



Declarado de interés ministerial
por el Ministerio de Salud Pública
de la República Oriental del Uruguay



ISBN 978-9974-769052
9 789974 769052

AUSPICIA



PATROCINA



Roemmers
CONCIENCIA POR LA VIDA

El Dolor UN ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO



El Dolor

UN ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

COMPILADORAS

Dra. María José Montes

Dra. Irene Retamoso

Dra. Cristina Vázquez

zona editorial

FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

DRA. MARÍA JOSÉ MONTES
DRA. IRENE RETAMOSO

ANALGÉSICOS

Generalidades

Desde los orígenes de la Medicina, son múltiples las sustancias de la naturaleza que se han empleado para mitigar el dolor y el sufrimiento. Los derivados del opio son todavía los analgésicos más potentes con que contamos.

Definimos a los analgésicos como fármacos que eliminan o disminuyen el dolor sin provocar alteraciones importantes de la conciencia ni otras sensaciones. Se dividen en dos grandes grupos: los analgésicos opioides o mayores, cuyo principal representante es la morfina, y los analgésicos no opioides o menores llamados analgésicos comunes y AINEs. Hay otros fármacos que se utilizan para aliviar el dolor, que son los coadyuvantes. La medicación coadyuvante está constituida por fármacos que tienen su indicación principal diferente a la analgesia, pero tienen capacidad analgésica en circunstancias seleccionadas, como por ejemplo el uso de antidepresivos y/o anticonvulsivantes en los dolores neuropáticos.

Nos referiremos en este capítulo en primer lugar a los analgésicos opioides y luego a los no opioides o analgésicos comunes y aines. En siguiente capítulo se hará referencia a los fármacos coadyuvantes.

Analgésicos opioides^{1,4,6}

Los analgésicos opioides ejercen su acción mediante su unión a los receptores específicos, moléculas que se encuentran ampliamente distribuidas por todos el organismo. Estos receptores se encuentran fundamentalmente en el Sistema Ner-

vioso Central y Periférico —sitios que transmiten la información nociceptiva—, pero también en otras estructuras como el aparato digestivo, el sistema inmune y las células cromafines, lo que explica los otros efectos de los opioides.

Fueron descritos por primera vez en 1970. En la actualidad se conocen cuatro tipos: el μ (mu), el δ (delta), el κ (kappa) y el OR. A su vez estos se pueden dividir en varios subtipos. Los tres primeros son los receptores opioides convencionales, conocidos desde hace tiempo, que comparten como ligandos endógenos a los péptidos endógenos como las encefalinas, endorfinas, dinorfinas y endomorfinas. Cuando se produce la unión del agonista opioide al receptor se determina una cascada de procesos bioquímicos intracelulares, de los cuales depende el efecto final del fármaco, que consiste en una disminución de la actividad neuronal —espontánea y al estímulo—, de las vías nociceptivas, lo que se traduce en una disminución de la transmisión dolorosa.

Actúan también sobre receptores de la corteza cerebral y del sistema límbico, disminuyendo la integración de la información nociceptiva y alterando la incorporación de los procesos afectivos en la sensación y percepción del dolor.

La Analgesia es la propiedad más importante y guarda relación estrecha con la dosis. Alivia o suprime dolores de gran intensidad tanto agudos como crónicos. Además se producen efectos subjetivos como una sensación de bienestar y euforia —agonistas puros—, lo que contribuye a la acción analgésica. Esto se asocia a la instalación de dependencia.

Clasificación

Se clasifican a los opioides según su capacidad para activar los distintos receptores, lo que marca sus efectos terapéuticos y tóxicos. (Ver cuadro 1)

Agonistas puros

Tienen afinidad por los receptores μ . En consecuencia producen analgesia, euforia, depresión respiratoria, náuseas y vómitos, estreñimiento, dependencia física y sedación.

La intensidad de los efectos depende de la dosis, es decir que no tienen techo para la analgesia. Cuanto más dosis, más efecto analgésico. Las limitaciones, es decir el techo, está dado por la aparición de efectos secundarios.

Cuadro 1

Agonistas puros:	
morfina	
codeína	
oxycodona	
meperidina	
fentanilo	
metadona	
propoxifeno	
tramadol	
Agonistas parciales:	
buprenorfina	
Agonistas antagonistas:	
pentazocina	
Antagonista puro:	
naloxona	

Agonistas / antagonistas mixtos

No tenemos ningún fármaco de este grupo en nuestro medio. Activan preferentemente al receptor kappa y se comportan como agonista y antagonista débil de receptores μ . Producen analgesia pero su techo es más bajo que el de los agonistas μ . No se acompañan del efecto euforizante, inducen menos depresión respiratoria, no producen estreñimiento, pero su uso es limitado en los países que lo tienen, por sus efectos disforicos y manifestaciones psicomiméticas.

Agonistas parciales

Tienen menor eficacia analgésica pues su actividad intrínseca es algo inferior a la de los agonistas puros.

Antagonistas puros

Son fármacos con alta afinidad por todos los receptores opioides, pero sin actividad intrínseca. Compiten con los agonistas en su capacidad de unirse a los receptores y suprimen los efectos de los agonistas.

Los opioides también se clasifican en mayores y menores según su potencia analgésica.

Se llama eficacia analgésica al grado de analgesia conseguida, y la potencia refleja la relación dosis-respuesta, es decir que un analgésico es más potente cuanto menos dosis requiera para conseguir la analgesia. Los opiáceos menores se usan en dolores leves a moderados; los mayores sirven para dolores moderados a intensos. En realidad, esta clasificación se basa en la forma en que se usan más que en diferencias farmacológicas. De hecho la codeína hace su efecto al transformarse en morfina, y la morfina a dosis bajas produce efectos iguales que los opiáceos débiles.

Cuadro 2 Opioides disponibles en nuestro país

menores:	codeína
	tramadol
mayores:	morfina
	meperidina
	metadona
	fentanilo
	oxycodona

EFFECTOS SECUNDARIOS ⁷

Depresión respiratoria

La morfina deprime la función respiratoria de forma constante y dosis dependiente. Es debida a la activación de receptores μ y δ , presentes en el centro respiratorio. Disminuye el volumen minuto por afectación de la frecuencia respiratoria y produce disminución de la sensibilidad al CO_2 por el centro respiratorio, y depresión de la respuesta a la hipoxia. Es un efecto reversible y dependiente de la dosis. Es más frecuente cuando se administran por vía parenteral, que se manifiesta a los 15 minutos, y epidural o intratecal, que se puede manifestar más tardíamente. El dolor actúa como antagonista de este efecto, pues estimula la ventilación; mientras existe dolor incontrolado es difícil que aparezca depresión respiratoria, pero cuando el dolor se suprime, si se ha acumulado fármaco puede aparecer este efecto.

Cuando aparece, puede estar indicado el uso de Naloxona. También se produce una inhibición del centro de la tos, lo que puede favorecer el deterioro respiratorio por acumulación de secreciones.

Desarrollo de tolerancia

La tolerancia a muchos de los efectos de los opioides se desarrolla con relativa rapidez, produciéndose un acortamiento en la duración de la acción o una disminución de la intensidad de la respuesta, y se precisa aumentar la dosis para lograr los mismos efectos. Los efectos para los cuales se desarrolla tolerancia más fácilmente son para la analgesia, la depresión respiratoria, la sedación y las náuseas y vómitos; difícilmente se desarrolla tolerancia para el estreñimiento. Hay que diferenciar el concepto de tolerancia, que lleva muchas veces a un aumento de la dosis, de los de dependencia física y adicción.

La dependencia física es un problema farmacológico, consiste en la presencia de síntomas de abstinencia después de la suspensión brusca de un fármaco administrado por un tiempo, o un descenso brusco e importante de la dosis. Pero la dependencia física no implica adicción, que como veremos, es un patrón de comportamiento. Se evita con el descenso paulatino de la dosis.

Adicción

La adicción es un patrón de comportamiento de uso compulsivo de un fármaco, que provoca daño. Tiene que haber fuerte deseo de consumir el fármaco y preocupación excesiva sobre la disponibilidad; evidencia de uso compulsivo, con aumentos de dosis no pautados por el médico tratante, o utilización con otros fines para los que fue indicado. También la adicción se asocia con comportamientos tales como la manipulación del sistema para obtener más fármaco, la adquisición del mismo por otras vías y la ocupación de varias horas del día para la obtención del mismo.

Para la aparición de esta enfermedad interactúan múltiples factores —algunos de los cuales aún no se encuentran bien establecidos—, de tipo biológico, genético, psicológico, social y también factores relacionados con la farmacocinética y la farmacodinamia de la sustancia. Muchas veces nosotros interpretamos como adicción comportamientos que no lo son, como por ejemplo, la necesidad de un aumento de la dosis por el desarrollo de tolerancia o por la progresión de la enfer-

medad. Otras, estamos ante un paciente con un dolor intenso, que ya ha sufrido otras veces, como por ejemplo, los pacientes con cólicos nefríticos o que padecen un empuje de neuralgia del trigémino. Estos pacientes piden morfina porque ya saben que es lo único que los alivia. Este paciente no es un adicto, es un paciente con dolor incontrolado al que seguramente hay que dar morfina para conseguir el alivio.

La adicción es infrecuente, Noble y cols. (2008) publicaron un meta-análisis sobre la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con opioides para dolor crónico no relacionado con cáncer. Evaluaron presentaciones orales, transdermicas e intratecales, incidencia de efectos adversos y alivio del dolor, entre otros. La adicción se presentó en el 0,05% de los casos y el abuso en el 0,43%.⁸ Diferentes análisis muestran que el mayor factor de riesgo para el desarrollo de la adicción en el tratamiento con opioides, es el antecedente de trastorno por abuso de otras sustancias y en segunda instancia el antecedente de enfermedad psiquiátrica.⁹

La forma de evitar el desarrollo de adicción en primer lugar, es que los opioides sean indicados por un solo médico y formando parte de un tratamiento integral del dolor, en el cual se establezcan objetivos claros y acordados con el paciente. El médico que realiza la indicación debe conocer al paciente, sus antecedentes y el riesgo de desarrollar adicción, sobre todo si tiene antecedentes de otros abusos. Debe controlar la dosis que receta y establecer consultas periódicas donde se evalúe los resultados.

Náuseas y vómitos

Son frecuentes al inicio del tratamiento o ante los aumentos de dosis. Se desarrolla tolerancia con facilidad y en dos o tres días de tratamiento mejoran. El mecanismo principal involucrado es la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema situada en el suelo del cuarto ventrículo. También existe una gastroparesia, aumento del tono en el antro gástrico y contracción pilórica y la sensibilización del aparato vestibular. Se debe avisar al paciente de la posibilidad de que aparezcan y aclararle que se trata de un trastorno pasajero; realizar tratamiento preventivo con antieméticos en los primeros días, sobre todo a los pacientes que ya están con estado nauseoso previo, que han presentado náuseas al recibir tratamiento con algún opioide o a los pacientes que son mayores de 75 años. El fármaco de elección es la metoclopramida a dosis inicial de 10 mg cada 6 horas.

Estreñimiento

Es el efecto secundario más frecuente (40 a 70 %) y molesto, al que no se desarrolla tolerancia. Se debe a un aumento del tono de la musculatura lisa del tubo digestivo y los esfínteres, y a una disminución de la secreción de agua a la luz intestinal y del peristaltismo. Siempre se debe favorecer la ingesta de agua, dietas ricas en fibras, promover el movimiento e iniciar un tratamiento con laxantes de manera profiláctica y en forma regular. Se puede iniciar con un laxante emoliente como la vaselina líquida o un osmótico como la lactulosa. A veces no es suficiente y hay que asociar dos laxantes o más, con mecanismo de acción diferente. Por ejemplo, a los anteriores se puede agregar un estimulante del peristaltismo colónico bajo, como el bisacodilo.

