extenso y multifocal, el patrón sintomático es muy similar, independientemente de la localización inicial.

También se han descrito “síndromes metastáticos” más específicos, en función de los órganos afectados, especialmente en tumores que pueden tener una diseminación muy selectiva (ósea en enfermas con cáncer de mama, o en enfermos con cáncer de próstata o pulmón).

El carácter múltiple de los síntomas obliga a una evaluación sistemática inicial y a una monitorización de su evolución, que incluyan su intensidad, causa, impacto en actividades de vida cotidiana, impacto emocional y probabilidad

Tabla 1 Síndromes comunes de dolor: dolor relacionado con el tumor

Lesiones óseas/metástasis	Alcaloides vinca: vincristina, vinblastina
Expansión de la médula ósea	Epotilonas: ixabepilona
Síndrome vertebral	Otros: bortezomib, lenalidomida, talidomida, imatinib
Infiltración local	Posthormonal
Implicación de la base del cráneo	Exacerbación del dolor óseo
Visceral	Artralgia, mialgia
Distensión de la cápsula hepática	Posquirúrgico
Síndrome retroperitoneal	Dolor agudo causado por un procedimiento o posquirúrgico
Obstrucción intestinal	Dolor imaginario del miembro/dolor postamputación
Obstrucción de la uretra	Síndrome posnefrectomía
Neuropatías/plexopatías	Síndrome posmastectomía
Neuropatías craneales	Síndrome postoracotomía
Enfermedad leptomenígea	Disección del cuello posradical
Metástasis a la base del cráneo	Mialgia del suelo pélvano
Mononeuropatías	Bisfosfonatos
Polineuropatías	Dolor óseo, osteonecrosis
Braquial, cervical, sacro	Aspecto emocional del dolor
Síndrome cauda equina	Dolor agudo relacionado con el cáncer
Síndrome paraneoplásico	Relacionado con el diagnóstico o tratamiento
Osteoartropatía	Pacientes que mantienen la esperanza
Ginecomastia	Soportan el dolor sin buscar tratamiento
Neuropatía sensitivomotora	Dolor recurrente
Síndromes comunes de dolor: dolor secundario al tratamiento posradioterapia	Se identifica con reactivación de la enfermedad
Enteritis	Efectos psicológicos devastadores
Fibrosis por radiación	Dolor crónico relacionado con el cáncer
Osteorradionecrosis	Asociado con el tratamiento
Mielopatía	Adaptación psicológica buena o mala
Neuropatía/plexopatías	Preocupación sobreañadida: recuperar su estilo de vida
Braquial, sacro	Asociado con la progresión tumoral
Exacerbación del dolor después de un radiofármaco	Desesperanza, ideas negativas
Cistitis inducida por radiación	Pacientes con dolor crónico preexistente
Posquimioterapia	Requieran intervención intensiva y apoyo
Artralgia, mialgia	Comportamiento doloroso establecido
Inhibidores de la aromatasa	Diagnóstico preciso imprescindible
Necrosis avascular	Pacientes con historia de abuso de fármacos
Dolor abdominal crónico	Difícil evaluación y tratamiento
Mucositis	Riesgo de tratamiento inadecuado
Neuropatía	Coordinar rehabilitación y trabajo social
Productos con base en el platino: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino	Pacientes en situación de agonía
Taxanos: paclitaxel, docetaxel	La adecuación del tratamiento tiene un gran impacto en el paciente y su familia

Según Foley⁹.

de control. Por otra parte, expresa el carácter complejo de la situación clínica de estos pacientes y la necesidad de un abordaje muy global e interdisciplinario. La intensidad de los síntomas depende de muchos factores (percepción, significado, ánimo, moral, tipo de estímulo nociceptivo, etc.). Clásicamente, ya se identificaban factores de modulación de la percepción, y Twycross¹⁰ describe el ánimo, la moral y el significado (*mood, morale, meaning*) como los moduladores de la intensidad de la percepción ante un mismo estímulo nociceptivo. Podemos añadir los factores asociados al grado de control de los demás síntomas, la compañía, la

distracción, el afecto y los factores modificables del ambiente, y tendremos una buena base terapéutica para atender bien a nuestros enfermos, ya que la mejora de estos factores aumentará el umbral de su percepción, haciendo los más controlables.

La frecuencia de dolor extremo-incapacitante de larga duración en la primera visita depende del patrón de referencia, y oscila entre el 5 y el 15%. Se trata de enfermos agotados por una larga evolución de dolor incapacitante, con síntomas asociados difíciles (agotamiento, insomnio, debilidad, depresión reactiva, irritabilidad y pérdida de

confianza en sus equipos). Se trata de situaciones muy difíciles, y en las que deben tomarse medidas intensivas de soporte.

En resumen, se puede afirmar que, en una tercera parte de los pacientes que acuden a clínica del dolor o servicios de cuidados paliativos, hay síntomas muy intensos de larga duración, y que requieren intervenciones muy complejas y tenaces. A medida que la enfermedad avanza, la intensidad de los síntomas sistémicos o los de difícil control se incrementa. Estos datos deben hacernos reflexionar sobre intervenciones más tempranas y también en la preparación del ajuste en situaciones de deterioro previsible.

El estudio exhaustivo de los síntomas ha permitido conocer muy bien las distintas causas de los síntomas más frecuentes. Podemos destacar que hay causas muy distintas de un mismo síntoma, y que siempre debe elaborarse una hipótesis causal, clínicamente, o con exploraciones complementarias. Conocer las causas permitirá un tratamiento farmacológico específico, con bases fisiopatológicas, y aumentará la eficacia de éste.

Poniendo como ejemplo el dolor¹⁰, se observan las diferentes posibilidades. Llama la atención que más del 30% de los dolores presentes en 100 enfermos no tenían relación directa con la presencia del tumor o sus metástasis, y requerían un tratamiento completamente distinto (dolores debidos a inmovilización por encamamiento, poscirugía o radioterapia), que requieren un tratamiento muy específico, distinto del dolor por invasión, y que, además, muchas veces se perciben por el paciente como signos de la progresión de la enfermedad, sin estar relacionados con ella.

En el caso de las náuseas y vómitos, puede observarse claramente la diferencia de tratamiento entre los vómitos debidos a toxicidad de los opiáceos, toxicidad por quimioterapia, los de la hipertensión endocraneana, los inducidos por la presencia de fecalomás, los secundarios a una obstrucción intestinal tumoral, o los debidos a la hipercalcermia.

En la mayoría de casos, se podrá establecer las causas con una buena anamnesis y exploración física correcta, asociadas al conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, en algunas ocasiones, será preciso realizar exploraciones complementarias complejas, con el objetivo de precisar la causa y el alcance de la lesión, y establecer el tratamiento adecuado.

Un ejemplo muy claro es el de la sospecha clínica de compresión medular, que requiere practicar una resonancia magnética (RM) antes de decidir el tratamiento. Una norma general es realizar siempre un diagnóstico diferencial sistemático de las causas de los síntomas, y valorar en cada caso el coste-beneficio de las exploraciones en función de la información que nos aporten, su capacidad de modificar positivamente los resultados, sin olvidar la situación general del paciente y su pronóstico.

La evolución de los enfermos avanzados y terminales está jalona de frecuentes cambios que, en muchas ocasiones, se producen bruscamente y que descompensan situaciones de equilibrio muy frágiles.

Es muy importante que tengamos una actitud preventiva activa (proactiva y no pasiva), que detecte precozmente los signos de deterioro y que hayamos comentado estas posibilidades con el enfermo, la familia y el equipo, además de

los demás equipos que intervengan, con un adecuado balance entre la información necesaria para comprender, la educación suficiente para tomar medidas y la imprescindible para no generar mayor preocupación. Por ejemplo, en un paciente con disnea “a veces puede haber empeoramientos que aparecen en crisis. Si esto ocurriera...”, o bien “su dolor puede tener una evolución oscilante y presentar cambios que podemos controlar de este modo...”.

En general, y en la mayoría de servicios, un 60% de las visitas adelantadas de la consulta externa se debe a la exacerbación de síntomas persistentes (dolor) y un 15% a la aparición de nuevos síntomas.

A medida que avanza la enfermedad y nos acercamos a la situación de agonía, cambia la frecuencia de los síntomas, así como las preocupaciones de los enfermos¹¹. La tendencia consiste en el aumento de la frecuencia de debilidad, encamamiento, trastornos cognitivos y estados confusionales. Las preocupaciones tienden a desplazarse de los síntomas a los aspectos personales y psicosociales cuando aquellos están controlados.

La idea clave es la de tener muy en cuenta que la situación de enfermedad terminal es una situación de fragilidad extrema y que discurre con frecuentes cambios, y esta constatación obliga a una actitud preventiva y un dispositivo flexible de soporte que pueda responder a necesidades y demandas.

Carácter multidimensional/total

El carácter “total” del dolor y los demás síntomas fueron descritos en 1967 por Cicely Saunders, enfatizando los distintos componentes de la experiencia del dolor en los enfermos. La importancia de este planteamiento es, fundamentalmente, terapéutica, puesto que un dolor (o una disnea) total requiere un planteamiento terapéutico total (físico, emocional, espiritual, social, psicológico, familiar, moral, etc.).

