



Medicamentos coadyuvantes en el dolor oncológico

Autora: Hilda Gutiérrez Velázquez, algóloga paliativista y profesora adscrita a la Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Cancerología y a la Clínica del Dolor del Hospital Médica Sur.



Los medicamentos coadyuvantes se usan para aumentar la eficacia analgésica de los opioides, así como para prevenir o tratar los síntomas concomitantes que exacerbaban el dolor y proporcionar analgesia independiente para tipos específicos de dolor. Pueden emplearse en todos los pasos de la escalera analgésica. Los agentes a los que más se recurre son:

Corticosteroides

Los corticosteroides producen una gran variedad de efectos que incluyen mejoramiento del estado de ánimo, actividad antiinflamatoria, actividad antiemética y estimulación del apetito. Estos efectos pueden ser benéficos en el tratamiento de la caquexia y la anorexia en enfermedades terminales. Los corticosteroides también reducen el edema cerebral y espinal y son esenciales en el manejo de urgencias ocasionadas por aumento de la presión intracraneal y por compresión epidural de la médula espinal. Los esteroides son parte de la terapia estándar para el tratamiento de la compresión de la médula espinal por tumor y también resultan efectivos para reducir el dolor secundario a edema perineural y compresión de las raíces nerviosas. La dexametasona (16 a 24 mg/día) o la prednisona (40 a 100 mg/día) pueden ser añadidas a los opioides para el abordaje del dolor en la plexopatía braquial o lumbosacra. Los efectos indeseables que pueden ocurrir durante la terapia prolongada con esteroides son miopatía, hiperglicemia, aumento de peso y disforia.

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos se utilizan para el manejo del dolor neuropático, especialmente cuando éste es de tipo lancinante o quemadura. La fenitoína, carbamacepina, valproato y clonazepán suprimen la descarga neuronal espontánea y sirven para controlar el dolor lancinante ➔

Referencias bibliográficas

1. Salomone S, et al. Effect of methanandamide on lipopolysaccharide-induced hyporesponsiveness of rat aorta to phenylephrine in organ culture. *Haematologica* 83 (suppl.):92-94, 1998.
2. Ibid. Effects of endocannabinoids on CGRP release in capsaicin-injected rats. *Haematologica* 83 (suppl.):94-95, 1998.
3. Arribas S, et al. Functional loss and associated cellular rearrangement in shrsp rat basilar arteries are affected by salt-load and calcium antagonist treatment. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*
4. Napoli C, et al. 1,4 - Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit plasma and LDL oxidation-specific epitopes and prolong survival in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, Submitted.
5. Salomone S, et al. Effect of prolonged incubation with copper on endothelium-dependent relaxation in the rat isolated aorta. *Br. J. Pharmacol.* Submitted.
6. Bernardini R, Lurato MP, Chiarenza A, Lempereur L, Calogero AE, Sternberg EM. Adenylate cyclase-dependent ACTH secretion is defective in the inflammatory disease-susceptible Lewis rat. *Neuroendocrinology* 63:468, 1996.
7. Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Burrello N, Ciotta L, Palumbo G, Bernardini R. Relationship between tumor necrosis factor and sex steroid levels in the follicular fluid of women with immunological infertility. *Human Reproduc.* 11:26-30, 1996.
8. Ghezzi P, Bernardini R, Giuffrida R, Bellomo M, Manzoni C, Comoletti D, Di Santo E, Benigni F, Mennini T. Tumor necrosis factor is increased in the spinal cord of an animal model of motor neuron degeneration. *Eur. Cytokine Netw* 9:139-144, 1998.
9. Lempereur L, Zappalà G, Bernardini R. Effects of nerve growth factor on enhanced vascular endothelial growth factor mRNA and protein levels, and proliferation of the human glioma cell line U373MG. *Haematologica* 83:23-25, 1998.
10. Lempereur L, Chiarenza A, Cantarella G, Fiore L, Lo Cicero T, Bernardini R. Thymic hormones, cancer and behavioral adaptation response. *Ann Med*, in press, 1999.
11. Clementi G, Caruso A, Cutuli VM, Prato A, De Bernardis E. Effect of amylin in various experimental models of gastric ulcer. *Eur. S. Pharmacol.* 332:209-213, 1997.
12. Romeo G, Russo F, Caruso A, Cutuli VM. Synthesis of new thieno (2, 3-d) pyrimidine - 2,4 (1h, 3h) - diones with analgesic and antiinflammatory activities - *Arzneimittel-Forschung*.
13. Clementi G, Caruso A, Cutuli VM, Prato A, De Bernardis E. Effects of centrally or peripherally injected adrenomedullin on gastric damage in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 360:51-54, 1998.
14. Ibid. Involvement of DA1 and DA2 receptors in the gastroprotective activity of amylin in the rats. *Pharmacol. Research* 38:221-224, 1998.

que complica a la lesión neural. La mielosupresión transitoria dosis-dependiente inducida por carbamacepina requiere un uso cuidadoso en pacientes con cáncer que están recibiendo terapias que produzcan mielosupresión, como quimio y radioterapia. La toxicidad se correlaciona con concentraciones plasmáticas altas; los niveles sanguíneos de fenitoína, valproato y carbamacepina deben vigilarse rutinariamente (por ejemplo, mensualmente). Se emplean anestésicos locales administrados sistémicamente (lidocaína intravenosa, mexilitina oral) y agentes antiarrítmicos para tratar el dolor neuropático, aunque esta no es una indicación aprobada para dichas medicaciones.

