

Fármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor oncológico

E. MÁRQUEZ MARTÍNEZ, M.V. RIBERA CANUDAS, P. MARTÍNEZ RIPOL Y A. MESAS IDÁÑEZ

RESUMEN

El dolor es el síntoma más frecuente que presentan los pacientes oncológicos, y en muchas ocasiones provoca un gran impacto en su calidad de vida. Podemos clasificar los síndromes dolorosos oncológicos en dos tipos: el dolor nociceptivo (somático y visceral) y el dolor neuropático. Los fármacos coadyuvantes son medicamentos químicamente heterogéneos, que se utilizan concomitantemente asociados a otros fármacos analgésicos, y que en ocasiones resultan esenciales en el dolor oncológico con componente neuropático y en el dolor de las metástasis óseas.

Palabras clave: Dolor nociceptivo. Dolor neuropático. Fármacos coadyuvantes.

INTRODUCCIÓN

El dolor es el síntoma más frecuente que presentan los pacientes oncológicos, sobre todo en los últimos estadios de la enfermedad, en los que puede afectar hasta al 90% de pacientes, y en muchas ocasiones provoca un gran impacto en su calidad de vida. Si bien el dolor no es el síntoma que orienta al diagnóstico, sí es el que con mayor frecuencia acompaña al paciente en el último periodo de su enfermedad¹.

En los pacientes con dolor oncológico es preciso realizar una valoración multidimensional del dolor y re-

ABSTRACT

Pain is one of the most frequent symptoms in patients with cancer, and it usually involves a great impairment of their quality of life. We can classify oncologic pain in two types: nociceptive pain (somatic and visceral pain) and neuropathic pain. Adjuvant drugs are an heterogeneous group of drugs, used in association with other analgesic drugs as opioids to enhance analgesia, and they are often essential to provide analgesia in oncologic pain with neuropathic quality and metastasis bone pain. (DOLOR. 2009;24:89-95)

Corresponding author: María Victoria Ribera Canudas, mvribera@vhebron.net

Key words: Cancer pain. Prognostic factors. Opioids. Adjuvant drugs. Incidental bone pain.

conocer que en cualquier estadio de la enfermedad puede aparecer dolor intenso que puede ser provocado por diferentes causas y, por lo tanto, deben plantearse estrategias terapéuticas relativamente específicas para los distintos tipos de dolor que pueden presentar².

En la anamnesis de los pacientes oncológicos, es muy importante analizar el tipo del dolor que presentan. También es importante evaluar la causa o causas que lo provocan, su intensidad y temporalidad; asimismo, se debe realizar un seguimiento de la evolución del dolor para ajustar el tratamiento y controlar (o prevenir si es posible) la aparición de síntomas concomitantes a la enfermedad o a los tratamientos.

Dirección para correspondencia:

María Victoria Ribera Canudas
Unidad de Dolor. Servicio de Anestesiología y Reanimación
Hospital Vall d'Hebron
Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
E-mail: mvribera@vhebron.net

Tabla 1. Síndromes de dolor crónico relacionados con el tumor

Síndromes de dolor nociceptivo
– Síndromes de dolor óseo, articular y tejidos blandos
– Síndromes de dolor paraneoplásicos
– Síndromes de infiltración neoplásica de vísceras
Síndromes de dolor neuropático
– Mononeuropatías periféricas dolorosas
– Polineuropatías dolorosas
– Plexopatías
– Radiculopatías

Podemos clasificar los síndromes dolorosos oncológicos en dos tipos: el dolor nociceptivo (somático y visceral), que representa un 70% de frecuencia, y el dolor neuropático, que representa un 15-20% de los casos³ (Tabla 1).

El dolor nociceptivo está provocado por la activación de nociceptores somáticos o viscerales. El dolor somático aparece por daño tisular, causado por ejemplo por metástasis óseas, incisiones quirúrgicas o lesiones musculoesqueléticas. Se manifiesta como un dolor constante, profundo y en general bien localizado en un área. El dolor visceral suele ser difuso y se produce por compresión, estiramiento, distensión, tracción o infiltración de los órganos internos viscerales, abdominales o torácicos. El dolor puede ser constante, opresivo, intermitente, mal localizado y acompañado de disfunción autonómica.

El dolor neuropático en el paciente oncológico puede estar producido por una lesión del sistema nervioso por compresión tumoral, infiltración o compresión de médula espinal o estructuras nerviosas, o por lesiones nerviosas secundarias a quimioterapia, radioterapia o cirugía. Este tipo de dolor es difícil de definir por parte del paciente, tanto en extensión como en sus características, que pueden ser como una sensación de quemazón, tipo paroxístico, opresivo con parestesias o disestesias.

En el paciente oncológico, con frecuencia se encuentran cuadros mixtos de difícil descripción, o bien se puede encontrar en un mismo paciente diferentes tipos de dolor y en diferentes localizaciones. Por este motivo, el tratamiento de estos cuadros de dolor puede ser complejo, y es muy importante establecer un diagnóstico correcto para poder indicar un tratamiento óptimo.

Las causas del dolor en el paciente con cáncer pueden obedecer a múltiples orígenes, presentando diferentes características y localizaciones³. El dolor en estos pacientes se puede producir por invasión tumoral de

estructuras cercanas (hasta un 70% de los casos), por procedimientos diagnósticos o terapéuticos (20%), o por síndromes paraneoplásicos (< 10%). No debemos olvidar otras causas de dolor independientes del proceso tumoral, pero que pueden coincidir o agudizarse, como puede ser la artrosis, lumbociatalgia o el dolor isquémico⁴.