Otra manera de expresarlo es el concepto de multidimensionalidad¹² en la experiencia dolorosa, en la que podemos encontrar los elementos que configuran, desde las experiencias propias del paciente, sus características, su impacto en las actividades, en las relaciones, el valor que le atribuyen distintas culturas y niveles sociales. Esta concepción pone de manifiesto la complejidad y la individualidad de la experiencia del dolor, y nos muestra elementos cruciales para su evaluación y tratamiento.

Conviene distinguir claramente el dolor del sufrimiento, ya que son 2 conceptos distintos¹³. El dolor tendría causas nociceptivas o mecanismos neuropáticos, mientras que el sufrimiento puede, obviamente, provenir de la presencia de dolor, pero también de otros factores; así, podemos atender a personas que tienen dolor intenso, pero “sufren” poco, y personas que “sufren” mucho, aunque tengan poco dolor. La distinción es interesante, porque el énfasis de la intervención terapéutica (y también los resultados) difiere en ambos casos. Podemos intervenir farmacológicamente para reducir el dolor nociceptivo, pero la familia tendrá un papel mucho más relevante para reducir el sufrimiento de la soledad.

En esquema y desde dentro hacia afuera se distinguen los siguientes componentes de la experiencia dolorosa: noci-

cepción-dolor-sufrimiento-comportamiento doloroso como más externo y único realmente visible por el terapeuta.

En el caso del dolor, también se pueden establecer factores pronósticos de la respuesta terapéutica basados en una clasificación pronóstica sencilla¹⁴ que nos permite definir mejor los objetivos del tratamiento.

Definición y clasificación del dolor

La International Association for the Study of Pain define el dolor como^{15,16} experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño. El dolor se puede clasificar del siguiente modo:

- Atendiendo a su evolución en el tiempo: agudo y crónico.
- Atendiendo a su pronóstico vital: benigno y maligno.
- Atendiendo a su mecanismo etiopatogénico.

Tipos de dolor según su etiopatogenia:

- Nociceptivo (somático y visceral).
- Neuropático (central, periférico, simpático).
- Idiopático.
- Psicógeno.

Dolor agudo

Es una sensación desagradable, compleja, emocional y sensitiva, con una serie de respuestas asociadas de tipo vegetativo (aumento del tono simpático y de la función neuroendocrina), psicológico, emocional y de comportamiento, pero es un fenómeno limitado en el tiempo. Aunque a veces hay factores psicológicos implicados, el dolor agudo no se debe casi nunca a psicopatología o influencias ambientales.

El dolor agudo cumple una función de aviso, de señal de alarma, de que algo no “funciona” bien. Un tratamiento inadecuado de determinados síndromes de dolor agudo puede llevar a cuadros clínicos de dolor crónico (*complex regional pain syndromes I y II [CRPS]*; síndrome de dolor regional complejo, antes llamados distrofia simpática y causalgia, respectivamente, dolor postamputación, etc.).

En el dolor agudo, el dolor es un síntoma de la enfermedad.

Dolor crónico¹⁶

Es el que persiste más allá después del curso habitual de una enfermedad aguda, o después del tiempo razonable para que sane una lesión. También se define como el dolor asociado a una enfermedad que provoca dolor continuo o en la que el dolor es recurrente durante intervalos de meses o años. La respuesta vegetativa propia del dolor agudo (hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipotensión, sudoración, náuseas y vómitos –reacción vagal–) no se hace patente en el dolor crónico. El dolor crónico se puede deber a un proceso patológico crónico en estructuras somáticas o viscerales, o a una disfunción/lesión prolongada de partes del sistema nervioso periférico o central, o de ambos a la

vez. A diferencia del dolor agudo, se puede deber a psicopatología o factores ambientales. Nunca cumple una función de aviso y, por tanto, es una lacra que provoca cambios emocionales, físicos, económicos y sociales que distorsionan al paciente y su familia, a la vez que se convierte en uno de los mayores costes sociales relacionados con la salud.

En dolor crónico, el propio dolor es la enfermedad.

El dolor oncológico¹⁷ es el atribuible al cáncer o a su tratamiento. Suele ser crónico con crisis recurrentes de dolor agudo.

Factores pronósticos del dolor¹⁸

El pronóstico se basa fundamentalmente en el tipo de dolor presente. El dolor neuropático tiene mal pronóstico de alivio^{3,19}, mientras que el dolor nociceptivo responde con facilidad a los analgésicos si se adecua la potencia de éstos. La presencia de dolor neuropático (compresión –lesión por irradiación o poscirugía– de plexo nervioso o médula espinal –polineuropatías–), metástasis ósea en huesos que soporta carga o tiene alta movilidad, dolor incidental (al movimiento, a la tos, etc.; *breakthrough pain*), mucositis, hipercalcemia, taponamiento cardíaco y síndrome de la vena cava superior, dolor cervicofacial, o enfermedad añadida, ensombrecen la posibilidad de consecución de los objetivos expuestos.

La colaboración del paciente, de su familia, del equipo terapéutico (interdisciplinar) es esencial a la hora de prever un resultado positivo. El dolor puede ser nociceptivo (mecanismos clásicos de génesis y transmisión de éste), neuropático (por lesión nerviosa central y periférica) y mixto (nociceptivo y neuropático). El dolor neuropático es de difícil tratamiento.

Términos empleados en clínica del dolor^{15,16}

- Alodinia: dolor debido a un estímulo que no es doloroso en condiciones normales.
- Analgesia: ausencia de dolor ante un estímulo que es normalmente doloroso.
- Anestesia: ausencia de cualquier modalidad sensitiva.
- Anestesia dolorosa: dolor en una región que es anestésica.
- Causalgia (CRPS II): síndrome de dolor urente, alodinia e hiperpatía tras lesión traumática de un nervio (englobado en el complejo sindrómico de la distrofia simpática refleja), CRPS I/dolor simpático-dependiente/dolor no dependiente del simpático.
- Dolor central: dolor asociado a lesión del sistema nervioso central (accidente vascular cerebral hemorrágico o isquémico, tumores).
- Dolor por desaferenciación: dolor debido a pérdida de aferencia sensitiva al sistema nervioso central. Es una forma de dolor neuropático.
- Disestesia: sensación anormal, desagradable, espontánea o evocada. La alodinia y la hiperalgesia son 2 tipos especiales de disestesia. La parestesia no es una disestesia, siempre y cuando no sea desagradable.

- Hiperestesia: sensibilidad aumentada ante un estímulo.
- Hiperalgesia: respuesta aumentada ante un estímulo normalmente doloroso.
- Hiperpatía: síndrome doloroso que se caracteriza por una reacción aumentada ante un estímulo, especialmente si es repetitivo. Puede ocurrir con hiperestesia, hiperalgesia o disestesia.
- Hipoalgesia: sensibilidad disminuida ante un estímulo nociceptivo.
- Hipoestesia: sensibilidad disminuida ante un estímulo.
- Neuralgia: dolor en el territorio de distribución de uno o varios nervios.
- Neuritis: inflamación de uno o varios nervios.
- Neuropatía: disfunción o cambio patológico en un nervio. Si es en uno sólo se denomina mononeuropatía; si es en varios se denomina neuropatía múltiple; si es difusa y bilateral se denomina polineuropatía.
- Nociceptor: receptor preferentemente sensible a un estímulo nociceptivo o a un estímulo que se volverá nociceptivo si persiste en el tiempo.
- Estímulo nociceptivo: estímulo que daña un tejido normal.
- Umbral doloroso: la mínima experiencia de dolor que un paciente puede sentir o reconocer.
- Nivel de tolerancia al dolor: el mayor nivel de dolor que un paciente está preparado a soportar.
- Parestesia: sensación anormal, de tipo “calambre” u “horquigüeo”, espontánea o evocada.

Dolor oncohematológico^{4-7,17,18}

El dolor oncológico puede deberse a progresión tumoral (obstrucción linfática y vascular, distensión, edema, inflamación y necrosis). La invasión de estructuras sensibles al dolor conlleva cuadros agudos e intensos de dolor.

La infiltración ósea tumoral es la causa más frecuente de dolor en el paciente hematológico. Los mecanismos causantes del dolor óseo se explican por la producción de PGE2 que sensibiliza los nociceptores. La destrucción ósea conlleva fracturas patológicas e invasión perineural. El mieloma, con un 75% de pacientes con dolor óseo, es el paradigma hematológico de este tipo de dolor. La radiografía, la RM y la gammagrafía son muy útiles en su diagnóstico.

Las metástasis en calota no se deben confundir con la cefalea secundaria a meningosis leucémica (vide infra) (cefalea intensa, global, con deterioro del nivel de conciencia).

La invasión neural también es causa de dolor y se acompaña de dolor de características quemantes, lacinantes, carácter continuo, disestesia, hiperestesia, parestesia, alodinia y anestesia dolorosa. Los síndromes más frecuentes son: invasión y compresión medular; plexopatía cervical; plexopatía braquial; plexopatía lumbosacra, frecuente en linfomas de alto grado de malignidad. El dolor puede ser local, radicular o referido, afecta a ambas extremidades inferiores de modo asimétrico con componente sensitivo y motor, así como en algunos casos incontinencia e impotencia.