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos son útiles como analgésicos coadyuvantes en el manejo farmacológico del dolor por cáncer, especialmente el dolor neuropático. Estos fármacos aumentan los efectos analgésicos de los opioides y tienen propiedades analgésicas propias. Son efectivos, ya que producen: 1) mejoramiento del estado de ánimo, 2) aumento de la analgesia opioide y 3) efectos analgésicos directos.

La mayor experiencia reportada en la literatura es con amitriptilina, por lo cual se considera el agente tricíclico de elección, aunque produce efectos secundarios anticolinérgicos en muchos pacientes, como resequedad oral, estreñimiento y retención urinaria. Algunas fallas en el tratamiento analgésico con amitriptilina pueden deberse a niveles sanguíneos bajos. Se pueden requerir dosis de amitriptilina de 150 mg diarios o más altas para obtener efectos terapéuticos. En el tratamiento del dolor por neuropatía diabética, los efectos terapéuticos analgésicos de la amitriptilina al parecer se correlacionan con concentraciones sanguíneas por encima de 100 mg/ml. Sin embargo, en los pacientes con cáncer no se ha reportado una correlación entre las concentraciones plasmáticas de amitriptilina y el nivel de analgesia obtenido.

El inicio de los efectos analgésicos ocurre en la primera o segunda semana después del comienzo de la terapia, con un pico a las 4 a 6 semanas. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas

de amitriptilina (10 a 25 mg al acostarse), especialmente en pacientes debilitados, e incrementarse lentamente de 10 a 25 mg cada 2 a 4 días hasta completar 150 mg. Este plan aprovecha los efectos sedantes del medicamento y minimiza el riesgo de caídas (especialmente en pacientes ancianos) ocasionadas por hipotensión ortostática. La amitriptilina también es de utilidad cuando las alteraciones de sueño acompañan al dolor y la depresión, pues su uso inicial se asocia comúnmente con sedación.

Agentes neurolépticos

Los neurolépticos (que incluyen los tranquilizantes mayores), generalmente usados para el tratamiento de la psicosis y otros trastornos psiquiátricos, también se emplean como analgésicos adyuvantes. La metotrimeprazina es una fenotiazina que posee propiedades analgésicas. Dosis intramusculares de 15 mg de metotrimeprazina y 10 mg de morfina son equianalgésicas. Su analgesia no tiene efecto inhibitor de la motilidad gastrointestinal, como los opioides, y probablemente produce analgesia a través de un bloqueo alfa adrenérgico. En pacientes tolerantes a los opioides o que sufren efectos secundarios relacionados con las dosis de opioides, especialmente estreñimiento intratable, la metotrimeprazina es una alternativa analgésica. También tiene efectos antieméticos y ansiolíticos.

La metotrimeprazina puede producir sedación e hipotensión y debe administrarse cuidadosamente. Aunque está aprobada solamente para administración intramuscular, los clínicos tienen experiencia con vía oral e infusión intravenosa lenta para manejar delirio, inquietud y agitación en pacientes moribundos. Otras fenotiazinas no han demostrado tener propiedades analgésicas.

Bifosfonatos y calcitonina

El dolor óseo severo es una complicación frecuente de las metástasis óseas, cuya causa probable es la reabsorción ósea por osteoclas-

tos inducida por el tumor, que puede también producir osteoporosis, hipercalcemia, microfracturas o fracturas patológicas.

Los bifosfonatos (etidronato, pamidronato, clodronato) son análogos de los pirofosfatos endógenos, los cuales inhiben la reabsorción ósea *in vivo*. El etidronato, el clodronato y el pamidronato están disponibles para el manejo de la hipercalcemia por neoplasias. Reportes y ensayos clínicos han demostrado una mejoría en el dolor óseo y disminución en el uso de analgésicos después de administrar un bifosfonato. Otros investigadores han descrito hallazgos similares. Aun así, Smith (1989) no reportó ninguna diferencia en el alivio sintomático o en el requerimiento de analgésicos en 57 pacientes con cáncer prostático avanzado refractario a tratamiento hormonal que recibieron etidronato o placebo.

La calcitonina también es un potente inhibidor de la reabsorción ósea inducida por osteoclastos y, como los bifosfonatos, se utiliza en el manejo de la hipercalcemia por neoplasias. Un ensayo doble ciego aleatorizado comparó la calcitonina de salmón con placebo y demostró que 100 IU al día por vía subcutánea produjeron disminución del consumo de analgésicos, menor duración del dolor y mejoramiento subjetivo.

Aunque los agentes que inhiben la reabsorción ósea parecen ser benéficos en algunos pacientes con metástasis óseas dolorosas, otros no responden. Se necesitan estudios adicionales para definir los criterios que puedan predecir una respuesta clínica a estos medicamentos y establecer su uso óptimo en esta condición.