Sedación y somnolencia

La somnolencia es habitual en el inicio del tratamiento o cuando se aumentan las dosis. Un 20 a 60 % la sufren y es transitoria, pues se establece tolerancia. Por eso, es importante avisarle al paciente y buscar la dosis justa que proporcione alivio del dolor con la menor sedación posible. Debemos revisar si el paciente recibe otra medicación sedante para disminuirla o retirarla de ser posible, indicar ingesta de líquidos y bebidas estimulantes como el café o el mate, y en pacientes debilitados o con enfermedad neoplásica, siempre descartar otras causas de somnolencia como la hipercalcemia o la insuficiencia renal.

Neurotoxicidad

Alteraciones cognitivas. Numerosos estudios han demostrado que la función cognitiva, incluyendo la capacidad para conducir u operar maquinaria, se conserva en los pacientes que toman dosis estables y moderadas de opiáceos.¹⁰ Puede verse afectada hasta siete días después del aumento de la dosis. Los más frecuentes son la confusión, el déficit de atención y la pérdida de la memoria.

Mioclónias

Aparecen inicialmente durante el sueño y luego progresan para hacerse permanentes. Son un signo precoz de neurotoxicidad. Si resultan molestas y no se

puede bajar la dosis, se puede rotar de opioide o tratar con clonazepan, baclofeno o ácido valproico.

Estado hiperalгésico

Es un estado de sensibilidad anormal al dolor inducida por el uso de opioides. Se ha observado —afortunadamente con poca frecuencia—, el desarrollo de hiperalгesia y alodinia al administrar dosis altas, en especial morfina, por tiempo prolongado. Clínicamente es difícil de diferenciar del desarrollo de tolerancia a los opioides. Se postula que la administración continua de opioides a altas dosis puede favorecer la unión de aminoácidos excitatorios como el glutamato al receptor NMDA, además de un incremento de péptidos anti opioides y una disminución del número de receptores opioides,¹¹ con lo que se inhibe la analgesia de los opioides y se favorece la hiperalгesia. Hasta el momento no hay tratamiento efectivo para este efecto. El uso de antagonistas de los receptores NMDA está en investigación.¹² Una opción podría ser la rotación a Metadona, que como veremos posteriormente, tiene además del mecanismo de acción común a todos los opioides, el de bloquear los receptores NMDA.

Sudoración

Algunos pacientes presentan sudoración, sobre todo nocturna, tras iniciar tratamiento con opioides. Es un síntoma molesto, mal tolerado por el paciente y para el cual no hay pautado un tratamiento adecuado. Se intenta disminuir la dosis del opioide si es posible; si no se debe rotar de opioide, con lo que a veces se logra la disminución del síntoma. Si no hay mejoría se usan los corticoides.

Prurito

Los opioides producen prurito por liberación de histamina en un 2 a 10 %. En el tratamiento se deben realizar las mismas consideraciones sobre la disminución de la dosis si es posible o la rotación de opioides. La medicación más usada para contrarrestar son los antihistamínicos, con resultados variables.

EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES Y SU TRATAMIENTO

Factores de riesgo para la toxicidad de opioides

¿Por qué se producen los efectos adversos de los opioides en algunos pacientes o en determinadas situaciones clínicas y no en todos? No hay una respuesta acabada a esta interrogante. Lo que sí sabemos es que hay una serie de factores que pueden favorecer la aparición de los efectos secundarios, que muchas veces nos limitan en el tratamiento. En el esquema siguiente se muestran los factores de riesgo dependientes del paciente y los dependientes del fármaco utilizado.

Cuadro 4

Factores que dependen del paciente:	
Edad avanzada	
Deterioro del estado general	
Insuficiencia Hepática	
Insuficiencia Renal	
Interacciones farmacológicas	

Factores que dependen del fármaco:	
Tipo de opioide	
Dosis de opioide	
Rapidez de aumento de dosis	
Administración previa de opioides	
Vía de administración	

Quizás el hecho más destacable a tener en cuenta, es la gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas alcanzadas a partir de una misma dosis en los distintos pacientes, así como la diferencia entre los niveles plasmáticos y los efectos clínicos. Por eso se habla de la construcción de la dosis en cada paciente, teniendo en cuenta todas sus características y comorbilidades, insistiendo siempre en la ingesta abundante de líquidos, teniendo en cuenta de dar los fármacos de vida media corta a los pacientes que tienen factores de riesgo para la toxicidad.

A continuación nos referiremos a algunas características particulares de cada opioide, de los disponibles en nuestro país.

Retención urinaria

Dosis terapéuticas pueden aumentar el tono y la amplitud de las contracciones del úter, inhibir el reflejo de la micción e incrementar el tono de la vejiga. Todo esto altera el acto miccional, pudiendo provocar retenciones agudas de orina. Se desarrolla tolerancia con facilidad, pero puede ser necesaria la cateterización vesical.

EFFECTOS INMUNOLÓGICOS

Cuadro 3

Efecto secundario	Tratamiento
Náuseas y vómitos	Antieméticos (metoclopramida), neurolepticos (haloperidol), anticolinérgicos, rotación de opioide
Somnolencia	Suspensión de otras medicaciones sedantes, neuroestimulantes, rotación de opioide
Constipación	Ingesta abundante de líquidos y fibras, laxantes osmóticos (jarabe de lactulosa) y/o estimulante del peristaltismo cólico (bisacodilo)
Prurito	Antihistamínicos, terapias no farmacológicas, rotación de opioide
Miclonías	Rotación de opioides, ácido valproico, clonazepam
Delirio	Rotación de opioide, neurolepticos (haloperidol)
Depresión respiratoria	Naloxona en situaciones de emergencia

El uso de opioides en forma crónica puede ocasionar depresión de la respuesta inmunitaria. De hecho, son varias las células que intervienen en el proceso inmunitario y poseen receptores opioides. Sin embargo, el dolor también puede poner en peligro la función inmune, por lo que debe preocuparnos cuando tenemos un paciente con dosis altas de opioides sin alivio del dolor.

Morfina

Es el principal constituyente del opio farmacológicamente activo. Se metaboliza en el hígado y se elimina por el riñón. Es el prototipo del grupo, tiene la ventaja de su gran hidrosolubilidad, por lo que se puede administrar por todas las vías disponibles. Tiene además buena biodisponibilidad, por lo que se absorbe muy bien por vía oral. Su vida media plasmática es de dos a tres horas, por lo que debe ser administrada cada cuatro horas. Los preparados de acción retardada logran un efecto de hasta 12 horas.

La dosis inicial de morfina puede ser 10 mg/70 kg cada cuatro horas por vía oral, cuando no tenemos ninguna comorbilidad o factor de riesgo para la toxicidad. Si estamos ante un enfermo con insuficiencia hepática o renal habrá que ajustar esta dosis inicial: descendiendo la dosis en cada toma cuando hay insuficiencia renal o aumentando el intervalo de administración cuando hay insuficiencia hepática. La relación de dosis de acuerdo a la vía de administración es la siguiente: oral - subcutánea es 2-3:1, oral - intravenosa 3-4:1. Es decir, disminuir la dosis que recibe vía oral a la mitad o a la tercera parte para administrarla subcutánea, o a la tercera o cuarta parte para dárla intravenosa. El máximo efecto después de la administración oral, subcutánea e intravenosa, tiene lugar a los 90, 60 y 10 minutos respectivamente.

Las presentaciones farmacológicas disponibles en nuestro medio para la administración por vía oral son: en jarabe, a una concentración de 3 mg/ml y de 6 mg/ml (Licor de Brompton de 300 y 600 respectivamente); en comprimidos de 30 mg (Serenal) y comprimidos de liberación prolongada de 30 y 60 mg (SM Retard y Vandall). Cuando uno ya logró la dosis estable para cada paciente, se puede cambiar a formas más prácticas de administración para el paciente y realizar la conversión. Por ejemplo, si recibía 10 mg cada cuatro horas v.o., es decir 60 mg por día, se cambiará a comprimidos de acción retardada de 30 mg cada 12 horas.

La administración i/v, está reservada para el dolor agudo o exacerbación severa de dolor crónico. La dosis inicial para el paciente que no recibe opioides es de 2 a 3 mg y alcanza su máximo efecto a los 10 minutos, es decir que si en este tiempo no alivia o no aparecen efectos secundarios, se repite la dosis hasta lograr la analgesia o la aparición de efectos adversos.

La dosis subcutánea de inicio es de 5 mg (media ampolla) cada cuatro horas, vía muy utilizada para el tratamiento del dolor crónico en el paciente que no tiene

disponibilidad de v.o. y a la cual nos referiremos más extensamente en el capítulo de dolor en paciente terminal.

Dosis pequeñas (de 2 a 15 mg cada 12 a 24 horas.) por vía epidural producen analgesia, con un inicio de acción de 15 a 60 minutos que puede durar de 12 a 24 horas.

Metadona¹³

La metadona es un opioide sintético, agonista puro, y con otros mecanismos de acción: es un Inhibidor de la recaptación de monoaminas y antagonista de receptores NMDA. Esto hace que sea de elección en los dolores neuropáticos. Tiene una buena absorción por vía oral, con una biodisponibilidad de 80%. La vida media es muy larga: 24 horas, con un rango de entre ocho a 100 horas, distribuyéndose ampliamente por todos los tejidos, por lo que el riesgo de acumulación es alto.

Se debe individualizar muy bien la dosis, con aumentos graduales, pues los efectos secundarios pueden aparecer con retraso. Recién a la semana de administrar una dosis fija, estamos ante niveles terapéuticos estables. Al iniciar el tratamiento se recomienda comenzar con 5 mg cada 12 horas. Si esto no es suficiente se puede agregar una o dos dosis diarias, y pasados los seis días, se calculan cuantos miligramos diarios requirió el paciente y se divide en dos tomas. En el caso de que el paciente ya reciba morfina, y se quiere rotar a Metadona —ya sea por pobre control del dolor o por presencia de efectos secundarios intratables—, se debe realizar la conversión. Hay muchos planes disponibles, y las tablas equianalgesicas existentes deben ser consideradas como guías de trabajo, pero es un proceso individual para cada paciente.¹⁴ Una modalidad sería la rotación rápida de morfina a metadona, la suspensión de morfina y la administración de la quinta parte de mg de Metadona,¹⁵ con un máximo de 30 mg por día.

La metadona se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina por el intestino y por el riñón. La insuficiencia renal y la hepática no alteran el aclaramiento de la metadona. Los pacientes con insuficiencia renal, que desarrollan mayores efectos secundarios con la morfina por la acumulación del metabolito morfina-6-glucurónico, se verán favorecidos con el uso de metadona.

En varias series han sido publicados casos de pacientes en que al ser tratados con altas dosis de metadona v.o. o i.v., se constata la prolongación del intervalo QT.¹⁶ Se recomienda no administrar con otros fármacos que también prolonguen el intervalo QT o que compartan vías metabólicas con la metadona.