La infiltración meníngea (leucemias, linfomas) y la invasión de nervios craneales se presentan como cefaleas difu-

sas, con alteración de conciencia, dolor de espalda –dorsal o lumbar– (diagnóstico diferencial por citología de líquido cefalorraquídeo). Las segundas siguen en su distribución de dolor un/os territorio/s nervioso/s concreto/s. Además, aparecen náuseas, vómitos, rigidez de nuca, ataxia, síndrome de cauda equina. La etiopatogenia es un aumento de la presión intracranal con irritación meníngea. Se aconseja metotrexato intratecal, Ara-C, hidrocortisona/dexametasona con o sin radioterapia y si hay una fase irreversible sin posibilidad de tratamiento, control sintomático o analgesia.

Los dolores miofasciales y fibromiálgicos se pueden producir por inmovilización, deterioro de masa muscular y atrofia. El síndrome depresivo se asocia a fibromialgia.

La radio y quimioterapia pueden producir dolor neuropático intenso a corto y largo plazo.

El bortezomib, empleado en el tratamiento del mieloma como quimioterápico, provoca dolor neuropático, así como el imatinib, talidomida, lenalidomida (síndromes mielodisplásicos), y los ya mencionados productos con base de platino: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; los taxanos: paclitaxel, docetaxel; los alcaloides vinca: vincristina, vinblastina, y las epitolonas: ixabepilona.

Neuropatía periférica

En un ensayo clínico en fase 3 hubo neuropatía periférica en el 36% de pacientes tratados con bortezomib y en el 9% de los tratados con dexametasona. Esta neuropatía periférica fue grado 3 para el 7% de los pacientes y grado 4 para menos del 1% de los tratados con bortezomib. El 8% de los pacientes discontinuó bortezomib debido a neuropatía periférica. De los 87 pacientes que experimentaron neuropatía periférica grado ≥ 2 , un 51% mejoró o se había resuelto en un promedio de 3,5 meses desde su inicio.

En los estudios fase 2, el 81% de los pacientes (173 de 214) que comenzó con una dosis de 13 mg/m² y con datos disponibles, tuvo signos o síntomas de neuropatía periférica en la evaluación basal. En el 62% de estos pacientes (108 de 173) no se informó un nuevo inicio o empeoramiento de la neuropatía durante el tratamiento con bortezomib. La nueva neuropatía periférica NEC o su empeoramiento entre todos los pacientes en los estudios fase 2 tratados con la dosis de 1,3 mg/m² fue grado 3 en el 14% (31 de 228) y no hubo eventos grado 4. El 6% de los pacientes (13 de 228) discontinuó el fármaco debido a la neuropatía periférica. Entre los pacientes con neuropatía periférica que fue grado 2 y condujo a la discontinuación o fue grado ≥ 3 , el 73% (24 de 33) informó mejoría o resolución después del ajuste de la dosis del fármaco, con un tiempo promedio para la mejoría de 1 grado o más desde la última dosis de 33 días⁶.

La radioterapia provoca fibrosis, isquemia de tejidos blandos, necrosis e inflamación; puede provocar neuropatía por compresión (tejido fibrótico), lesión neural o medular directa, o inducir tumores neurogénicos como fibrosarcomas. La plexopatía suele aparecer tarde, hacia los 6 meses del tratamiento. La dosis total administrada se debe tener en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial. Además, provoca mucositis, xerostomía, hipogeusia, disfagia, infección por cándidas, caries, trismus y osteorradiacionecrosis.

A su vez, la radioterapia localizada es la técnica analgésica de elección en las lesiones óseas aisladas.

Los síndromes de dolor posquirúrgico no son frecuentes en hematología, aunque los pacientes portadores de sistema portal (*port*) subclavicular pueden presentar dolor neuropático en la zona de éste poscolocación que persiste durante años (fenómeno de anestesia dolorosa: dolor neuropático). Ello también ocurre en los pacientes portadores de marcapasos cardíacos en la zona de la bolsa-reservorio cutánea.

Medición del dolor¹⁷

Recomendamos y utilizamos la escala del Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) modificada¹⁷ en la que se evalúan 4 variables en escalas visuales analógicas (EVA). EVA o VAS (*visual analogue scale*) son líneas de 10 cm con cada uno de sus extremos con el máximo y el mínimo de la variable analizada.

Las variables del MSKCC son: intensidad de dolor (no dolor-máximo dolor imaginable); alivio del dolor (ningún alivio-máximo alivio); estado de ánimo (muy desanimado-muy animado); descriptores verbales del dolor (sin dolor, leve, molesto, fuerte, intenso, insoportable).

Hemos añadido una EVA sobre calidad de sueño (he dormido bien/he dormido muy mal). Con ello se consigue tener una objetivación del grado de dolor del paciente.

Estrategia terapéutica^{2,6}

La OMS recomienda una estrategia de menor a mayor intensidad de tratamiento, la llamada escalera analgésica de la OMS (WHO Cancer Pain Relief, 1986). Se intentará mantener a ultranza la vía oral por su comodidad para el paciente, y ésta será la de elección. En caso de vómitos, disfagia o mucositis se elegirá la vía parenteral.

A. Primer peldaño. Analgésicos menores por vía oral (ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], paracetamol) pautados regularmente y a dosis completas (p. ej., paracetamol 1 g [no 500 mg] cada 4-6 h) asociados o no a coanalgésicos. Los coanalgésicos son una serie de fármacos que, como veremos, nos ayudan a controlar algunos tipos de dolor (neuropático) o algunos de sus desencadenantes (p. ej., antidepresivos, anticonvulsionantes y neurolépticos –en dolor neuropático–, anestésicos locales intravenosos (i.v.), clonidina, bisfosfonatos, laxantes, antieméticos, corticoides, antihistamínicos, etc.). Uno u otro de los siguientes:

- Paracetamol 1 g cada 4-6 h.
- AINE.

B. Segundo peldaño. Opiáceos menores (codeína, dihidrocodeína, tramadol, dextropropoxifeno) asociados o no a AINE y con o sin coanalgésicos.

- Dihidrocodeína 60-90 mg cada 12 h.
- Tramadol 50 mg cada 6 h.
- Dextropropoxifeno 150 mg cada 8 h.

C. Tercer peldaño. Opiáceos potentes (morphina, metadona) asociados o no a AINE y con o sin coanalgésicos.

En este escalón, se pueden incluir otras vías y fármacos como metadona, fentanilo transdérmico (TD), fentanilo transmucosa oral, hidromorfona, oxicodeona, morphina vía rectal y buprenorfina sublingual o transdérmica (anexo 1).

Morfina

Para iniciar el tratamiento con morfina titulamos las dosis necesarias en 24 h con sulfato de morfina en forma acuosa o comprimidos de 10-20 mg administrados cada 4 h. Una vez titulada la dosis total diaria con la que el paciente está libre de dolor, la distribuimos en 2-3 dosis (12-8 h) de sulfato de morfina de liberación sostenida (se sigue un método similar al que se utiliza con la insulina). Empezamos con 10 mg cada 4 h y vamos aumentando un 50% de la dosis en cada toma hasta obtener alivio del dolor.

Si, por ejemplo, la dosis necesaria diaria es de 60 mg de morfina o sulfato de morfina de acción inmediata, la convertiremos en 2 dosis (desayuno y cena) de 30 mg de sulfato de morfina de liberación sostenida.

D. Cuarto peldaño (vías “sofisticadas” de administración de opiáceos). Morfina subcutánea (s.c.) o i.v. y espinal (epidural o subaracnoidea). La equivalencia de dosis de morfina en función de la vía es la siguiente:

- Dosis oral 24 h = X.
- Dosis parenteral (s.c. o i.v.) 24 h = X/2.
- Dosis epidural = dosis parenteral/10 = (X/2)/10 = X/20.
- Dosis intratecal o subaracnoidea (es lo mismo) = dosis parenteral/100 = X/200.

En los peldaños 3.^º y 4.^º se pueden emplear técnicas de analgesia controlada por el paciente (PCA; *patient-controlled analgesia*) con bombas o dispositivos perfusores, mecánicos o elastoméricos. En esencia, la PCA consiste en que el propio paciente se autoadministre el analgésico cuando siente dolor, sea por la vía que sea (incluso oral). Comúnmente, se entiende por bomba o perfusor PCA a la que permite que el paciente se autoadministre dosis adicionales del analgésico que esté recibiendo a voluntad y por vía parenteral.

La pauta se debe mantener a pesar de que se controle el dolor, ya que si no es así éste reaparecería.

Las técnicas neurolíticas y neuroquirúrgicas cada vez se emplean menos desde que se ha instaurado esta estrategia terapéutica.

Buprenorfina transdérmica

Es un opiáceo semisintético derivado del alcaloide morfínico tebaína. En modelos analgésicos en animales presenta una potencia analgésica entre unas 30 y 50 veces mayor que la morfina.

– Mecanismo de acción. Es un agonista parcial del receptor opiáceo mu y antagonista del receptor kappa. Presenta elevada afinidad por el receptor mu, lo que justifica su mayor duración de acción con respecto a otros opiáceos.

– **Farmacocinética.** La buprenorfina está disponible en España para su administración sublingual, parenteral (intramuscular [i.m.] e i.v.) y transdérmica (TD). Presenta una escasa absorción intestinal y un importante primer paso hepático.

Se usa en forma de parches TD de 35, 52,5, 70 µg/h cada 72 h (2 veces por semana). No requiere receta de estupefaciente.