Tratamientos antineoplásicos

Entre los tratamientos antineoplásicos en cáncer se encuentran la quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica y radioterapia. La quimio y hormonoterapia usualmente se emplean para tratar todas las localizaciones del cáncer, pero no específicamente como

tratamiento del dolor. Sin embargo, cuando el dolor por cáncer es causado directamente por el tumor, los tratamientos antineoplásicos pueden producir analgesia si disminuyen significativamente el tamaño del tumor. El principal objetivo del tratamiento antineoplásico es curar mediante la completa eliminación del cáncer o, en situaciones en las que la curación no es posible, prolongar la vida y lograr la paliación de los síntomas generados por el tumor. Aún más importante es que el paciente y el clínico discutan abierta y profundamente los objetivos esperados y los potenciales efectos secundarios de estas terapias.

Efectos de las condiciones médicas concomitantes en la farmacoterapia

La presencia de otras condiciones médicas en pacientes con cáncer y los medicamentos que están tomando para su tratamiento pueden influir en la selección del régimen analgésico. Ciertos medicamentos producen interacciones clínicamente significativas con los analgésicos opioides, como el alcohol y otros depresores del SNC (fenitoína, rifampicina e inhibidores de la monoaminoxidasa). Algunas condiciones concomitantes también suelen influir sobre el tipo y la dosis del analgésico opioide administrado. Existe el riesgo de que precipiten el síndrome de abstinencia. Por ejemplo, pacientes con dolor por cáncer que han sido tratados recientemente con opioides por otra razón, como cirugía, pueden requerir dosis iniciales más altas que las recomendadas por tolerancia a los opioides. Las coagulopatías, la neutropenia y la sepsis pueden contraindicar el uso de catéteres epidurales o de técnicas anestésicas regionales debido al aumento del riesgo de sangrado o infección.

Muchos pacientes con cáncer son sometidos a cirugía como parte de su tratamiento; procedimientos gastrointestinales como gastrectomía y colostomía pueden alterar marcadamente la absorción de medicamentos y aumentar la intolerancia gastrointestinal a ciertos fármacos orales. La farmacocinética de los medicamentos se puede modificar después de cirugía debido a cambios en la absorción y distribución causados por alteraciones en el peso corporal, gasto cardiaco, capacidad



venosa y cambios en los líquidos extravasculares y en la unión a proteínas. La fiebre y la sepsis en el periodo posoperatorio pueden afectar la distribución del fármaco. Los pacientes con estas patologías suelen requerir dosis más altas de opioides que las esperadas en dolor agudo severo.

El cáncer con frecuencia se presenta en ancianos, quienes usualmente tienen disminución de la función renal como resultado del envejecimiento. Una insuficiencia renal leve relacionada con la edad (disminución en la tasa de filtración glomerular) puede impedir la excreción de metabolitos biológicamente activos de varios opioides, produciéndose sedación importante, depresión respiratoria y náusea. En pacientes con alteraciones hepáticas o renales aumenta la biodisponibilidad de la meperidina, metadona, levorfanol, pentazocina, propoxifeno y tramadol; sus vidas medias son más largas y la depuración es menor, por lo que se acumulan.

Conclusiones

En el caso de la analgesia, la Organización Mundial de la Salud ha establecido una escala ascendente de tres niveles para el control del dolor mediante la cual –una vez determinada la severidad de éste– se define el tipo de analgésicos que deben ser suministrados. Así, en el nivel 1, para dolores leves se prescriben analgésicos como acetaminofén o antiinflamatorios no esteroideos (en caso de inflamación). Aun cuando estos productos se venden sin fórmula médica, es necesario informar al médico acerca de cualquier dolor que se manifieste para buscar el tratamiento más adecuado y vigilar los efectos secundarios adversos que se puedan presentar, especialmente de tipo renal o gastrointestinal.

La mayor parte de los pacientes con cáncer requiere analgésicos de nivel 2 o 3 para controlar dolores moderados a severos. Sin embargo, el desconocimiento de algunos productos provoca que no se prescriban medicamentos aprobados y comprobados en pacientes con dolor neuropático en cáncer. El miedo a suministrar altas dosis, tratamientos costosos y dificultades de acceso a los tratamientos que pueden resultar más adecuados son algunas de las limitaciones que conllevan a que el control del dolor en pacientes con cáncer no sea apropiado.

Por otra parte, el conocimiento inadecuado sobre el control del dolor, una evaluación deficiente del mismo, el temor a que el paciente desarrolle adicción o tolerancia a ciertos productos, así como la preocupación por los efectos secundarios pueden desembocar en una terapia poco eficaz. Todo tratamiento farmacológico debe cubrir los requerimientos terapéuticos completos del paciente, lo cual se logrará mediante la combinación de los productos de acuerdo a las necesidades que la misma enfermedad vaya indicando. Esto hará posible que los pacientes estén cubiertos en su totalidad, ya sea por un problema de carácter terminal o, mucho mejor, como terapia de algún cáncer en curación. **DOLOR**