Meperidina

Es diez veces menos potente que la morfina pero posee igual actividad como agonista para producir analgesia, depresión respiratoria y fármaco dependencia. Es mas lipófila que la morfina y su acción comienza y termina antes. La normeperidina, un metabolito de la meperidina que se acumula con la administración repetida, produce numerosos efectos adversos en el Sistema nervioso Central, sobre todo en los pacientes que reciben dosis altas o que tienen insuficiencia renal. La Naloxona no revierte los efectos sobre el SNC. Por lo anterior, y por tener disponibilidad de fármacos más efectivos y seguros, es que desaconsejamos su uso. La American Pain Society afirma que no se debe utilizar para el dolor agudo ni crónico.¹⁷

Fentanilo¹⁸

Tiene una elevada liposolubilidad que condiciona su enorme potencia y su menor duración de acción. Su vida media es de tres a 12 horas. Se utiliza por vía transdérmica en parches. Es liberado a una velocidad constante, empieza a subir el nivel plasmático entre las ocho y las 12 horas; su duración de acción es de 48 a 72 horas, pudiendo durar su efecto hasta 24 horas luego de retirado el parche. Esto permite aplicar un parche cada tres días, aunque en algunos pacientes se ha visto necesario cambiar el parche a las 48 horas porque disminuye el efecto analgésico. En nuestro medio hay parches de 25, 50 y 100 ug/h. Cuando se inicia el tratamiento se hace con el parche de 25. Cuando el paciente venía recibiendo morfina, debe hacerse la conversión como veremos en otra sección de este libro. Puede realizarse un rescate con opioides de acción corta, por ejemplo morfina, para las exacerbaciones de dolor.

Se puede ver limitado el uso cuando el paciente tiene una sudoración excesiva, que limite la adhesividad del parche. Ni la edad ni la localización del parche interfiere en la absorción del fármaco. Si tiene fiebre puede haber aumento de absorción por el incremento de la permeabilidad de la piel. También hay preparados de fentanyl oral transmucoso¹⁹—pero no disponibles en nuestro país—, útiles para el dolor irruptivo en pacientes que están en tratamiento con fentanyl transdérmico. Actúa de cinco a 10 minutos, logrando una máxima concentración a los 20 a 40 minutos, con un total del efecto de tres horas y media.

Oxicodona

Es un opioide potente, indicado para el dolor moderado a severo, que dispone de diversas formulaciones como ampollas para uso intravenoso, soluciones de liberación inmediata y cápsulas de liberación prolongada. En nuestro país es de reciente comercialización, con presentación de comprimidos de acción prolongada de 10 y 20 mg. Actúa sobre los receptores U y K. Tiene una biodisponibilidad oral mayor del 60 % más que la morfina. Su metabolización es hepática y la eliminación por el riñón, por lo que la dosis debe ser ajustada si existe disfunción hepática o renal. El perfil de efectos adversos de la oxicodona es similar al de la morfina. No hay estudios a gran escala que comparen la oxicodona con la morfina, aunque existen algunos datos que reflejan menor incidencia de náuseas y vómitos y de los efectos neurológicos. Lo distintivo es el efecto sobre los receptores K, que podría tener mayores beneficios en el tratamiento del dolor visceral.

Codeína

Es un alcaloide natural del opio que se usa como analgésico pero también por su efecto antitusígeno y antidiarreico. Es un agonista con baja afinidad y se transforma en morfina en el hígado, lo que incide en su capacidad analgésica. Se absorbe bien por vía oral, y su vida media es de dos a cuatro horas. Su efecto analgésico dura de cuatro a seis horas. En nuestro medio se encuentra en presentaciones combinada con Dipirona, Ibuprofeno o Diclofenac. La dosis es de 30 a 60 mg cada seis horas. Un hecho que limita su eficacia, es que el 10 % de los caucásicos no tiene la isoenzima del citocromo p450 que realiza la transformación hepática de la codeína, por lo que su efecto analgésico es mucho menor. Estos pacientes no logran una buena analgesia con la codeína y hay que rotar de opioide.

Tramadol

El tramadol es el opioide débil más utilizado, opioide ciclohexano que al igual que el resto actúa a nivel central, es un agonista U y además inhibe la recaptación de neurotransmisores como noradrenalina y serotonina. La concentración máxima se alcanza entre la hora y media y las dos horas después de la ingesta. Su vida media es de cinco a siete horas.

Siempre debemos tener en cuenta la opinión del paciente, cuando se logró una buena relación y el paciente se muestra responsable en el manejo del tratamiento. Es mejor que sea el mismo paciente el que fije sus dosis e intervalos, es decir, que la analgesia sea controlada por el paciente. Ante la aparición de efectos secundarios o de dolor incontrolado, debemos replantearnos el tratamiento, para ver si existe algún factor agravante que no hallamos detectado; planteamos la posibilidad del desarrollo de una adicción; revalorar el rol y el significado del dolor en ese paciente, y si debemos continuar o no con el uso de opioides. Si decidimos continuar el tratamiento, es una práctica aceptada la rotación de vía o de opioide, además del tratamiento concreto en cada caso.²³

Cada vía tiene sus indicaciones, sus ventajas y sus inconvenientes. La vía oral como dijimos anteriormente es la de elección, sobre todo para el tratamiento del dolor crónico, tanto de los opioides menores como los mayores. La vía intravenosa es la de elección para el alivio rápido, en dolores agudos intensos o exacerbaciones de dolor crónico. La vía subcutánea es una vía muy útil para el tratamiento del dolor cuando no es posible la vía oral, vía muy usada en cuidados paliativos. En pacientes en los que no logramos analgesia por las vías más comunes de administración de opioides, o tenemos efectos secundarios intolerables, debemos considerar la administración espinal de estos.

OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO^{24, 25}

La indicación del tratamiento con opioides está dada por la intensidad del dolor y no por el pronóstico vital del paciente. Nadie discute el uso de opioides en el dolor oncológico, guiados por la escalera analgésica de la OMS, o en el dolor agudo intenso, por ejemplo ante una amputación traumática o quemadura, etcétera. Pero muchas veces se infrutilizan, es decir, se administran dosis insuficientes o en forma tardía, cuando el paciente ya sufrió demasiado. Si esto ocurre ante estos cuadros clínicos, mucho más dudas del uso de opioides genera el dolor crónico no oncológico. Cada vez hay más consenso en que deben ser usados, con algunas consideraciones que vamos a analizar. Pero saber que el tratamiento con opioides puede aliviar el dolor, mejorar el humor y la calidad de vida en muchos pacientes, nos hace recomendar su uso. Las últimas revisiones sobre esta práctica muestran que no existe evidencia fuerte para la recomendación de su uso, pero tampoco exis-

Numerosos ensayos clínicos han demostrado su eficacia en el tratamiento tanto del dolor agudo como del crónico. Tiene menor riesgo de generar adicción y es de elección en el tratamiento del dolor crónico.²⁰ En un estudio sobre 11.352 pacientes con dolor crónico no oncológico, se comparó el riesgo de abuso para los AINES, del tramadol y la hidrocodona —no disponible en nuestro país—. Los porcentajes para el tramadol fueron similares a los de los AINES (0.7 a 2.7% y 0.5 a 2.5% respectivamente) y 1.2 a 4.9% para la hidrocodona.²¹ Pero, si bien la dependencia física es baja, se puede presentar algún síntoma de dependencia psíquica como el deseo de recibir la droga al suspenderla.²²

En los pacientes mayores de 75 años se prolonga la vida media por lo que es preciso ajustar la dosis. No se recomienda su uso en menores de 16 años, gestantes ni lactantes. En pacientes que reciben altas dosis, o concomitantemente ISRS o IMAO, puede presentarse el síndrome serotoninérgico, con convulsiones. Esto es muy poco frecuente, pero no deben sobrepasarse las dosis de 400 mg día, y en ancianos se debe bajar la dosis. La dosis habitual es de 50 a 100 mg, cada cuatro a seis horas (no más de 400 mg, día) y se puede realizar por vía oral, intravenosa o subcutánea.

El perfil de efectos secundarios es similar al del resto de los opioides, salvo la menor incidencia de depresión respiratoria y menor constipación. Cuando se realiza i/v de forma rápida o en las primeras tomas, es frecuente la aparición de náuseas y/o vómitos, nerviosismo, sequedad de boca y mareo.

Cuadro 5

Fármaco	Vía	Vida media	Duración acción	Potencia
---------	-----	------------	-----------------	----------

PRINCIPIOS GENERALES A DESTACAR

Los opioides más comunes tienen una buena biodisponibilidad administrados por vía oral, por lo que esta siempre será la vía de elección para el tratamiento del dolor crónico, neoplásico o no. En principio, siempre se inicia con preparados de liberación normal, y cuando se llega a construir la dosis necesaria para cada paciente, se puede convertir a preparados de liberación prolongada, pues permiten la toma de menos cantidad de comprimidos por día.

te para desaconsejar el uso por la incidencia de efectos adversos tan temidos por todos, como la tolerancia, la dependencia o el abuso, y el desarrollo de hiperalgesia.²⁹

En primer lugar, debemos conocer bien al paciente al que se los vamos a administrar, y conocer bien su patología. Debemos realizar una cuidadosa evaluación y sobre todo conocer antecedentes de adicción. Debe tratarse de un dolor intenso y persistente, y refractario a otras terapéuticas. Debemos establecer metas del tratamiento a iniciar, discutidas y acordadas con el paciente, y evaluar si este dolor es sensible a los opioides. La dosis a utilizar será la necesaria para ese paciente, teniendo en cuenta que el riesgo de sobredosis es más elevado con altas dosis de opioides,³⁰ por lo que la supervisión deberá ser más estrecha. El tratamiento debe ser indicado siempre por el mismo equipo terapéutico, con dosis fijas, por vía oral, y prescripción del fármaco justa hasta la siguiente consulta, con controles periódicos, evaluación del cumplimiento de los objetivos propuestos, y revisión periódica del tratamiento.

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES^{31,32}

Generalidades

Los analgésicos comunes y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un grupo de fármacos que durante años han sido los analgésicos a demanda. Son utilizados en los dolores de grado leve a moderado como única droga, o asociados a los opioides en dolores más intensos, dado que potencian su efecto mediante un mecanismo de acción diferente. Es un grupo químicamente heterogéneo, que se caracteriza por poseer, en mayor o menor medida, tres acciones: analgésica, antipirética y antiinflamatoria.

Se estima que 30 millones de personas los consumen diariamente en el mundo^{33,34} y hasta en los países de venta farmacéutica mediante receta más estricta, se venden en los supermercados al lado de cualquier producto necesario para la vida cotidiana. Esto es porque se consideran seguros, al no producir depresión respiratoria ni dependencia como los opioides. Pero si tomamos en cuenta que la gastropatía por AINEs es el efecto farmacológico secundario más frecuente en el mundo —que existen 100.000 hospitalizaciones y 16.500 muertes anuales en EEUU vinculadas al uso de AINEs—,³⁵ concluimos que son como todos los

fármacos: tienen sus beneficios y sus riesgos y hay que usarlos con indicaciones precisas y por tiempos definidos.

Su efecto analgésico es de potencia media, son los fármacos de elección en muchos cuadros clínicos que cursan con dolor, especialmente en los que la participación de las prostaglandinas juega un papel importante. Tienen techo, es decir que al aumentar la dosis no aumenta su efecto, siendo estrecho el margen entre la mínima dosis eficaz y la dosis techo, a diferencia de los analgésicos opioides. No es útil la asociación de dos AINEs, porque no se logra aumentar la eficacia analgésica y sí los efectos secundarios.

Tienen buena biodisponibilidad luego de administrados por vía oral; se ligan a las proteínas plasmáticas en un alto porcentaje lo cual favorece la interacción con otros fármacos, como la digoxina, anticoagulantes orales y hipoglucemiantes orales. Poseen buena difusión tisular y en los líquidos corporales, atraviesan la placenta y la barrera hematoencefálica, y llegan en concentraciones terapéuticamente activas y que se mantienen en forma prolongada, al líquido sinovial. Se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal.