Su administración transdérmica permite una administración estable del fármaco con un efecto analgésico manteniendo durante 72-96 h. Tras el inicio de su administración, se alcanzan concentraciones terapéuticas a las 24 h de aplicar el parche de 35 µg/h y a las 12 h del de 70 µg/h. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre las 57 y 59 h de su aplicación (2,5 días). Una vez retirado el parche, el fármaco desaparece del torrente sanguíneo en unas 26 a 30 h. Los sistemas de administración transdérmica de 35, 52,5 y 70 µg/h proporcionan, respectivamente, dosis diarias de 0,8, 1,2 y 1,6 mg de buprenorfina

Fentanilo transdérmico

El fentanilo es un potente analgésico opiáceo, con una potencia entre 50-100 veces superior en comparación con la morfina. El fentanilo en parches TD produce una liberación sistémica continua durante las 72 h de su período de aplicación, se libera de un modo relativamente constante gracias a la membrana de liberación y a la difusión a través de las capas de la piel. Los parches de 1,25, 2,5, 5 y 10 mg liberan, respectivamente, 12,5, 25, 50 y 100 µg/h durante 72 h, proporcionando concentraciones plasmáticas casi constantes durante este período a partir de las 12-14 h de la aplicación del primer parche. En pacientes sin tratamiento previo con opiáceos, deberá iniciarse el tratamiento con la dosis de 1,25-25 µg/h. En pacientes con tratamiento previo con opiáceos, podrán usarse las otras 2 dosis disponibles (50 y 100 µg/h). Los incrementos de dosis deben de realizarse cada 3 días y utilizando los parches de 25 µg/h. No se aconseja superar la dosis de 300 µg/h; si se precisa una dosis superior pueden emplearse métodos y alternativas adicionales. Los parches de fentanilo presentan una serie de ventajas, ya que son fáciles de aplicar, son una vía de administración no invasiva que evita el efecto de primer paso hepático, y permiten obtener concentraciones constantes y predecibles de fentanilo. Como inconvenientes, presentan un retraso en el inicio de la acción y que se pueden necesitar áreas extensas de piel para dosis mayores. El fentanilo TD está indicado en pacientes con enfermedad tumoral avanzada que requieran mórficos como tratamiento del dolor y hayan presentado toxicidad o tolerancia a la morfina, o en caso de que el dolor no se controle con dicho fármaco. El fentanilo TTS (*transdermal therapeutic system*) es una alternativa a la morfina en el tercer escalón de la escala analgésica principalmente cuando la vía oral no sea posible o en pacientes que presenten un mal acceso venoso.

Citrato de fentanilo oral transmucosa

El citrato de fentanilo oral transmucosa es un derivado opiáceo sintético, agonista selectivo de receptores opiá-

ceos de tipo mu, unas 50-150 veces más potente que la morfina, con propiedades analgésicas y sedantes. Se utiliza en forma de comprimidos bucofaríngeos, en los que el principio activo se absorbe a través de la mucosa oral, pasa la barrera hematoencefálica, comienza su acción en 3-5 min y la concentración máxima se alcanza a los 20-40 min. La dosis adecuada para cada paciente se determina de modo individual y no puede predecirse basándose en la dosis de mantenimiento con opiáceos.

Inicio.

- Administrar una dosis de 200 µg.
- Si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15 min siguientes después del consumo completo de una sola unidad, el paciente podrá consumir una segunda unidad de la misma concentración.
- No deben utilizarse más de 2 unidades para tratar un solo episodio de agudización del dolor.
- Si para tratar episodios consecutivos de agudizaciones se necesita más de 1 unidad por episodio, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible.

Mantenimiento. Determinada la dosis eficaz (la que permite tratar con eficacia un episodio con una sola unidad) debe mantenerse dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de 4 unidades al día.

Reajuste de la dosis.

- Si el paciente tiene más de 4 episodios de agudización del dolor al día durante un período de más de 4 días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente.
- Si se aumenta la dosis del opiáceo de acción prolongada, puede que sea preciso revisar la dosis para tratar las agudizaciones.

Forma de administración.

- Colocar la unidad en la boca contra la mejilla y desplazar por toda la superficie de la boca con la ayuda del aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto.
- La unidad debe chuparse y rotarse de forma activa por toda la superficie, procurando tragar lo mínimo posible y, sobre todo, no masticarla. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer el comprimido y la mucosa oral.
- Debe consumirse en el transcurso de 15 min. Si se manifiestan signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumir totalmente la unidad, ésta debe retirarse inmediatamente y debe plantearse la reducción de las dosificaciones posteriores.

Oxicodona (Oxycontin®/Oxinorm®)

La oxicodona es el metiléter de la oximorfona (3-metoximorfona). Usualmente se emplea como clorhidrato (clorhidrato de oxicodona). Aceptable absorción por vía oral, no influida por los alimentos, alcanzando una biodisponibilidad superior a la de la morfina, en torno al 60-87%. La fijación a proteínas es del 38-45%. Se metaboliza en el hígado por el

sistema enzimático citocromo P450 2D6 (CYP2D6) por medio de una O-demetilación a noroxicodona y oximorfona, que no contribuyen al efecto farmacológico. La eliminación es por vía renal, el 8-14% en forma de oxicodona y el resto como metabolitos. La semivida es de unas 3 a 5 h y alcanza valores plasmáticos estacionarios en 24-36 h.

La oxicodona es un agonista puro de receptores mu y kappa, y sin techo terapéutico. Al parecer, puede tener acción agonista con la morfina, ya que ésta ocuparía los receptores mu mientras que la oxicodona ocuparía los receptores kappa. Para algunos autores, también actuaría sobre receptores delta. Se dispone de una presentación retard de 5, 10, 20, 40, 80 mg cada 12 h (Oxycontin®) y de una presentación de liberación inmediata (Oxynorm®) de 5, 10, 20 mg (en cápsulas o solución oral 10 mg/ml). Los comprimidos de liberación prolongada no deben romperse, masticarse o triturarse, ya que ello puede dar lugar a una sobredosis.

Hidromorfona²⁰

- La hidromorfona es un agonista mu puro sin techo terapéutico, ampliamente utilizada para el control del dolor crónico.
- La vía principal de metabolización es la glucuronización. No se transforma en 6-glucurónido que se puede acumular en presencia de insuficiencia renal y producir insuficiencia respiratoria y otros efectos secundarios.
- La hidromorfona tiene menos interacciones farmacológicas porque se metaboliza mínimamente por el citocromo p450.
- Mejora la calidad del sueño, comparado con oxicodona²¹.
- Utiliza la tecnología de liberación osmótica *push-pull* para garantizar 24 h de analgesia (1 única dosis diaria = 24 h alivio del dolor)^{22,23}.

Algunos fármacos que vendrán en el futuro pretenden adelantarse a algunos efectos secundarios de los opiáceos, como la oxicodona-naloxona (estreñimiento).

Metilnaltrexona

La metilnaltrexona es un derivado metílico de la noroximorfona y posee acción antagonista sobre los receptores de opiáceos periféricos. El antagonismo periférico gastrointestinal, vesical y cutáneo de metilnaltrexona resulta en una disminución de la constipación asociada a opiáceos, retención urinaria y prurito, respectivamente. Este fármaco no cruza la barrera hematoencefálica porque tiene en su molécula un átomo nitrógeno tetravalente cargado positivamente, lo que evita la acción antianalgésica y el síndrome de abstinencia al administrarla, pero antagoniza los efectos periféricos de los opiáceos. Se administra por vía s.c. a dosis de 12 mg y está aceptada por la Food and Drug Administration en Estados Unidos, y pendiente de la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento. Otro fármaco de este tipo es el alvimopán.

Conversión de dosis de opiáceos

Rotación de opiáceos

Definición. Estrategia terapéutica que consiste en sustituir un opiáceo fuerte por otro, para conseguir un adecuado equilibrio entre el control del dolor y los efectos secundarios.

El proceso para alcanzar la dosis óptima debe individualizarse, de forma especial, en los pacientes que reciben elevadas dosis de opiáceos utilizando como guía las tablas de conversión de opiáceos establecidas en la literatura científica.

La conversión opiáceo no debe ser un mero cálculo matemático, debe integrar una evaluación adecuada del dolor, intensidad de los efectos adversos, comorbilidad y la utilización de fármacos concomitantes.

Indicaciones principales.

- Toxicidad digestiva.
- Neurotoxicidad inducida por opiáceos (NIO).
- Dolor difícil o resistente.
- Desarrollo de tolerancia.
- Insuficiencia renal.
- Dosis altas de opiáceos que hacen difícil/imposible su administración.

Cómo realizar el cambio.

- A. Calcular la dosis diaria total (DDT) del opiáceo actual.
- B. Calcular la DDT del nuevo opiáceo según las tablas de conversión equianalgésica (tabla 2).
- C. Reducir la dosis del nuevo opiáceo en un 25-50% para evitar la tolerancia cruzada.

- Cuando cambiamos de fentanilo TD no es necesario reducir la dosis equianalgésica.
- En ancianos o enfermos con insuficiencia orgánica, valorar una reducción mayor.
- En dolor intenso (EVA > 6), valorar una menor reducción de dosis.

Tabla 2 Equivalencia aproximada con morfina oral

Fármaco	Dosis equivalente	Ratio conversión
Morfina v.o.	30 mg	1
Morfina i.v. o s.c.	10-15 mg	i.v. = 3:1; s.c. = 2:1
Oxicodona v.o.	15 mg	2:1
Fentanilo TD	12 µg/h	×24 y /10
Hidromorfona v.o.	6 mg	5:1
Buprenorfina TD	17,5 µg/h	
Metadona v.o.	Morfina	Metadona
	< 100 mg	6-33 mg
	101-300 mg	20-60 mg
	301-600 mg	30-60 mg
	601-800 mg	50-67 mg
	801-1000 mg	53-67 mg
	> 1.000 mg	100-? mg
		20:1

i.v.: intravenosa; s.c.: subcutánea; TD: transdérmico; v.o.: vía oral.

Hay páginas web y programas para PDA y teléfonos móviles que disponen de programas de equivalencia o conversión de dosis analgésicas de opiáceos (p. ej., OPIUM® para iphone) (insertar en el buscador de internet “*opioid analgesic dose conversion*”) (anexo 2).

Dolor por mucositis oral tras quimioterapia/radioterapia

Se observa a los 4-7 días de la administración de la quimioterapia en forma de lesiones eritematosas algo dolorosas que evolucionan a úlceras o aftas que duran 14-21 días. Es más frecuente tras el uso de metotrexato, doxorrubicina, daunorrubicina, bleomicina, etopósido, 5-fluorouracilo y actinomicina D. Si se combina con radioterapia, como en el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos, la mucositis y el dolor son más intensos.

La OMS clasifica a la mucositis en grados: grado I (eritema), grado II (eritema, úlceras, puede ingerir sólidos), grado III (eritema, edema o úlceras, sólo admite líquidos) y grado IV (requiere soporte enteral o parenteral).

En los protocolos terapéuticos utilizados en los linfomas no hodgkinianos se estima que el riesgo de mucositis grados III y IV es del 3 al 10%.

Las lesiones afectan tanto a la zonal oral y esofágica como anorrectal, es por ello que hoy en día se utiliza el término mucositis alimentaria.

La sobreinfección por candida o herpes virus es frecuente, pero el tratamiento oral con cápsulas antibióticas (polimixina, anfotericina B, clotrimoxazol, etc.) no ha demostrado ser útil en la prevención del cuadro de mucositis ni tampoco la administración previa de aciclovir.

En 2007, en la revista *Cancer*²⁴ se publicó la guía práctica para la prevención y tratamiento de la mucositis elaborada por la Asociación Multinacional para el Tratamiento de Soporte en el Cáncer.

La guía recomienda una serie de cuidados básicos:

- Exploración oral antes del inicio del tratamiento.
- Cepillado dental con pasta fluorada 2 o 3 veces al día con un cepillo blando o eléctrico.
- Utilizar clorhexidina en la fase previa al tratamiento, sobre todo en los casos de patología periodontal o en los que haya una higiene dental pobre.
- Usar flúor en forma de barniz cuando el riesgo de caries o xerostomía sea alto.
- No utilizar clorhexidina en la mucositis establecida.
- Dieta blanda con incremento en el aporte de líquidos fríos y nutritivos. Evitar los productos con glicerina o limón así como los dentífricos de acción abrasiva o el agua oxigenada.
- Abstenerse del tabaco o el alcohol, ya que son irritantes.

La crioterapia local en forma de “polos” o helados de agua bicarbonatada con azúcar es también de utilidad porque aumenta el pH local (anticándidas) y el frío alivia el dolor. Se preparan a discreción en el control de enfermería. El helado es un buen nutriente “convertible” a líquido (disfagia) y analgésico por ser frío.

La crioterapia local, por el hecho de provocar vasoconstricción, se considera útil 20 o 30 min antes del inicio del tratamiento con melfalan y metotrexato a altas dosis para disminuir la llegada del fármaco a la mucosa.

Los enjuagues y lavados orales con clorhexidina, jarabe de difenhidramina (efecto anestésico local tópico), kaopectato y lidocaína en gel tópico suelen ser de utilidad.

En el trasplante de progenitores hematopoyéticos debido a la utilización de altas dosis de quimioterapia con o sin irradiación corporal total es útil para el control del dolor la administración PCA de morfina i.v.²⁵.

Los factores de crecimiento no han resultado ser eficaces (GMCSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) en estos casos.

En los últimos 3 años, se ha conseguido un avance en el campo de la prevención de la mucositis debido a su mayor comprensión, tanto desde el punto de vista epidemiológico como patobiológico y genético. Gracias a ello, han aparecido nuevos tratamientos, como²⁴: palifermina (Kepivance®) o factor 1 de crecimiento de queratinocitos, primer fármaco activo en la mucositis e indicado en el trasplante hematopoyético, administrándose por vía i.v. 3 días antes y 3 días después del tratamiento de acondicionamiento.

Su coste elevado limita su utilización, pero quizás un mejor conocimiento de la base genética ampliaría su utilización en los pacientes con un riesgo alto de larga o alta toxicidad.

Otros tipos de dolor no oncológico: dolor en la drepanocitosis^{26,27}

Dentro de la especialidad que nos ocupa, los cuadros de drepanocitosis requieren un tratamiento específico, aun cuando son poco frecuentes en nuestro país. Es el desorden genético más frecuente entre los descendientes de africanos en Estados Unidos. La génesis del dolor se debe a microoclusión de los vasos distales por los hematíes drepanocíticos, menos “deformables”, con áreas distales de isquemia o infarto. El término estricto “anemia drepanocítica” se refiere a individuos con hemoglobina homocigótica S (HgbS).

En un sentido más amplio, se incluyen HgbS-C y Hgb sickle-talasemia. El episodio doloroso más frecuente es la crisis vasooclusiva, que algunos pacientes controlan con hidratación oral, reposo, evitando el frío y analgésicos tipo AINE y/o codeína. El tratamiento se basa según la intensidad de la crisis en: AINE, glucocorticoides, opiáceos (codeína, morfina). El dolor drepanocítico se trata siguiendo el programa de tratamiento del dolor oncológico de la OMS (escalera analgésica). No se detectó adicción ni efectos indeseables. Recordemos que la hipoventilación y la acidosis favorecen las crisis drepanocíticas.

A veces se puede precipitar un síndrome torácico (*chest syndrome*) por oclusión de vasos pulmonares.

Otros autores han empleado bloqueos epidurales con anestésicos locales en las crisis (el bloqueo simpático comitante al bloqueo epidural con anestésicos locales produce vasodilatación).

Dolor agudo postoperatorio. Ocurre en la esplenectomía para tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática, aunque hoy en día, en la mayoría de centros, ésta se

hace por técnica laparoscópica con una incidencia de dolor mínima.

Nuestra experiencia en tratamiento del dolor del paciente hematológico²⁸⁻³²

Hemos tratado 243 pacientes hematológicos afectados de dolor. Los 2 grandes inconvenientes a la hora de aplicar tratamientos analgésicos (cuarto peldaño), son la plaquetopenia y granulopenia secundarias a la propia enfermedad o al tratamiento instaurado.

El dolor asociado a hemopatías se trató según escala analgésica de la OMS descrita en el apartado de estrategia terapéutica. Cuando el dolor se hizo incontrolable con dosis muy elevadas de opiáceos por vía oral o s.c., o bien los efectos colaterales de los opiáceos fueron insopportables para el paciente (constipación, prurito, somnolencia, náuseas y vómitos), se optó por un bloqueo nervioso periférico o por la administración espinal (epidural o subaracnoidea de opiáceos).

Para ello, se utilizaron catéteres tunelizados a nivel s.c. o sistemas "port" dependiendo de la localización del dolor. La indicación de un procedimiento u otro se basó en los siguientes criterios: supervivencia estimada superior a 2 meses, dolor intratable con opiáceos orales o parenterales y efectos secundarios limitantes para el estilo de vida deseado por el paciente.

Las hemopatías tratadas por dolor fueron 243, tal y como se desglosan a continuación, en un total de 9 años de interconsulta a nuestra unidad del dolor.

- Mieloma, 123.
- Leucemia de células plasmáticas, 7.
- Leucemias mieloblásticas, 40.
- Linfoma no hodgkiniano, 25.
- Leucemia linfática crónica, 43.
- Leucemia linfosarcomatosa, 5.

Con el tratamiento utilizado, todos los pacientes fueron presentando de forma gradual valores decrecientes de su intensidad de dolor. Si ello no ocurría, se aumentaba un peldaño en la escala analgésica de la OMS.

Hemos observado que la demanda de apoyo a ésta disminuye con el paso del tiempo, al aumentar la curva de experiencia de los hematólogos y de los equipos de cuidados paliativos, así como al haber mejorado la calidad de prescripción analgésica, en general, de los facultativos, desde nuestra primera revisión³⁰. Sabíamos que uno de los obstáculos para el correcto alivio del dolor era que "*lo que sabemos no lo aplicamos*", no se producía *analgesia traslacional* (trasladar conocimiento de la ciencia básica a la aplicación en clínica, como en investigación). A pesar de ello, aún hay reticencias a la prescripción de opiáceos mayores en algunos tipos de dolor^{31,33-35}.