La eficacia varía ampliamente entre un individuo y otro, aun en condiciones aparentemente idénticas, por lo que no es posible calcular con anticipación para un paciente la relación efecto tóxico/efecto terapéutico, sino que deberá determinarse empíricamente en cada uno a lo largo del tratamiento.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción principal es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), con lo cual se frena la síntesis de prostaglandinas que son las causantes de producir hiperalgesia por sensibilización de las terminaciones nerviosas nociceptivas. Se conocen tres isoformas de la COX. La COX-1 es una enzima constitutiva que sintetiza PG implicadas en la homeostasis general, con múltiples funciones fisiológicas. Está expresada en la mayoría de los tejidos del organismo, los valores se mantienen constantes dentro de una misma población celular, aunque pueden aumentar de dos a cuatro veces por estímulos hormonales o factores de crecimiento. La COX-2 es una isoforma indetectable de forma basal, que en respuesta a factores de crecimiento, factores tumorales o citoquinas, se expresa alcanzando niveles hasta 80 veces superiores del basal. La COX-3 es una isoforma codificada por el gen de la COX-1 como variante de transcripción y se encuentra como constitutiva

a nivel del Sistema Nervioso Central. El paracetamol actuaría de forma débil pero selectiva sobre esta isoenzima.

La acción analgésica de los AINEs tiene lugar a nivel periférico, mediante inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, impidiendo su acción sensibilizadora de los nociceptores, y en el SNC, cuando hay sensibilización espinal por la estimulación sostenida de aferencias nociceptivas periféricas.

Efectos secundarios

Se manifiestan fundamentalmente a nivel gastrointestinal y renal, como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Gastrolesividad⁴⁶

A nivel gastrointestinal provocan en un 15 a 25% de pacientes pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Más importante por su gravedad es la capacidad de desencadenar lesiones macroscópicas de la mucosa gastrointestinal, las cuales pueden complicarse por hemorragia o perforación. El consumo de AINEs no selectivos aumenta cinco veces el riesgo de sufrir úlcera péptica y por cuatro el de hemorragia digestiva.³⁷ La frecuencia de úlcera gástrica o duodenal es del 15% y 5%, respectivamente, aunque muchas veces son asintomáticas, predisponen a los pacientes a sufrir complicaciones graves que, además, pueden aparecer de forma abrupta. Por eso es importante identificar los grupos de pacientes y los factores de riesgo para sufrir esta complicación.

Factores de riesgo para la toxicidad gástrica:

- antecedentes de úlcus, hemorragia o perforación
- edad superior a 60 años
- consumo concurrente de corticoides o anticoagulantes
- uso de dosis elevadas de AINEs o de asociaciones entre ellos
- existencia de otra enfermedad grave.

La acción lesiva sobre la mucosa gástrica se debe a dos mecanismos diferentes: un efecto local agudo que depende del pH y varía de un preparado a otro, y un

efecto sistémico, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, lo que disminuye la secreción de mucus y bicarbonato, y reduce el flujo sanguíneo submucoso, que se produce también cuando se administra por vía parenteral.

La profilaxis de las úlceras está indicada en los pacientes con factores de riesgo para toxicidad gastrointestinal,³⁸ utilizando un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol), que ha demostrado ser más eficaz que los antagonistas H₂. El omeprazol, a dosis de 20 mg/día, reduce la incidencia de úlceras gástricas al 5% y de las duodenales al 0,5%.³⁹

La capacidad de producir complicaciones gastrointestinales es diferente en los distintos grupos⁴⁰. El paracetamol no tiene actividad gastrolesiva. De los AINEs propiamente dichos, los inhibidores selectivos de la Cox2 y la dipirona también son prácticamente inocuos. Les sigue el ibuprofeno y el diclofenac —con efecto gastrolesivo menor—, de gastrolesividad intermedia el AAS, el sulindaco, el naproxeno y la indometacina. Los más gastrolesivos son el ketoprofeno, el ketorolac y el piroxicam.^{41,42}

Nefrotoxicidad⁴³

A nivel renal se describen dos tipos de reacciones adversas, las agudas y la crónica. Las agudas son fundamentalmente la reducción de la función renal y la retención de agua y electrolitos, ambas relacionadas con la disminución de las prostaglandinas a nivel renal. La nefropatía por analgésicos se debe al consumo crónico.

En personas con función renal normal el efecto agudo de los AINEs sobre el riñón es despreciable. Sin embargo, en situaciones en que esté comprometida la función renal —hipotensión, hiperreactividad del sistema renina angiotensina o del sistema nervioso simpático— el riñón aumenta la producción de prostaglandinas para asegurar un flujo sanguíneo adecuado. En estas situaciones los AINEs pueden desencadenar lesiones agudas del riñón, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular, vasculitis o estados de hipoperfusión renal. La retención de agua, sodio y potasio, puede provocar edemas, agravar la insuficiencia cardíaca, hipertensión o insuficiencia renal crónica preexistente.

Con el consumo crónico, el riesgo de toxicidad renal aumenta. La nefropatía por analgésicos es la enfermedad renal crónica más frecuente relacionada con medicamentos, y mejora con la retirada de los mismos. El riesgo de producir estas compli-

caciones no es igual para todos los AINEs;⁴⁴ es relativamente alto con la indometacina o fenilbutazona, más bajo con el diclofenac, sulindac, piroxicam y meloxicam. El paracetamol es el único analgésico que no se asocia a este efecto tóxico.

Se han identificado diferentes situaciones clínicas que se asocian a una mayor incidencia de toxicidad renal,⁴⁵ los que se detallan en el cuadro adjunto.

Factores de riesgo para la toxicidad renal

- consumo crónico
- asociación de AINEs
- edad mayor de 65 años
- insuficiencia cardíaca congestiva
- hipertensión arterial
- insuficiencia renal
- consumo concomitante de IECA
- asociación con cafeína.

Otros efectos secundarios

Nivel cardiovascular

Si bien los efectos a nivel cardiovascular de los AINES se pusieron más en discusión con la aparición de los inhibidores selectivos de la COX2, es sabido por todos y desde hace muchos años, que producen ascenso tensional por retención de agua y sodio, sobre todo en los pacientes ancianos.

Las reacciones alérgicas y pseudoalérgicas aparecen en un 1 al 2% de todos los pacientes tratados con AINEs. También reacciones hematológicas que son raras, pero graves: agranulocitosis y anemia aplásica.

Hepatotoxicidad

La mayor parte de los efectos sobre el hígado ocurren debido a una susceptibilidad individual y son reacciones idiosincráticas.⁴⁶ El paracetamol es el AINE que más frecuentemente se asocia a hepatotoxicidad, pero no a las dosis terapéuticas sino a sobredosis o en pacientes susceptibles, como los alcoholistas.⁴⁷

A continuación destacaremos algunos aspectos de los fármacos más comúnmente utilizados en nuestro medio para el tratamiento del dolor:

Paracetamol

En sentido estricto no es un AINE porque no posee actividad antiinflamatoria. Es antitérmico y analgésico. Su mecanismo de acción, que no es totalmente conocido, tiene que ver con la inhibición en el SNC de la COX 3, y de la activación indirecta de vías serotoninérgicas bulbospinales. El 95% es metabolizado en el hígado, tiene un metabolito (N acetilbenzoquinonimida), que en condiciones normales es inactivado, pero con dosis elevadas las vías metabólicas se saturan y provocan necrosis hepática, de ahí su toxicidad si se supera la dosis terapéutica. La dosis tóxica es 10 gr, pero en alcohólicos, desnutridos o que reciben fármacos inductores enzimáticos, con 5 gramos ya se produce el daño. La dosis es de 500 a 1.000 mg cada seis a ocho horas, siendo su dosis máxima 3 gramos diarios, administrados por vía oral. Dada su nula toxicidad gástrica y renal, es el analgésico común de elección para el uso en forma crónica, solo o asociado a opioides débiles. Muchas veces es subutilizado, pues la mayor parte de las presentaciones farmacológicas son de 500 mg, dosis muchas veces insuficiente para lograr el alivio. Se debe indicar 1 gramo, que se puede repetir hasta tres veces al día.

Dipirona

Útil como analgésico en dolores de intensidad moderada, se administra en dosis de 500 a 1.000 mg cada seis horas por vía oral, transrectal o i/v. con un techo de 2 gr/dosis. Tiene un componente relajante de la musculatura lisa, por lo que es útil en el tratamiento de los dolores cólicos asociado a antiespasmódicos. La toxicidad gastroduodenal es menos intensa que en los otros AINEs y su principal efecto indeseable es la afectación de la médula ósea, con riesgo de agranulocitosis —bajo pero mayor que otros AINEs— y de anemia aplásica. Hay presentaciones farmacológicas que la asocian con codeína, de mucha utilidad.

Inhibidores de la COX2⁴⁸

Son una importante incorporación en el tratamiento del dolor agudo y crónico porque son tan efectivos como los AINEs clásicos, pues inhiben la COX2 responsable del dolor, pero no inhiben la COX1, de ahí la menor incidencia de los eventos gastrointestinales.^{49,50} Con respecto a la toxicidad renal, presentan los mismos riesgos que los AINEs clásicos. Se los ha vinculado al aumento del riesgo para eventos cardiovasculares, al inhibir la síntesis de la prostaciclina vascular (dependiente de COX-2) y no la del tromboxano plaquetario (dependiente de COX-1); desplazan el equilibrio hemostático hacia la trombogénesis, por lo que alguno de ellos han sido retirados del mercado. El rofecoxib tiene mayor riesgo de incidencia de IAM, el celecoxib a las dosis terapéuticas corrientes no presenta mayor riesgo.⁵¹

Recientes publicaciones señalan la poca evidencia disponible para afirmar la seguridad cardiovascular de los AINEs. El naproxeno podría ser más seguro, pero siempre hay que tener en cuenta el riesgo del paciente para prescribirlos.⁵²

Cuadro 6

Fármaco	Acción antiinflamatoria	Gastrolesividad	Neurotoxicidad	Hepatotoxicidad
Paracetamol	No	No	No	++
Aus	SI	++	++	+
Dipirone	No	Débil	Débil	
Ibuprofeno	Débil	+	+	
Diclofenac	SI	++	++	
Indometacina	SI	++	+++	
Ketoprofeno	SI	+++	+	
Meloxicam	SI	No	+	
Inhibidores COX2	SI	No	+	

Ibuprofeno

Es por lo general mejor tolerado que otros AINEs, pero a dosis bajas, en las que tiene un efecto sobre todo analgésico y antiérmico. El efecto antiinflamatorio se logra con dosis más altas (2.400 mg/día), en las cuales se ha visto que alcanza buenos niveles de concentración a nivel del líquido sinovial, pero también mayor incidencia de efectos adversos. La dosis es de 400 a 800 mg, cada seis a ocho horas, con una dosis máxima de 3.200 mg, al día. Se encuentra disponible actualmente asociado a Codeína, para dolores más intensos.

Ketoprofeno

Disponible por vía oral o i/v. Su dosis por vía oral es de 100 mg, cada ocho a 12 horas, con una dosis máxima de 300 mg, por día. Se utilizan en dolor leve a moderado y con componente inflamatorio, como es el caso de la patología traumática aguda. Está en el grupo de los más gastrolesivos, y a pesar de esto, vemos el amplio uso que se hace de él, a veces con dosis que superan el techo, o en pacientes añosos o con otros factores de riesgo para complicaciones.