Principios metodológicos del control de síntomas³⁶⁻⁴⁴

Es imprescindible establecer una metodología racional para el control de síntomas que incluya los pasos a seguir ante su

presencia. Cada uno de ellos se debe analizar y tratar etiológicamente si es posible. Los más intensos son el dolor, el estreñimiento secundario a opiáceos/inmovilización que conlleva dolor añadido con la maniobra de Valsalva ("pujo") en la defecación y hemorroides o fisuras anales, náuseas/vómitos, sequedad de mucosas, mucositis oral y del tracto gastrointestinal, y el síndrome confusional, que provoca mayor sufrimiento en la familia que en el propio paciente.

El dolor irruptivo (el que aparece en exabrupto espontáneamente o secundariamente a alguna maniobra o movimiento) debe ser preventido, y además conviene dejar medicación "de rescate" (adicional y a disposición del paciente o su familia) para tratarlo. El dolor irruptivo tiene una incidencia del 64% y se debe a: dosis insuficiente de opiáceos o intervalos demasiado largos, dolor incidental al movimiento, deglución, tos, distensión abdominal, maniobra de Valsalva, exacerbación de dolor neuropático o inicio de otros tipos de dolor.

- Evaluar (antes de tratar).
- Iniciar simultáneamente tratamiento farmacológico y medidas generales.
- Promover el cumplimiento terapéutico y prevenir efectos secundarios de los fármacos.
- Definir bien objetivos, plazos, estrategia terapéutica, actitud ante crisis y seguimiento.
- Actuar en equipo.
- Informar al paciente, familia y otros equipos.
- Monitorizar resultados.
- Revisar frecuentemente la situación.
- Ofrecer accesibilidad y disponibilidad.
- Cumplimentar documentación y registros.

Criterios de uso de fármacos³⁶⁻⁴⁴

Unos *principios básicos aconsejables* podrían ser:

- A. Recordar *objetivo de confort*. Revisando y retirando los fármacos que no contribuyan a éste.
- B. *Tratar mecanismos fisiopatológicos causales con fármacos de eficacia demostrada y tiempo de acción adecuado*. El proceso de diagnóstico etiológico de los síntomas debe ayudarnos a establecer el tratamiento farmacológico etiológico específico, que será el más eficaz. Por ejemplo, las náuseas debidas a hipertensión endocraneana responderán mejor a la administración de dexametasona que a muchos antieméticos. Hay fármacos no aconsejables para el tratamiento del dolor crónico maligno, como los que son agonistas-antagonistas, con un margen terapéutico muy escaso (pentazocina). En la situación de agonía, el uso de antidepresivos tricíclicos como antidepresivos añadirá toxicidad, pero no tendrá tiempo de iniciar su acción antidepresiva antes de 3-4 semanas.
- C. *Posología fácil y sencilla*. Referida al gusto y a la presentación de fácil ingesta en enfermos con boca seca, trastornos del gusto (ageusia) y repleción precoz o náuseas. Deben evitarse los comprimidos grandes, las cápsulas grandes y pueden mezclarse los preparados amargos con

otros componentes que mejoren el gusto, para mejorar el cumplimiento y aumentar la autonomía y la capacidad de decisión de los enfermos.

Promoviendo el uso, siempre que sea posible, de fármacos *retard* y de posologías sencillas y fáciles de recordar, asociándolas a momentos del día reconocibles (desayuno, comida, merienda, cena, antes de dormir), en enfermos domiciliarios o ambulatorios.

En los enfermos hospitalizados, debemos adaptar el horario de administración de fármacos para evitar molestias innecesarias (despertar a un enfermo a las 6 h para administrar un fármaco que podemos administrar más tarde).

D. Evitar la polifarmacia, racionalizando el uso de fármacos. En situaciones muy avanzadas, una media de 6 fármacos distintos por vía oral es suficiente para el control de síntomas frecuentes.

E. Administración fija regular para síntomas persistentes, asociada si es preciso a pautas de administración para las crisis. No son aconsejables las pautas "a demanda", especialmente en el caso del dolor.

F. Vías de administración adecuadas. El desarrollo de vías alternativas ha permitido adaptar el tratamiento farmacológico a muchas situaciones y, en la mayoría de enfermos, pueden utilizarse simultáneamente vías diferentes.

- Vía oral como vía de elección. Debemos utilizarla siempre que sea posible. Puede ser de utilidad hasta las últimas horas de vida en más del 85% de enfermos.
- Vías alternativas de elección. Sublingual (10-20%), s.c. (40-70%), transmucosa (10-30%) y otras (inhalatoria, TD, vaginal, rectal). La vía rectal se deberá evitar en caso, bastante probable, de neutropenia y plaquetopenia concomitantes.
- Vía i.v. Escasa indicación de uso.

Haciendo uso de las vías alternativas antes descritas, la indicación de vía i.v. se reduce a una frecuencia inferior al 10% en enfermos atendidos por equipos específicos y, en muchas ocasiones, porque ya hay una vía previa (postoperatorio, reservorios, catéteres centrales, como ocurre en el paciente hematológico, en el que sí estaría indicado su empleo), o por una demanda de enfermo y familia en una situación grave, en cuyo caso la información adecuada puede resolverla. En estos pacientes una perfusión i.v. PCA puede ser de utilidad. En niños se usa la *parent-controlled analgesia* como PCA conectada a "port" i.v.

- Vía i.m.: a prescribir. Debe considerarse excepcional y de uso restringido, por ser muy iatrogénica y dolorosa en enfermos desnutridos y encamados.
- Vía espinal y otros métodos invasivos. Sólo en el 2% de pacientes⁶.

G. Prevenir efectos secundarios. Especialmente importante en la prescripción de morfina u otros opiáceos, en los que deben prevenirse el estreñimiento, las náuseas y vómitos, y la boca seca.

H. Informar adecuadamente a pacientes y familiares. Sobre mecanismos de acción, posología, efectos previsibles,

efectos secundarios, actitud ante problemas específicos o inherentes a tratamientos concretos. La información detallada es la base del cumplimiento terapéutico. Es conveniente disponer de recetarios que faciliten la comprensión.

- I. *Revisar frecuentemente: respuesta, dosis e indicación.* Deben evitarse las prescripciones prolongadas sin revisión y actualización de su indicación (frecuente en corticoides, ansiolíticos y laxantes).
 - J. *Actuar en equipo.* Médicos (más dedicados a la indicación y prescripción), enfermeras (administración, educación para cumplimiento, detección de efectos secundarios) y farmacéuticos (que juegan un papel importante en la educación y soporte en oficinas de farmacia y seguimiento en hospitales) deben actuar en equipo para la toma de decisiones y el seguimiento.
- Los opiáceos puede ser insuficientes en: dolor neuropático y dolor isquémico, en situaciones de tolerancia e hiperalgesia secundaria.
 - Receptores opiáceos y NMDA (n-metil-D-aspartato), como principales sistemas involucrados en la nocicepción y antinocicepción.

Vía subcutánea⁴⁵

Un elevado porcentaje de pacientes (70%) con cáncer terminal, tratados en unidades de cuidados paliativos o en atención domiciliaria requieren, días antes de su muerte, la administración de opiáceos por vía parenteral, siendo la vía s.c. la vía de elección⁴¹. Es la vía alternativa a la oral, dejando de lado la TD de fentanilo, de mayor uso (40-70%), por su eficacia, simplicidad y bajo coste. Según diversos autores, la absorción del fármaco por esta vía es muy similar a la obtenida con la administración por vía i.m., no habiendo diferencias significativas con respecto a la absorción por vía i.v.⁴⁵, ni en lo concerniente a efectos secundarios ni en cuanto al resultado analgésico. Esta vía se puede utilizar mediante 2 métodos diferentes: bolos y perfusión continua.

Indicaciones

Pueden combinarse:

- Dolor u otros síntomas no controlados por vía oral.
- Situación de agonía.
- Disfagia absoluta o problemas de deglución.
- Obstrucción intestinal.
- Intolerancia digestiva a los fármacos (opiáceos).

La vía s.c. puede considerarse el cuarto escalón de la escala analgésica de la OMS y es la medida de elección para el control de dolores resistentes al tratamiento oral con opiáceos, por delante de la vía espinal u otras medidas intervencionistas.

En los trastornos de obstrucción digestiva, la vía s.c. permite realizar el tratamiento farmacológico necesario para el control de síntomas y la hidratación, evitando de esta

manera la colocación de sonda nasogástrica, a excepción de la obstrucción digestiva alta, donde los vómitos y el dolor son de más difícil tratamiento.

Durante los últimos días de vida o en la situación de agonía, este método puede ser el único posible para superar los trastornos de deglución o alteración cognitiva que dificultan la ingesta, y para asegurar el control y el confort del paciente en los estados de agitación y ansiedad terminal⁴³⁻⁴⁵.

Fármacos útiles por vía subcutánea

A. De uso corriente protocolizado.

- Analgésicos opiáceos: cloruro mórfito, metadona y meperidina.
- Antieméticos: metoclopramida y haloperidol.
- Benzodiacepinas: midazolam.

B. De uso ocasional: dexametasona, diclofenaco, levomepromacina y ketamina. Éstos es aconsejable no mezclarlos.

Dosificación por vía s.c.: en el caso de la morfina, la dosis equivalente por vía oral es del 50%. Por ejemplo: vía oral –40 mg/4 h – 1, vía s.c. –20 mg/4h – 1.