Diclofenac

Es un potente AINE, se absorbe bien por vía oral y rectal, también está disponible para la administración por vía i/m y transdérmica. La dosis es de 50 a 100 mg, cada ocho a 12 horas con una dosis máxima de 200 mg, por día. Existe una presentación farmacológica asociada a codeína, con la que se logran buenos niveles de analgesia.

Oxicams

Se administran por vía oral. Tienen una vida media larga lo que permite la administración en dosis única diaria. El meloxicam tiene un efecto más selectivo sobre la COX2, por lo que sus efectos adversos son menores, siendo el más seguro de toda la familia. Su uso es mayor en los dolores osteoarticulares, donde son tan eficaces como el diclofenac tanto en su efecto analgésico como antiinflamatorio, siendo su inicio de acción en tres a cinco horas, por lo que no es el más indicado para el alivio rápido, sino que se utiliza en procesos crónicos, pero como todo los AINEs, por tiempo limitado.

¿CUÁL ELEJIR?

No hay diferencias en cuanto a eficacia analgésica entre uno y otro fármaco, lo que sí existe es una variación individual que debemos tener siempre en cuenta, y preguntar al paciente, ante otros cuadros dolorosos, cual ha sido su experiencia con los distintos analgésicos.

No pueden ignorarse las diferencias que pueden existir en la toxicidad media de diversos compuestos, porque si uno es doblemente tóxico que otro, su empleo solo estaría justificado si su eficacia es también doble. Será por tanto, la toxicidad en su conjunto del compuesto la que marque la diferencia y sea factor de decisión.⁵³⁵⁴ Existe una significativa variedad de respuestas entre pacientes, incluso bajo las mismas condiciones clínicas. La búsqueda de un AINE para administrar a un paciente implica un proceso de ensayo y error. Debemos comenzar con dosis bajas e ir aumentando progresivamente hasta la dosificación máxima, durante un período de tiempo, con una cuidadosa monitorización de la respuesta y de los efectos adversos. Además de la eficacia, la variación individual y la naturaleza de la enfermedad —si tiene por ejemplo componente inflamatorio importante—, se deben tener en cuenta el mayor o menor grado de incidencia de los efectos adversos, las interacciones con otros fármacos que esté recibiendo el paciente y por supuesto su costo. No existe evidencia que apoye la práctica de prescribir más de un AINE al mismo tiempo.

Referencias Bibliográficas

- 1 Flórez J., Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J., Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana, 4ª edición. Barcelona: Masson S.A. 2003.
- 2 Goodman & Gillman, The pharmacological basis of therapeutics. 9th edition USA 1996.
- 3 J.Morley, New perspective in our use of opioides. Pain forum.1999.vol 8 n 4.

- 4 Saldaña, Rosales et al. Farmacología de los analgésicos. En: Carrasco Jiménez de Paz Cruz. Tratado de Emergencias Médicas. 1ra edición. Madrid: LARAN; 2000; 12.2: 1631-1655.
- 5 Remedios, Ma., Micó, JA, Farmacología de los analgésicos. En: M. Gonzalez Barón, A. Ordoñez Gallego. Dolor y Cáncer. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003; 4:57-106.
- 6 Vilches, Y. Gándara, A., Analgésicos opioides. En: M. Gonzalez Barón, A. Ordoñez Gallego. Dolor y Cáncer. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003; 6:137-172.
- 7 Ewan McNicol, RPh, MS, Opioid Side Effects Pain Volume XV, Issue 2 April 2007.
- 8 Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. J Pain Symptom Manage 2008; 35 (2): 214-228.
- 9 Edlund M, Steffick D, Hudson T, et al. Risk factor for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic noncancer pain. Pain 2007; 129: 355-362.
- 10 Jane C. Ballantyne, M.D., and Jianren Mao, M.D., Ph.D Opioid Therapy for Chronic Pain. N Engl J Med 2003;349:1943-53.
- 11 South SM, Smith MT. Pain: Clin Updates 2001; IX (5).
- 12 Mao J. Pain 2002; 100:213-217.
- 13 Neira F, Ortega JL., NMDA glutamatergic receptor antagonists for the management of chronic pain. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 210-222.
- 14 Papa P, Modalidades de rotación morfina a metadona en pacientes con dolor oncológico. Rev. Méd. Urug. v.25 n.2 2009.
- 15 Mercadante S, Casuccio A, Calderone L., Rapid switching from Morphine to Methadone in cancer patients with poor response to Morphine. J Clin Oncol 1999; 17(10): 3307-12.
- 16 Ana M. Sánchez Hernández, et al. Torsade de pointes durante el tratamiento con metadona. Rev Esp Cardiol. 2005;58(10):1230-2.
- 17 Principles of analgesics in the treatment of acute pain and cancer pain. 5th edition. Glenview (IL) American Pain Society; 2003.
- 18 Serrano, P., Pastor, E., Guillén, J., Sola, J. L., Perena, M. J., Rodrigo, M. D., Aplicación clínica del fentanilo transdérmico en dolor crónico. Rev Soc Esp Dolor 8(2001); 4: 260 - 264.

- 19 Trellis, J., Pérez-Hernández, C., Sánchez-Domínguez, F., Martínez-Calderón, F., Gracia, A., Zsolt, L., Transmucosal oral fentanyl citrate for the management of irruptive pain suffered by cancer patients in Spain: results of the EDIPAD study. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11:184-196.
- 20 Rivera, J., Alegre, C., Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre fibromialgia. I Simposio de dolor en Reumatología. 2006.
- 21 Adams, E.H., Breiner, S., Cicero, T.J., Geller, A., Inciardi, J.A., Schnoll, S.H., et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31:465-76.
- 22 McDiarmid, T., Mackler, L., What is the addiction risk associated with tramadol? *J Fam Pract* 2005; 54:72-3.
- 23 Quigley, C., Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:4.
- 24 L. Aliaga, A., Camba, J., Carceller, J.R., González-Escalada, M., Martín, C., Muriel y M.J. Rodríguez, Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SED para la utilización de opiáceos mayores en el dolor crónico no oncológico* *Rev Soc. Esp. Dolor* 2007; 253-254, 2000.
- 25 Henry McQuay, Opioids in chronic non-malignant pain There's too little information on which drugs are effective and when *BMJ* 2001; 322:1134-1135 (12 May).
- 26 Højsted, J., Sjøgren, P., An update on the role of opioids in the management of chronic pain of nonmalignant origin. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20:451-5.
- 27 Watson, C.P., Watt-Watson, J., Chipman, M., The long-term safety and efficacy of opioids: a survey of 84 selected patients with intractable chronic non-cancer pain. *Pain Res Manag.* 2010 Jul-Aug; 15(4):213-7.
- 28 C.Stein et al. Why is morphine not the ultimate analgesic and what can be done to improve it? *The journal of pain.* 2000 vol11 N3.
- 29 Chan, B.K., Tam, L.K., Wat, C.Y., Chung, Y.F., Tsui, S.L., Cheung, C.W., Opioids in chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Apr; 12(5):705-20.
- 30 Dunn, K.M., Saunders, K.W., Rutter, C.M., Banta-Green, C.J., Merrill, J.O., Sullivan, M.D., et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose. A cohort study. *Ann Intern Med.* 2010; 152:85-92.
- 31 The Oxford Pain Internet Site - www.infodoctor.org/dolor

- 32 Feria, M., Fármacos analgésicos antiérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. En: Florez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A., editores. *Farmacología Humana*, 4ª edición. Barcelona: Masson S.A. 2003.
- 33 Zaidler, H., Epidemiology and economics of NSAIDs-induced gastropathy. *Scand J Rheumatol* 1992;21(Suppl 2):3-8.
- 34 Seager, J.M., Hawkey, C.J., ABC of the upper gastrointestinal tract: Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2001;1:1236-1239.
- 35 Bandolier, Evidence based thinking about health care, nsaid and adverse effects. url: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/nsae/nsae.html>
- 36 Wolf, MM. Et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1999 340 (18) 1888-99
- 37 Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data. *A Gastroenterologist's perspective.* *Rheumatology* 2010;49:ii3-ii10
- 38 M. Arroyo Villarino y J. Alcedo González Protocolo de profilaxis de gastropatía por AINE. *Medicine* 2004; 9(2): 137-139
- 39 Lanas A, Arroyo MT. Fármacos antisecretores y profilaxis de los efectos secundarios gastrointestinales graves asociados al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. *Med Clin (Barc)* 2000; 114(Suppl):57-62
- 40 Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
- 41 García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570-6.
- 42 TM MacDonald, SV Morant, GC Robinson et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *British Medical Journal* 1997 315: 1333-7.
- 43 J Am Soc Nephrol 20: 2098-2103, 2009. Over-the-Counter Analgesic Use Marc E. De Broc and Monique M. Elseviers.
- 44 Perneger TV et al Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994; 331:1675-1679.
- 45 Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med.* 2002; 69 suppl. I:S153-158.

- 46 Tolman KG Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *Am J Med.* 1998; 105(1B):13S-19S
- 47 Bessone F Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010 December 7; 16(45): 5651-5661
- 48 C Hawkey: Cox2 - specific inhibitors - *Lancet* 1999 353: 307-314
- 49 Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with Rheumatoid Arthritis. For the VIGOR Study Group. *The New England Journal of Medicine* 23 Nov 2000. 343(21): 1520-1528
- 50 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs nonsteroidal anti inflammatory drugs for osteoarthritis: the CLASS Study: A randomized controlled trial: Celecoxib long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000 Sep 13; 284(10): 1247-55
- 51 P. McCettigan, D. Hendry, Cardiovascular 3. risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*, 296, 1633 (2006).
- 52 Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086
- 53 Flórez Jesús. Fármacos y dolor. Edición 2004: 107-112.
- 54 Vicente Ortiz-Pereda, Maite López, Agustín Arroita, Luciano Aguilera, Jon Azkue, F. Torre-Mollinedo, A. Isla-Baranda Revisión Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. *Gac Med Bilbao* 2007; 104: 148-155.



COADYUVANTES ANALGÉSICOS

DRA. IRENE RETAMOSO
DRA. CRISTINA VÁZQUEZ

Diversos grupos de medicamentos desarrollados para el tratamiento de diferentes enfermedades no relacionadas con el dolor, son empleados con buenos resultados en ciertos síndromes de dolor crónico. Se utilizan como analgésicos específicos en ciertos cuadros dolorosos (por ejemplo, Carbamacepina en la neuralgia del trigémino), como terapia coadyuvante potenciando la acción analgésica de los AINEs y opioides, y también para tratar otros síntomas que acompañan al dolor crónico. Los más empleados son antidepresivos, anticonvulsivantes, neurolépticos, ansiolíticos, corticoides, bifosfonatos, capsaicina entre otros.^{1,2,3,4} En el dolor neuropático, constituyen la primera línea de tratamiento.^{5,6} Muchas veces el beneficio es consecuencia de su acción analgésica, pero también a través de su acción sobre la depresión, ansiedad e insomnio que acompañan a menudo a la experiencia dolorosa.

ANTIDEPRESIVOS

Esta demostrado que algunos antidepresivos (AD) tienen un efecto analgésico, independientemente de su acción antidepresiva. Actúan inhibiendo los procesos de recaptación de monoaminas, principalmente noradrenalina (NA) y 5-hidroxitriptamina (5-HT) a nivel presináptico.

El mecanismo predominante de acción analgésica de los AD es por el incremento de la actividad del sistema modulador descendente que se proyecta al asta posterior de la médula espinal inhibiendo las aferentes nociceptivas. Solo se ha demostrado esta actividad analgésica independiente a la antidepresiva en los fár-

macos que inhiben la recaptación de ambas aminas conjuntamente, no en los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina.

Desde la revisión de Oghena y Van Houdenhove en 1992⁷, se ha demostrado que los antidepressivos tricíclicos (ADT) clásicos, alivian el dolor a dosis que no afectan al cuadro depresivo y actúan sobre el dolor con más rapidez que en la depresión, aceptando por tanto que su acción analgésica es propia y específica. El inicio de acción de los ADT es precoz aun a dosis bajas, pudiéndose observar su acción analgésica en los primeros días de iniciado el tratamiento. Los ADT continúan ocupando la primera línea de tratamiento en la mayoría de los síndromes dolorosos crónicos y especialmente el dolor neuropático. Si bien su mecanismo de acción antinociceptivo es través del bloqueo de la recaptación de 5-HT y NA, facilitando la inhibición de la nocicepción del sistema modulador descendente, probablemente otras acciones contribuyan en su potencial analgésico, entre ellas su capacidad de bloqueo de canales de Na y Ca y de receptores NMDA.

La amitriptilina es el más utilizado, tiene además efecto sedante, por lo que administrada en la noche mejora el insomnio muchas veces presente en estos pacientes. Iniciamos a dosis a 10-25 mg/día, en una sola dosis nocturna aumentando de forma gradual. Debe mantenerse como mínimo tres meses aconsejando no prolongar su uso más de 12 meses.

Los efectos secundarios más frecuentes —que se pueden minimizar si iniciamos a dosis bajas (5 a 12.5 mg)—, son: sedación excesiva, ganancia de peso, efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, constipación, retención urinaria) y adrenolíticos (impotencia e hipotensión ortostática). Está contraindicado su uso en pacientes con: hipertrofia prostática sintomática, glaucoma de ángulo cerrado y arritmias severas. Estos fármacos producen una mejora significativa en el 30 % de los pacientes con fibromialgia, produciendo una reducción moderada del dolor, mejora en el sueño y en el bienestar, con una mínima reducción de los puntos dolorosos y leve mejoría de la fatiga. No hay diferencia en la eficacia entre la amitriptilina y la nortriptilina,⁸ siendo menores los efectos adversos de esta última.

La efectividad para el tratamiento de dolores neuropáticos como la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética está bien establecida.⁹ En líneas generales, se estima que 30% de los pacientes portadores de un dolor neuropático tratado con antidepressivos obtendrá un alivio del dolor superior al 50%; un 30% presentará efectos adversos menores y un 4% deberá suspender el tratamiento debido a efectos adversos mayores.¹⁰

Son útiles también en la prevención de cefaleas primarias como la cefalea tensional y la migraña. Su perfil sedativo es beneficioso sobre el descanso nocturno mejorando el insomnio, aunque disminuye el sueño REM al igual que otros antidepressivos, lo cual podría ser un efecto no buscado en algunos pacientes.

La venlafaxina es un antidepressivo con estructura química similar al tramadol. Inhibe la recaptación de serotonina a dosis bajas y de serotonina y noradrenalina a dosis altas. El efecto analgésico de la venlafaxina se observa a dosis de 150 mg, o más, pues depende de su acción dual sobre la recaptación de monoaminas; a dosis menores solo inhibe específicamente la recaptación de serotonina con escasa o nula actividad analgésica. Esto explica probablemente la baja eficacia encontrada en trabajos en los que se usaron dosis bajas de venlafaxina. El efecto adverso a controlar con el uso de dosis altas de venlafaxina, es la hipertensión arterial.

La Duloxetina es un nuevo fármaco antidepressivo que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y de noradrenalina, aportando una nueva perspectiva en el tratamiento del dolor neuropático.¹¹ Ha sido aprobada para el tratamiento del dolor en la polineuropatía diabética, la fibromialgia, la depresión mayor y la incontinencia urinaria de esfuerzo en la mujer. No parece modular directamente la función dopaminérgica y carece de actividad significativa en los receptores histaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos, lo que explica la menor incidencia de efectos secundarios. Existen pruebas de la utilidad de esta droga para el tratamiento del dolor neuropático, a dosis de 60 y 120 mg, diarios.¹² Reacciones adversas menores como náuseas, somnolencia, mareos, estreñimiento y fatiga, son frecuentes con dosis terapéuticas, no las reacciones adversas graves. En pacientes con dolor debido a la polineuropatía diabética, se obtiene mejoría una semana después de iniciar el tratamiento, pero un porcentaje menor al 20% lo abandonan debido a los efectos adversos.¹³ En diferentes estudios en que fueron incluidos pacientes con o sin depresión, se estima que el 90% del efecto analgésico es un efecto directo de la droga y que el resto se explicaría por el efecto antidepressivo.¹⁴

En el tratamiento de la fibromialgia, con o sin depresión mayor asociada, la duloxetina es eficaz y segura, a dosis de 60 a 120 mg, al día. La disminución del dolor es independiente del efecto sobre el estado de ánimo, o de si existe depresión asociada.¹⁵ Los beneficios para el alivio del dolor son similares para la duloxetina y amitriptilina. La ventaja de la primera es el menor porcentaje de efectos adversos,¹⁶ pero la relación costo eficacia favorece a los tricíclicos.

Los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina no tienen efecto significativo sobre el dolor, su uso en pacientes con dolor crónico es útil para el

tratamiento de co-morbilidades asociadas frecuentemente, tales como depresión y ansiedad.

ANTICONVULSIVANTES

Algunos fármacos anticonvulsivos presentan propiedades analgésicas, principalmente en los síndromes de dolor neuropático: neuralgias del trigémino, postherpética, por infiltración neoplásica, dolor central (síndrome talámico), neuropatía diabética dolorosa, dolor del miembro fantasma, y neuropatía periférica vinculada a numerosas enfermedades. Los más utilizados son la Carbamazepina, la Gabapentina y la Pregabalina.¹⁷

La carbamazepina posee una eficacia demostrada en la neuralgia esencial del trigémino¹⁸ y los resultados en otros síndromes de dolor neuropático son controvertidos.¹⁹ Su estructura química recuerda a la de los ADT y su mecanismo de acción al igual que la difenil hidantoína y otros anticonvulsivos, es el bloqueo de canales de Na voltaje dependientes. Es un potente inductor del citocromo P450 acelerando el metabolismo de diversos fármacos. Su análogo estructural, la oxcarbazepina, posee un perfil más favorable en cuanto a efectos adversos.

Se inicia a dosis bajas (200 mg. en la noche) que se van incrementando hasta que se logre el efecto deseado o aparezcan los efectos secundarios, o hasta que las concentraciones plasmáticas se aproximen a niveles tóxicos. Las dosis habituales terapéuticas oscilan entre 800 y 1200 mg. Entre los efectos secundarios se destacan: náuseas, cefaleas, ataxia, somnolencia y pueden aparecer signos de bloqueo muscarínico como sequedad bucal y retención urinaria. También puede producir disfunción hepática, leucopenia o trombocitopenia, por lo que antes de iniciar el tratamiento se debe solicitar un hemograma y funcional hepático, y reiterarlos en forma periódica, cada tres o cuatro semanas.

La gabapentina y la pregabalina son probablemente los fármacos que cuentan con el mayor número de ensayos clínicos que avalan su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático. Estos dos gabapentinoides se unen selectivamente a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales del calcio voltaje dependientes presinápticos, previniendo la liberación de glutamato e inhibiendo los mecanismos de sensibilización central. Presentan además un impacto positivo sobre los trastornos del sueño y el humor presentes frecuentemente en los pacientes con dolor crónico. Son drogas de

eliminación renal por lo cual su dosis deberá ajustarse en los pacientes con Insuficiencia Renal en función del volumen de filtración glomerular. La eficacia y perfil de seguridad de ambos gabapentinoides es similar. La pregabalina presenta una mayor biodisponibilidad y una farmacocinética más lineal como ventaja respecto a gabapentina.

La Gabapentina ha demostrado su eficacia para el tratamiento del dolor crónico, neuropático.²⁰ Tiene pocas interacciones medicamentosas pero puede producir somnolencia, mareos, edema periférico y aumento de peso. Estos efectos adversos requieren ajuste de dosis, pero por lo general no hay que suspender el tratamiento, excepto que agrave problemas de equilibrio o marcha. Se inicia el tratamiento con 300mg. en la noche, y se va aumentando gradualmente, con un máximo de 2.400 mg al día.

La pregabalina es el gabapentinoide de más reciente aparición, ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (AEM) para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos y recientemente para los cuadros de ansiedad crónica generalizada. En dosis de 300 a 600 mg. al día es eficaz para el tratamiento de la neuralgia postherpética, el dolor en polineuropatía diabética, el dolor neuropático central y la fibromialgia.²¹ Siempre se inicia con dosis bajas, 75 mg. al día, en la noche, para minimizar la incidencia de los efectos adversos. Luego se aumenta en forma gradual, en dos tomas diarias, hasta lograr el resultado analgésico buscado o la aparición de efectos secundarios intolerables para el paciente. Con la dosis máxima de 600 mg. día, la incidencia de somnolencia y mareos es alta (25 y 40 %).

Otros

Lamotrigina, topiramato y ácido valproico han sido ensayados en el tratamiento del dolor neuropático con resultados dispares. Si bien no son drogas de primera elección, constituyen opciones terapéuticas a tener en cuenta ante el fracaso de las drogas de primera línea.

AGENTES TÓPICOS

Son cada vez más numerosos los estudios que demuestran la eficacia de los agentes tópicos en diversos tipos de dolor neuropático. Los agentes tópicos al ejercer un

pático y en parches para el tratamiento local de dolores neuropáticos localizados, superficiales.

El uso de parches de lidocaína al 5% es muy útil en el tratamiento del dolor neuropático²⁶ con alodinia cutánea y es de primera elección por ejemplo, en la Neuralgia Postherpética. Es fácil de usar, se aplica normalmente durante 12 horas y la absorción sistémica es casi inexistente, por lo tanto la incidencia de efectos adversos es muy baja. Solo a nivel local puede provocar enrojecimiento e irritación de la piel. Proporciona alivio en pocas horas cuando es efectivo. También son útiles en el tratamiento de otras condiciones relacionadas con el dolor neuropático, como neuropatía diabética, síndrome del dolor regional complejo de tipo 1, dolor del miembro fantasma, neuralgia intercostal y algunos dolores postoperatorios (postoracotomía, postmastectomía²⁷). En nuestro país no disponemos de ellos pero podemos confeccionarlos utilizando un gel de lidocaína con esa concentración con una compresa ocluida.

ANSIOLÍTICOS

Estos fármacos no se utilizan rutinariamente para el alivio del dolor. Excepto el clonazepam, el resto de las benzodiacepinas no son consideradas capaces de producir efectos analgésicos significativos. Sin embargo, reducen la reactividad emocional al dolor, que a menudo es difícil de distinguir de efectos analgésicos verdaderos. Pueden ser útiles en indicaciones a corto plazo, pero se obtiene escaso beneficio en el dolor crónico. Una indicación frecuente del diazepam es para el tratamiento de los espasmos o contracturas musculares.

Relajantes musculares

Los relajantes musculares son un grupo heterogéneo de fármacos que producen relajación muscular por acción central, mediante la depresión de la actividad interneuronal en la médula espinal o periférica, por interferencia con los mecanismos contráctiles del músculo esquelético. Tienen su utilidad en el tratamiento a corto plazo de los espasmos musculares que acompañan a diversas afecciones musculoesqueléticas, por lo general en combinación con otros analgésicos. Son agentes utilizados también en enfermedades que cursan con hipertonía muscular o espasticidad dolorosa muscular, debidas generalmente a lesiones en el sistema nervioso central.

efecto local con nula o una muy baja absorción sistémica, tienen una baja incidencia de efectos adversos y poca o nula interacción con otros medicamentos, esta es su principal ventaja. Los más usados son la capsaisina y los parches de lidocaína.