Dosis medias diarias de morfina: en nuestra experiencia, las dosis medias diarias de morfina varían según la causa por la que se haya iniciado la administración s.c.

- Control del dolor resistente: 240 mg/día.
- Situación de agonía: 50 mg/día.
- Obstrucción o disfagia: 112 mg/día.

Con los demás fármacos se utilizarán dosis similares, ajustándolas según respuesta.

Método

A. Bolo (aguja tipo “palomita” s.c.). Es el método más simple porque no requiere bomba de perfusión.

Sus ventajas son:

- Simplicidad.
- Bajo coste.
- No requiere hospitalización.
- Permite movilidad y autonomía.

Sus inconvenientes son:

- Mayor riesgo de sobreinfección por manipulación excesiva.
- Alteraciones de la piel frecuentes por administraciones rápidas.
- La necesidad de administraciones repetidas (p. ej., cloruro mórfito/4 h) provoca “picos” de exceso de valor plasmático seguidos de “vaguadas”, dando lugar a un parcial control del síntoma (en algunos enfermos, la administración de morfina en bolos cada 4 h puede dar somnolencia en el primer período y dolor mal controlado en el segundo).

Las zonas más frecuentes de la punción son:

- Zonas infraclaviculares.
- Parte anterior de los brazos
- Zonas infrapectorales o cuadrantes abdominales superiores.
- Parte anterior de los muslos.

B. Perfusión continua. Es el método de elección por su acción sostenida. La vía s.c. permite la perfusión continua de opiáceos y otros fármacos mediante un sistema de perfusión con bomba o perfusor³⁸. La perfusión continua a través de bombas de perfusión no es una novedad. En 1978 se aplicó en el tratamiento de pacientes con talasemia. Desde entonces, tuvo diversas aplicaciones: analgesia postoperatoria, administración de insulina, tratamientos con heparina, etc.

Las ventajas que presenta son:

- Asegura un nivel continuo de analgesia al ser la concentración plasmática del fármaco constante.
- Evita las inyecciones repetidas subcutáneas y consecuentemente los efectos secundarios atribuidos a la administración en bolos.
- Eficaz en los pacientes que obtienen pocos beneficios con la administración en bolos.
- No requiere, necesariamente, la hospitalización, y es muy útil en atención domiciliaria.
- Reduce el trabajo de enfermería o de la familia.
- Produce menos temor al equipo, enfermo y familia que la terapia i.v.
- Fácil aprendizaje para la familia.
- Técnica poco agresiva y con leves o mínimos efectos secundarios.
- Permite movilidad y autonomía.

Algunas de las desventajas son:

- Poca efectividad en el control del dolor agudo; en estos momentos se requieren acciones más inmediatas y rápidas (bolus, i.v., etc.) o bien disponer de bombas con posibilidad de PCA.
- Reacciones cutáneas.
- Problemas mecánicos: desconexiones del tubo, problemas con la batería, etc.
- Ansiedad que puede producir en algunos pacientes y sus familias el uso de la bomba.

Observaciones:

- Mezclar el menor número de fármacos posibles.
- Recordar que la dexametasona y el diclofenaco no deben formar parte de ninguna mezcla.

Conclusiones

Sólo el 5% de los pacientes afectados de hemopatías presentan cuadros de dolor intenso. La administración oral de morfina, según la escala analgésica de la OMS, es el método

más eficaz, más simple y más eficiente (efectividad/coste) para el control del dolor en la enfermedad hematológica. Con ello se consigue controlar al 85% de los pacientes. En el estudio ALGOPAL sobre prevalencia, características y efectividad del tratamiento del dolor en pacientes con cáncer avanzado tratados en servicios de cuidados paliativos en España se vio:

- A. Intensidad media del dolor ENV (escala numérica verbal): 5,1/10.
- B. Control del dolor (ENV < 3/10): 26%.
- C. Factores de mal pronóstico (ESS II, III): 45%.
- D. El 81% con opiáceos fuertes (fentanilo TD: 48%, y morfina: 37%).
- E. Tiempo medio con opiáceos potentes: 3,5 meses.
- F. Coadyuvantes: 73%.
- G. El 51% de efectos adversos: estreñimiento (69%), boca seca (47%), somnolencia (33%) y náuseas (21%).
- H. Necesidad de cambio de opiáceos o también llamado rotación: 9%. Ese casi 10% de pacientes en los que hay que realizar rotación de opiáceos (estrategia terapéutica que consiste en sustituir un opiáceo fuerte por otro, para conseguir un adecuado equilibrio entre el control del dolor y los efectos secundarios) justifica la introducción en guía farmacológica de diferentes especialidades y no sólo del "estándar de oro", la morfina. Está indicada en caso de:
 - Toxicidad digestiva.
 - NIO por acúmulo del metabolito morfina-3-glucurónido (el analgésico es el morfina-6-glucurónido) que cursa con algunos o varios de los siguientes síntomas y signos: sedación-somnolencia, delirio, alucinaciones, hiperalgesia y mioclonías, y que aparece en caso de insuficiencia renal o deshidratación (acumulación del metabolito tóxico mencionado).
 - Dolor difícil o resistente.
 - Desarrollo de tolerancia.
 - Insuficiencia renal.
 - Dosis altas de opiáceo, que hacen difícil/imposible su administración.

Las técnicas analgésicas con perfusión subcutánea o catéter son un método excelente, pero más caro y complejo, para el control del dolor en estos pacientes. Sólo suelen ser necesarias en el 15% restante⁴⁵. Para su instauración se requiere un recuento normal de plaquetas, y para evitar el riesgo de infección un recuento normal de granulocitos así como un control clínico riguroso.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. McDonald W. The interface between oncology and palliative medicine. En: Doyle D, Hanks GWC, McDonald N, editors. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 11-7.
2. Technical report series: Cancer pain relief and palliative care. Geneva: WHO; 1990.
3. Aguilar JL, Espachs P, Roca G, Samper D, Cubells C, Vidal F. Difficult management of pain following sacrococcygeal chordoma: 13 months of subarachnoid infusion. Pain. 1994;59:317-20.
4. Soyannwo OA. Cancer pain management in developing countries. Pain Clinical Updates. IASP. 2009;17:1-4.
5. Van den Beuken-Van Erdingen MH, De Rijke JM, Kessels AG, Shouten HC, Van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol. 2007;18:1437-49.
6. Ripamonti C, Bandieri E. Pain therapy. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2009;70:145-59.
7. Disponible en: www.cdc.gov/cancer/hematologic 2009.
8. Gómez-Batiste X, Porta J, Pascual A, Nabal M, Espinosa J, Paz S, et al. Catalonia WHO palliative care demonstration project at 15 Years (2005). J Pain Symptom Manage. 2007;33:584-90.
9. Foley KM. Acute and chronic cancer pain syndromes. En: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Kalman K, editors. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 298-316.
10. Twycross RG. Incidence of pain. Clin Oncol. 1984;3:5-15.
11. Limonero J. Síntomas y preocupaciones en enfermos terminales de cáncer. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona; 1994.
12. McGuire D. Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. J Pain Symptom Manage. 1992;7:312-9.
13. Portenoy R. Appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. Lancet. 2004;364:739-40.
14. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A prospective multicentric assessment of the Edmonton Staging system for cancer pain. J Pain Symptom Manage. 1995;10:348-56.
15. Jensen T, Gebhart G. New pain terminology: a work in progress. Pain. 2008;140:3299-400.
16. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Task force on taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
17. Roca G, Aguilar JL, Gomar C, Mazo V, Costa J, Vidal F. Nimodipine does not enhance morphine analgesia in cancer pain: a cross-over trial. Pain. 1996;68:239-43.
18. Patt RB. Classification of cancer pain and cancer pain syndromes. En: Patt RB, editor. Cancer pain. Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1993. p. 3-22.
19. Aguilar JL, Montes A, Vidal F. Combined neurogenic and visceral pain in metastatic rectal cancer. The Pain Clinic. 1992;5:81-4.
20. Gupta S, Sathyan G. Advances in the long-term management of chronic pain: recent evidence with OROS hydromorphone, a novel, once-daily, long-acting opioid analgesic providing constant analgesia with OROS hydromorphone. J Pain Symptom Manage. 2007;33:S19-24.
21. Hale M, Tudor JC, Khanna S, Thipphawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, non inferiority analysis. Clin Therapeutics. 2007;29:874-88.
22. Hanna M, Thipphawong J. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. BMC Palliat Care. 2008;7:17.
23. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thipphawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. J Int Med Res. 2008;36:343-52.

24. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109:820-31.
25. Hill HF, Chapman CR, Karnell J, Sullivan KM, Saeger LC, Benedetti C. Self administration of morphine in bone marrow transplant patients reduced drug requirement. *Pain.* 1990;40:121-5.
26. Berde CB, Shapiro B. Pain in sickle cell disease: an update. IASP newsletter. 1995 July/August.
27. Platt O, Thorington B. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991;325:11-6.
28. Aguilar JL, Guanyabens C, Roca G, Montes A, Roig I, Ribera JM. Técnicas analgésicas en hemopatías. *Sangre.* 1991;S2:68-214.
29. Aguilar JL, Guanyabens C. El dolor en los pacientes con enfermedades hematológicas. En: Ribera JM, editor. *Hemopatías malignas.* Madrid: Ediciones Ergon; 1998. p. 5-21.
30. Aguilar JL, Guanyabens C, March Y, Serra A, Valentí P, Pedrero A, et al. El dolor en el enfermo hematológico: cuidados paliativos integrales. *Rev Soc Esp Dolor.* 1999;6:436-48.
31. Aguilar JL, Peláez R, Esteve N, Fernández S. Limitaciones en el uso de opiáceos mayores en dolor crónico no oncológico: ¿“errare humanum est” o procrastinación médica? *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:4-6.
32. Aguilar JL, March Y, Segarra M, Moyá MM, Peláez R, Fernández S, et al. Prevalencia de dolor en un hospital con unidad de dolor agudo y unidad de dolor crónico: el paso siguiente... analgesia traslacional. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:209-14.
33. Pascual A. Dolor oncológico: un reto persistente. *Dolor.* 2009; 24:5-6.
34. De Andrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. *Ann Oncol.* 2008;19:1985-91.
35. Chi-Yi Sun V, Borneman T, Ferrell B, Piper B, Koczywas M, Choi K. Overcoming barriers to cancer pain management: an institutional change model. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34:359-69.
36. Ahmedzai S, Boland J. The total challenge of cancer pain in supportive and palliative care. *Curr Opin Supp Palliat Care.* 2007;1:3-5.
37. Fariñas O, Güell E, Prada M, Pascual A. Valoración del dolor en el paciente oncológico. *Dolor.* 2009;24:7-13.
38. Bruera E, Kuehn N, Millar J, Selmsen P, McKillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliative Care.* 1991;7:6-9.
39. Pascual A, Güell E, Fariñas O. Avances en el tratamiento del dolor oncológico. *Dolor.* 2009;24:14-20.
40. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer.* 1999;86:1856-66.
41. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev 2006;CD004311.*
42. Disponible en: <http://www.palliativecare.org.au/LinkClick.aspx?link=Policy/SyringeDriverReport.pdf&tabid=1717&mid=2730> 2007.
43. Hanks GW, De Conno F, Cherny N. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. *Br J Cancer.* 2001;84:587-93.
44. Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt. *J Palliative Care.* 2005;21:69-79.
45. Gisbert A, Gómez X, Gómez M, Núñez JM. Prevalencia, características y efectividad del tratamiento del dolor en pacientes con cáncer avanzado tratados en Servicios de Cuidados Paliativos en España. Estudio ALGOPAL. *Med Pal.* 2007;14:169-73.

Anexo 1 Vademécum de fármacos analgésicos y coanalgésicos

Principio activo	Presentaciones	Dosis	Dosis máxima
Paracetamol	Sobres 1 g GeloCatil® Comprimidos 500 mg Termalgin® Vial de 1 g en 100 ml	650-1.000 mg/6-8 h	4 g/día y 2g/día en insuficiencia hepática
Ibuprofeno	Sobres 400 mg Espidifen® Comprimidos 400 y 600 mg Neobrufen®	400-600 mg/8-12h	2.400 mg/día
Diclofenaco	Comprimidos 50 mg Voltaren® Ampollas 75 mg	50 mg/8-12 75 mg/24 h	200 mg/día, máximo 2 días
Metamizol	Cápsulas 575 mg Nolotil® Ampollas 2 g	575-2.000 mg/6-8 h 2 g/6-8 h	8 g/día
Tramadol	Cápsulas 50 mg Adolonta® Solución gotas 100 mg/ml Ampollas 2 ml (100 mg)	25-50 mg/6-8 h	400 mg/día 300 mg/día (ancianos)
Codeína	Comprimidos 30 mg Codeisan®	15-30 mg/4-6 h	360 mg/día
Morfina	Comprimidos 10 y 20 mg Sevredol® Solución oral 2 mg/ml Oramorph® Viales 5 ml unidosis 10 y 30 mg Oramorph® Comprimidos retard (12 h) de 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg MST continuo® Ampollas 1 ml 1% (10 mg) y 2% (20 mg)	5-10 mg/4 h 15-30 mg/12 h 5 mg/4 h	No
Fentanilo transdérmico	Parches 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h Durogesic®	12-25 µg/h Cada 72 h	No
Fentanilo transmucosa	Comprimidos 200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 µg Actiq®	200 µg	No
Oxicodona	Capsulas 5, 10, 20 mg Oxynorm® Solución oral 10 mg/ml Oxynorm® Comprimidos retard (12 h) 5, 10, 20, 40 y 80 mg Oxycontin®	5 mg/6 h 20 mg/12 h	No
Hidromorfona	Capsulas retard (24 h) 4, 8, 16 y 32 mg Jurnista®	4-8 mg/24 h	No
Metadona	Comprimidos 5 mg Metasedin® Solución acuosa de metadona 1 mg/ml (DCI) Ampollas 10 mg en 1 ml	2-5 mg/8 h	No
Buprenorfina transdérmica	Parches 35, 52,5 y 70 µg/h Transtec®	35 µg/h Cada 84 h	140 µg/h
Amitriptilina	Comprimidos 10, 25, Tryptizol®	10-25 mg por la noche	75-150 mg/día
Duloxetina	Comprimidos 30 y 60 mg Cymbalta®	30-60 mg/día	120 mg/día
Gabapentina	Comprimidos 300 y 400 mg Neurontin®	300 mg por la noche o 100 mg/8 h Debe darse cada 8 h	3.600 mg/día (menor si aclaramiento de creatinina bajo)
Pregabalina	Comprimido 25, 75, 150 y 300 mg Lyrica®	75 mg/12 h Puede pautarse cada 8 o 12 h	600 mg/día (menor si aclaramiento de creatinina bajo)
Carbamacepina Oxcarbamacepina	Comprimidos 200 y 400 mg Tegretol® Comprimidos 300 y 600 mg Trileptal®	200 mg por la noche 300 mg/12 h	1.600 mg/día 2.400 mg/día

Anexo 2 Guía rápida de uso de opiáceos potentes para el tratamiento del dolor

Inicio

Sulfato de morfina

Si pesa menos de 65 kg o es mayor de 65 años	30 mg día
Si pesa más de 65 kg o es menor de 65 años	60 mg día
Presentaciones: regular (4 h), comprimidos de 10 y 20 mg (Sevredol®); en vial unidosis de 10 y 20 mg, y solución de 20 mg/ml vial 30 ml (Oramorph®)	
Liberación controlada (12 h): comprimidos 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg (MST continuo®)	

Fentanilo transdérmico

Si pesa menos de 65 kg o es mayor de 65 años	12 µg/h cada 72 h
Si pesa más de 65 kg o es menor de 65 años	25 µg/h cada 72 h
Presentaciones: parches de 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h	
Citrato fentanilo transmucosa oral: comprimidos de 200 (5 mg), 400 (10 mg), 600 (15 mg), 800 (20 mg), 1.200 (30 mg) y 1.600 µg (40 mg). Dosis equivalentes de morfina v.o. (mg). (Actiq®)	

Oxicodona

Si pesa menos de 65 kg o es mayor de 65 años	20 mg día
Si pesa más de 65 kg o es menor de 65 años	40 mg día
Presentaciones: regular (4 h), cápsulas de 5, 10 y 20 mg y solución 10 mg/ml vial 30 ml (Oxynorm®)	
Liberación controlada (12 h): cápsulas 5, 10, 20, 40, y 80 mg (Oxycontin®)	

Hidromorfona

Si pesa menos de 65 kg o es mayor de 65 años	4 mg día
Si pesa más de 65 kg o es menor de 65 años	8 mg día
Presentaciones: liberación prolongada (24 h), cápsulas 4, 8, 16, y 32 mg (Jurnista®)	

Siempre

- Prescribir dosis de rescate, equivalente a 1/6 de la dosis total diaria
- Pautar antieméticos los primeros 3 a 7 días para evitar las náuseas
- Dar laxantes para evitar el estreñimiento
- Dar medicación adyuvante según el dolor: nociceptivo o neuropático

Ajustar dosis

La dosis correcta es la que consigue un adecuado control del dolor, es decir, cuando el paciente precise menos de 3 rescates al día. Si no es así, modificar la dosis diaria total (DDT) de opiáceo siguiendo el esquema:

$$\text{DDT} + \text{dosis diaria de rescates (total)} = \text{nueva DDT}$$

Ejemplo (morfina): 60 mg (DDT) + (3 rescates de 10 mg) 30 mg = 90 mg

Los rescates se calcularán a partir de la nueva DDT (1/6)

Equivalencias

- 3.1. Cambio de morfina oral a fentanilo transdérmico. Dividir dosis diaria morfina en mg por 2 y escoger el parche más cercano en µg/h
- 3.2. Cambio de morfina oral a oxicodona oral. Dividir dosis diaria de morfina en mg por 2, y repartirla en 2 dosis (cada 12 h)
- 3.3. Cambio de morfina oral a hidromorfona oral. Dividir dosis diaria de morfina en mg por 5, y administrarla en una dosis (cada 24 h)

Los anexos 1 y 2 se han tomado de la Guía Práctica de Valoración y Tratamiento del Dolor-GESMA, junio 2009 (autor Dr. Juan Santamaría, coautor de esta revisión).