Capsaisina

Es el principio activo responsable del efecto picante del pimiento. Se une al receptor vaniloide (TRPV1), presente en las fibras nociceptivas tipo C, en las que induce la depolarización del contenido de sustancia P, responsable de la transmisión del impulso nervioso. La sustancia P actúa como neurotransmisor a nivel espinal junto al glutamato y como mediador a nivel periférico, donde produce entre otros la vasodilatación y extravasación de plasma, potencia la acción de otros mediadores pro-inflamatorios que producen hiperexcitabilidad de las fibras aferentes y perpetúan el estado doloroso. La administración de capsaisina tópica produce desensibilización reversible de las terminaciones sensitivas de las fibras C aferentes y actúa débilmente sobre las fibras A. Es un efecto reversible, cuando cesa la administración de capsaisina se normalizan los niveles de sustancia P. Inicialmente causa dolor pues activa la descarga de fibras nociceptoras. Esto explica la sensación de quemazón que produce en el área de aplicación durante las primeras semanas, principal factor que limita su uso. No debe utilizarse sobre la piel lesionada, ni sobre áreas inflamadas, ni en conjuntivas o mucosas.

Ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la neuralgia postherpética o postlineuropatía diabética, y en la osteoartritis, cuando es tolerada por el paciente.^{22,23} En nuestro país está disponible en crema al 0,075% y se recomienda mantener el tratamiento durante cuatro a seis semanas. En otros países existe disponibilidad de parches con concentraciones elevadas de capsaisina, que se aplican durante 60 minutos, en forma diaria, con alivio significativo, con efecto adverso local conocido.²⁴

Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local que bloquea los canales de sodio y ha demostrado su efectividad en el tratamiento del dolor neuropático.²⁵ Esta droga se utiliza en los bloqueos anestésicos e infiltraciones; también está descrito su uso en infusiones intravenosas para el control de exacerbaciones agudas de dolor neuro-

aumento excesivo del tono muscular. Actúa fundamentalmente a nivel presináptico, disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores. La dosis usual es de dos a cuatro mg. cada ocho horas.

El Baclofeno —fármaco antiespástico de gran utilidad—, es un modulador de los receptores GABA_B, principal neurotransmisor inhibitorio central. Es un poderoso relajante del músculo esquelético pues deprime los reflejos espinales segmentarios desencadenados por estimulación de aferencias musculares, y disminuye la hipertonía secundaria a estramientos musculares así como los espasmos musculares que aparecen de manera espontánea. Está indicado en el tratamiento de la espasticidad de origen central. También se ha empleado en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y postherpética oftálmica, en asociación con la carbamazepina, cuando esta sola no alcanza la actividad suficiente.²⁹ El baclofeno se inicia a dosis bajas, de 10 a 12,5 mg. en la noche y se va aumentando lentamente, para evitar los efectos secundarios como la sedación, la hipotonía y la confusión.

En la tabla a continuación, se presentan los fármacos más comúnmente usados y su dosis habitual, sus efectos secundarios más relevantes y el Número Necesario a Tratar (NNT) para el tratamiento de la polineuropatía diabética. (*ver cuadro 1*)

Corticoides

Los corticosteroides son una importante herramienta en el tratamiento del dolor asociado a inflamación. Su acción se basa en que poseen un potente efecto antiinflamatorio por el cual potencian a los fármacos analgésicos en cualquier tipo de dolor (nociceptivo, neuropático u oncológico) en el que exista componente inflamatorio. Por otra parte, también poseen propiedades euforizantes, antieméticas y estimulantes del apetito, todas ellas acciones muy beneficiosas en el manejo del paciente oncológico.

En el dolor no oncológico se utilizan principalmente en forma de tratamiento local: infiltraciones nerviosas o intraarticulares, o en el espacio epidural. En la patología articular, la administración intraarticular mejora el dolor y la tumefacción de la articulación. Los riesgos son la precipitación de cristales intraarticulares que producen reacción de cuerpo extraño, la necrosis ósea aseptica, y la contaminación bacteriana. Se emplean el acetato de prednisolona, la dexametasona y la triamcinolona.

Para dolores localizados en inserciones y vainas tendinosas, bolsas serosas y calcificaciones articulares, debidos a cuadros inflamatorios primarios o secundarios, la

Los síntomas asociados a la espasticidad dolorosa son la rigidez y alteración del movimiento, y a largo plazo el anquilosamiento de las articulaciones. El tratamiento de esta condición es multidisciplinar, en base a fisioterapia y rehabilitación, tratamiento farmacológico y apoyo psicológico, con el fin de preservar y optimizar el funcionalismo y la movilidad y para prevenir las complicaciones, sin olvidar en ningún caso que para que sea posible la rehabilitación es necesario el alivio del dolor.

Los fármacos más utilizados como relajantes musculares son el diazepam, el baclofeno, la orfenadrina, la tizanidina y la ciclobenzaprina. Deben usarse con precaución, pues tienen efectos secundarios como la somnolencia o mareos, y los vinculados a su actividad anticolinérgica, importantes sobre todo en la población anciana.

Los relajantes musculares como las Benzodiacepinas, la tizanidina o la orfenadrina, son útiles en el tratamiento de la lumbalgia aguda asociados a los AINEs. Solos no son más efectivos que los AINEs, y deben ser usados con precaución por sus efectos secundarios (somnolencia, inestabilidad, dependencia).²⁸ No es aconsejable prolongar la duración del tratamiento más de una semana. No tienen utilidad en la lumbalgia crónica.

La Orfenadrina es un antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos tanto centrales como periféricos, y también ejerce cierta acción sobre los receptores histamínicos. Disminuye el tono aumentado del músculo esquelético, sin perturbar la fuerza muscular, como ocurre con los fármacos que actúan sobre la placa neuromuscular. La dosis es de 50–100 mg./día, en dos o tres tomas.

La ciclobenzaprina es un relajante muscular estructuralmente muy parecido a la Amitriptilina; un antidepresivo tricíclico. Aunque se utiliza solo como relajante muscular, tiene algunas de las propiedades farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos. Alivia los espasmos musculares a través de un efecto central, probablemente en el tronco encefálico, mientras que no tiene ningún efecto sobre la unión neuromuscular o sobre el músculo. Tampoco es un bloqueante neuromuscular periférico. Debido a que está relacionada estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos, su administración puede causar efectos anticolinérgicos periféricos y centrales junto con sedación. La dosis inicial es de 5 a 10 mg., de preferencia en la noche, con un máximo de 40 mg. al día.

La Tizanidina es un relajante muscular de acción central, agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, derivado imidazólico relacionado estructuralmente con la clonidina. Inhibe los reflejos polisinápticos a nivel medular, responsables del

infiltración local puede controlar el dolor muy eficazmente. Se emplea el acetónido de triamcinolona o de dexametasona diluidos con un anestésico local. La vía epidural es útil en cuadros de lumbociática aguda, no en la lumbociática de evolución crónica.³⁰ En cualquier caso, los corticoides ejercen una acción meramente sintomática.

No hay ningún estudio que apoye la práctica clínica habitual de realizar corticoides por vía sistémica en la lumbociática aguda.^{31,32} Si podrían tener utilidad a dosis bajas y por un período no mayor de seis semanas en las capsulitis de hombro.³³

En el dolor oncológico están indicados para el dolor provocado por compresión de tejido nervioso dentro de cavidades estrechas, la cefalea por hipertensión endocraneana o la infiltración tumoral de los plexos nerviosos. Se utilizan por vía sistémica, prednisona o dexametasona por vía oral, siempre que sea posible. También tienen su utilidad para el alivio de síntomas frecuentes en el paciente oncológico como son la anorexia y la astenia, pues mejoran el apetito y el humor, y la acción antiemética de la dexametasona.

Neurolepticos

Los neurolepticos son un conjunto de fármacos útiles en el tratamiento de algunas psicosis orgánicas y tóxicas, y de las psicosis idiopáticas de naturaleza esquizofrénica, de ahí que se los denomine fármacos antipsicóticos o anti-esquizofrénico. Son útiles en el tratamiento del dolor neuropático, cuando al dolor se asocia excitación, o para prevenir o suprimir las náuseas y vómitos provocados por opioides. Administrados en conjunto con analgésicos pueden potenciar su acción. Los neurolepticos no tienen propiedades analgésicas propias, excepto la levomepromazina. Este último es el único fármaco neuroleptico cuyo potencial analgésico ha sido validado en estudios controlados.³⁴ Se inicia con dosis de 10 a 20 mg. al día, y se va aumentando gradualmente según tolerancia. Como efectos adversos produce sedación o somnolencia, discinesia, síndrome extrapiramidal, hipotensión ortostática y diversos efectos atropínicos. El haloperidol tiene un papel destacado en el control de síntomas de pacientes en las etapas finales de la vida. Es el fármaco del grupo más utilizado para el tratamiento de la excitación, o de las náuseas o vómitos inducidos por opioides. Se inicia tratamiento con dosis bajas, ya sea por vía oral, o si esta no está disponible, se puede administrar subcutáneo, de 2,5 a 5 mg. cada 12 horas o una dosis única en la noche inicialmente.

Cuadro 1

Droga	Dosis inicio (mg)	Dosis Mantenimiento (mg)	Efectos adversos	NNT Polineuropatía dolorosa
CSZ	200	1400-2000	Sedación, mareos, diplopía, ataxia, hiponatremia, leucopenia.	14,5
DMC	300	1200-1800	Sedación, ataxia, hiponatremia.	
LTC	25	200-400	Rush, mareos, náuseas, sedación.	4
GBP PG	300 - 400 75	2400-3600 150-600	Sedación, mareos, ataxia, náuseas, edema.	3,5
VAL	400-500	1500-2000	Náuseas, vómitos, temblor, sobrepeso, alopecia, teratogénico-tóxica.	
QLO	0,5-1	6	Sedación.	
BAC	10-12,5	75	Sedación, mareos.	
ATC	10-12,5	25-75	Sedación, sequedad de boca, confusión, arritmias.	2,4
DLX	30	60-120	Náuseas, mareos, somnolencia	5,2
WLF	32,5	150-225	Náuseas, insomnio, impotencia, hipertensión	4,6
TP	25	200-300	Entumecimiento palombar, lenguaje, somnolencia.	4,5
TRA	50	200-400	Mareos, náuseas, constipación, somnolencia	3,4
CAP	4 aplicaciones al día		Dolor irritación local	6
LID	2 aplicaciones al día		Irritación local	4,4

NNT (Número Necesario a Tratar): Número necesario de pacientes a tratar para lograr al menos el alivio del 50% del dolor, en un paciente.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno. El mecanismo de acción consiste en la inhibición de la activación o reclutamiento de los osteoclastos mediado por PTH, PTHrP, calcitriol, prostaglandinas y citocinas (IL-1, TNF). La biodisponibilidad por vía oral es de 1-2%, y presenta efectos adversos sobre el tracto digestivo—sobre todo irritación esofágica—, por lo que en oncología el uso es por vía intravenosa. Se usan en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, no menopáusica e inducida por corticoides. Son los fármacos con mayor eficacia en la reducción del dolor por fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, principal fuente de dolor en estos pacientes.^{35,36} El alendronato una vez al mes. El zoledronato se administra por vía intravenosa una vez al año. En el cáncer se ha demostrado desde hace un tiempo, la utilidad para el tratamiento del dolor de lesiones óseas líticas secundarias del cáncer de mama y mieloma múltiple. Actualmente existe evidencia de su utilidad para el alivio del dolor en las metástasis óseas de otro origen.^{37,38}

No hay suficiente evidencia para recomendarlos para el alivio inmediato como tratamiento de primera línea o para definir el más efectivo, así como de su eficacia relativa de acuerdo al tipo de tumor primario.³⁹ Pensamos que los bifosfonatos deben ser considerados junto con los analgésicos y la radioterapia para el manejo del dolor de las metástasis óseas. La analgesia tarda varios días en producirse pero se mantiene durante períodos prolongados incluso de varios meses. Los de última generación han demostrado ser más eficaces—administrados en forma intravenosa— dado su mayor biodisponibilidad por esta vía. El Pamidronato es el más utilizado para el tratamiento del dolor en el cáncer, pues lo mejora en el 50% de los enfermos y disminuye el riesgo de complicaciones esqueléticas. Se emplea a dosis de 90 mg, en perfusión intravenosa a pasar en dos horas cada cuatro semanas. El Zoledronato se ha comparado con el Pamidronato en cuanto a la eficacia analgésica y toxicidad, no observándose grandes diferencias a dosis de 4 a 8 mg i/v cada tres a cuatro semanas; su ventaja es su administración en menor tiempo (15 minutos).

RECOMENDACIONES GENERALES

Los coadyuvantes analgésicos forman parte del tratamiento integral del dolor crónico en especial en el dolor neuropático, donde son el tratamiento farmacológico de primera línea. Constituyen un grupo farmacológicamente heterogéneo y actúan a diversos niveles de la cascada de eventos moleculares que suceden en la cronificación del dolor. Muchos de ellos también son eficaces en aliviar otros síntomas acompañantes del dolor tales como depresión, ansiedad, trastornos del sueño, etcétera.

La decisión de cuál o cuáles son las drogas que debemos emplear, debe basarse no solo en la evidencia científica de su eficacia, el perfil de seguridad y las interacciones farmacológicas, sino en los síntomas que deseamos aliviar, la edad y comorbilidades del paciente, el costo y accesibilidad a la medicación. En un porcentaje elevado de pacientes en los cuales el dolor se asocia a trastornos del sueño, conocer el efecto de los coadyuvantes sobre la estructura del sueño, nos ayudará a una mejor elección: amitriptilina en los casos de insomnio de conciliación o gabapentinoides si se desea mejorar la calidad del sueño.

La elección solo en función de la eficacia sobre el dolor en ensayos controlados, puede inducir a errores tales como usar dosis altas de gabapentinoides en pacientes con Insuficiencia Renal, o tricíclicos en pacientes con arritmias. En ocasiones, drogas de segunda línea como la carbamazepina, pueden ser útiles en pacientes con dolor neuropático de carácter paroxístico o síntomas irritativos como las parestesias, en donde la descarga ectópica sea probablemente el mecanismo involucrado. Pacientes con dolor crónico y depresión se beneficiarán con drogas tales como venlafaxina o duloxetina, que nos permiten tratar adecuadamente ambos síntomas. El Topiramato—antiepiléptico que no conforma la primera línea de tratamiento— puede ser una opción a tener en cuenta en pacientes obesos, pues es de los pocos coadyuvantes que provoca descenso de peso. Por otra parte, la lamotrigina o el valproato podrían constituir la opción más apropiada en pacientes con trastornos del humor por su conocido efecto como estabilizadores del mismo.

El uso tópico de lidocaína debería ser la primera opción en pacientes con dolor neuropático localizado, evitando el uso de fármacos sistémicos con sus efectos adversos conocidos. Finalmente, la asociación de coadyuvantes debe tener una lógica en función de los mecanismos de acción de cada droga, evitando superponer drogas con igual mecanismo de acción. Identificar los mecanismos fisiopatológi-

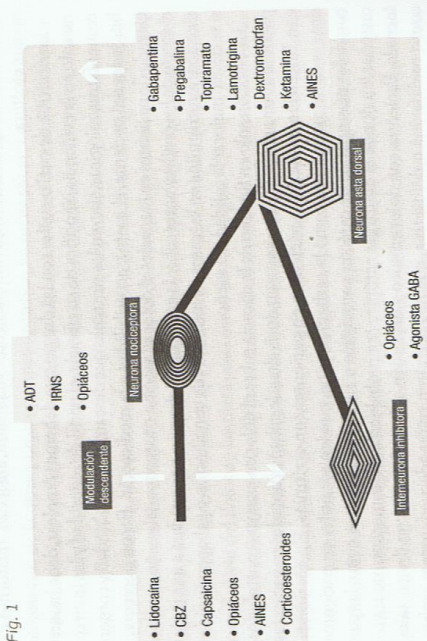
Referencias Bibliográficas

- 1 Mohamed, S., Mohamed, K., Borsook, D., Elección del abordaje farmacológico: analgésicos no opioides y adyuvantes. En: Massachussets General Hospital. Tratamiento del Dolor. Editorial Marbán; 1999; 5:76-104.
- 2 Haddox, D., Fármacos neuropsiquiátricos en el tratamiento del dolor. En: Tratamiento práctico del dolor. 2da. Edición 1994; 30C:626-649
- 3 Manning, D., Resultados, eficacia y complicaciones del tratamiento del dolor neuropático. En: Raj, P., Tratamiento del Dolor. Tercera Edición. Harcourt: Mosby; 2002; 66: 969-985.
- 4 Ordoñez Gallego, A., De Castro, J., Analgésicos coadyuvantes. En: González Barón, M., Ordoñez Gallego, A., Dolor y Cáncer. Madrid: Editorial Panamericana; 2003; 12:260-280.
- 5 Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G.K., Haanpää, M.L., et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc. 2010; 85(3 Suppl): S3-14.
- 6 The IASP Neuropathic Pain Special Interest Group. (NeuPSIG) Pharmacological Management of Neuropathic Pain, Clinical Updates, Pain: Vol. XVIII, Issue 9 November 2010.
- 7 Onghena, P., Van Houdenhove, B., Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. Pain. 1992;49(2):205.
- 8 Thomas, E., Blotman, F., Joint Bone Spine. 2002 Dec; 69(6):531-3 Are antidepressants effective in fibromyalgia?
- 9 Torre-Mollinedo, F., Azkue, J.J., Callejo-Orcasitas, A., Gomez-Vega, C., La Torre, S., Arizaga-Maguregui, A., Ortiz-Pereda, V., Mozas-Calabaza, M., Islaranda, A., Revisión Analgésicos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. Gac Med Bilbao 2007; 104: 156-164.
- 10 McQuay, H.J., Tramer, M., Nye, B.A., Carroll, D., Wiffen, P.J., Moore, R.A., A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996;68:217-227.
- 11 Pérez-Cajarville, J. and Gil-Aldea, J., Nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor neuropático: duloxetina. Rev. Soc. Esp. Dolor. Año 2006, vol.13, no.6, p.421-427. ISSN 1134-8046.

cos implicados en el dolor del paciente, permitirá actuar de una forma más racional con los fármacos disponibles, en el lugar indicado, tal como se esquematiza en la siguiente figura:

Individualizar cada tratamiento en función de estos aspectos es un pilar fundamental de un uso racional y adecuado de este grupo de drogas. La elección más

Fig. 1



CBZ: Carbamazepina / IRNS: Inhibidores recaptación Serotonina y Noradrenalina
ADL: Anti-depresivos Tricíclicos.

apropiada, la titulación lenta, el alcance de las dosis de mantenimiento adecuadas, y la medición del impacto del tratamiento en cada paciente, son las premisas fundamentales.

- 12 Michael, P.T., Lunn, R., Hughes, A.C., Philip, J., Wiffen, D., Duloxetine para el tratamiento de la neuropatía dolorosa o el dolor crónico (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4.
- 13 Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., Lee, T.C., Iyengar, S., Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-18.
- 14 Perahia, D.G., Pritchett, Y.L., Desai, D., Raskin, J., Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:311-7.
- 15 Arnold, L.M., Lu, X., Crofford, L.J., et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*, 2004; 50(9):2974-2984.
- 16 Cánovas, L., Ilodo, G., Castro, M., Mouriz, L., Vázquez-Martínez, A., Centeno, J., Calvo, T., Efectos de duloxetine y amitriptilina en el dolor neuropático: estudio en 180 casos. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2007;8:568-573.
- 17 Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
- 18 Krafft, R.M., Trigeminal neuralgia. *Am Fam Physician*. 2008; 77(9):1291-6.
- 19 Wiffen, P.J., Derry, S., Moore, R.A., McQuay, H.L., Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD005451.
- 20 Moore, R.A., Wiffen, P.J., Derry, S., McQuay, H.L., Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD007938.
- 21 Moore, R.A., Wiffen, P.J., Derry, S., McQuay, H.L., Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
- 22 Mason, L., Moore, R.A., Derry, S., Edwards, J.E., McQuay, H.J., Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328(7446):991.
- 23 Robbins, W., Clinical applications of capsaicinoids. *Clin J Pain* 2000; 16(2 Suppl):S86-89.
- 24 Webster, Lynn, R. et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled dose Finding Study of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, The Journal of Pain, Vol 11, No 10 (October), 2010; pp 972-982.
- 25 Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD004846
- 26 Hernández, N., Hernández, J., Moreno, C., Uso de los parches de lidocaína en el alivio del dolor neuropático generalizado. *Rev. Iberoamericana del Dolor* No1, Vol 4, 2009 www.revistaiberoamericanadolor.org
- 27 Devers, A., Galer, B.S., Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study. *Clin J Pain* 2000; 16(3):205-208.
- 28 Van Tulder, M.W., Touray, T., Furlan, A.D., Solway, S., Bouter, L.M., Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. *Spine* 2003; 28(17):1978-1992.
- 29 Fromm, G.H., Terence, C.F., Chatra, A.S., Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia. *Ann Neurol* 1984; (15):240-247.
- 30 Staal, J.B., de Bie, R.A., de Vet, H.C., Hildebrandt, J., Nelemans, P., Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine*. 2009 Jan 1;34(1):49-59.
- 31 Pinto, R.Z., Maher, C.G., Ferreira, M.L., Ferreira, P.H., Hancock, M., Oliveira, Y.C., McLachlan, A.J., Koes, B., Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Feb 13;344:e97.
- 32 Roncoroni, C., Baillet, A., Durand, M., Gaudin, P., Juvin, R., Efficacy and tolerance of systemic steroids in sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1603-11.
- 33 Buchbinder, R., Green, S., Youd, J.M., Johnston, R.V., Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4).
- 34 Patt, R.B., Proper, G., Reddy, S., The neuroleptics as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 1994;9(7):446-453.
- 35 Colón-Emeric, C., Saag, K., Osteoporotic fractures in older adults. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 August;20(4):695-706.
- 36 Francis, R.M., Baillie, S.P., Chuck, A.J., Crook, P.R., Dunn, N., Fordham, J.N., Acute and long-term management of patients with vertebral fractures. *QJ Med* 2004; 97:63-74.
- 37 Costa, L., Major, P.P., Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. *Nat Clin Pract Oncol*. 2009 Mar;6(3):163-74.
- 38 Martínez Martínez, Beatriz, Casado, Sáez Enrique, Tratamientos con efecto analgésico en las metástasis óseas. Editorial Panamericana. *Dolor y Cáncer*. 2003. Cap 14:297- 323.

- 39 Rebecca K.S. Wong, Philip J. Wiffen, Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Intervention Review Editorial Group: Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group Published Online: 7 OCT 2009 Assessed as up-to-date: 9 FEB 2002.