FÁRMACOS COADYUVANTES

Los analgésicos coadyuvantes constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que, sin efecto analgésico intrínseco, mejoran la acción de los propiamente indicados para el dolor o bien disminuyen o evitan sus efectos secundarios desagradables⁵.

Los fármacos coadyuvantes en analgesia pueden utilizarse desde el primer escalón de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y acompañarán el ascenso por la escalera analgésica del dolor, independientemente de cuáles sean los analgésicos que se usen como tratamiento principal del dolor^{6,7}.

Se debe elegir el fármaco en función del efecto terapéutico buscado y de los posibles efectos adversos de éste (para evitarlos o, en algunos casos, beneficiarse de ellos, como el efecto sedante de algunos antidepresivos). Se deberá informar siempre al paciente de los posibles efectos adversos del fármaco que se va a utilizar.

Habitualmente, se iniciará el tratamiento a dosis bajas y se irá aumentando de forma progresiva, ya que la dosis eficaz es muy variable entre distintos pacientes.

No se debe considerar un fallo terapéutico hasta haber alcanzado niveles eficaces, pues muchos de estos fármacos necesitan semanas antes de mostrar efecto analgésico.

Debemos considerar que el que uno de estos fármacos parezca ineficaz no los invalida a todos; pueden probarse asociaciones de varios fármacos de distintos tipos en pacientes seleccionados (aunque, por norma general, debe evitarse iniciar tratamientos utilizando conjuntamente múltiples fármacos coadyuvantes).

Asimismo, antes de su utilización deberíamos siempre optimizar el régimen analgésico prescrito:

- Revisión de los analgésicos prescritos a dosis adecuadas.
- Rotación de opiáceos si se considera oportuno.
- Utilización de abordajes alternativos (como la administración espinal).

Tabla 2. Fármacos coadyuvantes en el dolor oncológico

Fármaco	Indicación
Antidepresivos	Dolor neuropático
Antiepilépticos	Dolor neuropático
Corticosteroides	Metástasis óseas Compresión medular Hipertensión intracraneal
Bifosfonatos	Metástasis óseas
Calcitonina	Metástasis óseas
Cannabinoides	Dolor neuropático Náuseas y vómitos

- Utilización de técnicas no farmacológicas como bloqueos nerviosos, terapias rehabilitadoras y tratamientos psicológicos.

Este grupo de fármacos se pueden englobar en: antidepresivos, antiepilépticos, corticosteroides, bifosfonatos, calcitonina y cannabinoides⁸ (Tabla 2).

Antidepresivos y antiepilépticos

Los fármacos antidepresivos y antiepilépticos se utilizan en el tratamiento de los pacientes oncológicos que presentan dolor de características neuropáticas, que puede ser provocado tanto por un trauma quirúrgico, por invasión o compresión de un nervio o plexo nervioso, por los tratamientos antineoplásicos o por síndromes de dolor neuropático independientes del cáncer.

Antiepilépticos

Los antiepilépticos clásicos han tenido un papel muy importante en el tratamiento de un gran número de enfermedades con componente neuropático. Los fármacos antiepilépticos de nueva generación, entre los que destacamos gabapentina, o pregabalina, presentan diferentes mecanismos de acción con menores interacciones farmacológicas que los clásicos. Describimos los fármacos más utilizados actualmente en el tratamiento de los pacientes oncológicos que presentan dolor neuropático por compresión o infiltración tumoral de médula espinal o lesiones nerviosas secundarias a quimioterapia o radioterapia.

CARBAMACEPINA

Es un derivado del iminoetil-beno, químicamente y farmacológicamente relacionado con los antidepresivos tricíclicos. Actúa disminuyendo la conductancia de Na⁺, K⁺, y suprimiendo la actividad periférica ectópica espontánea.

La eficacia analgésica de la carbamacepina para la neuralgia del trigémino y en la neuropatía diabética dolorosa ha sido demostrada mediante estudios clínicos aleatorizados y controlados. En el tratamiento del dolor oncológico se utilizaría fundamentalmente en los pacientes que presentan neoplasias de cara y cuello con compresión nerviosa. Las dosis recomendadas serían: iniciar con 200 mg/día, e incrementar 200 mg cada 1-3 días hasta un máximo de 1.400 mg/día, divididas en 3 dosis/día. Si aparecen efectos secundarios, la dosis debe ser reducida durante varios días y después incrementar paulatinamente. La dosis terapéutica se encuentra habitualmente entre 800-1.200 mg/día⁹.

Entre los efectos adversos, la sedación, náuseas, diplopía y vértigo son los más frecuentes. Pueden aparecer alteraciones hematológicas como anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. Previo al inicio del tratamiento debe realizarse un estudio control de la función hepática y un hemograma. Debe suspenderse el tratamiento si se observa descenso de alguna serie hematológica en los controles sucesivos.

CLONACEPAM

Es una benzodiazepina, agonista GABA, que en modelos animales tiene propiedades analgésicas en la médula espinal y en el tronco cerebral.

No hay estudios aleatorizados de clonacepam en el tratamiento del dolor neuropático. Un factor común en los diferentes estudios es la buena respuesta a la alodinia, y los investigadores sugirieron que la alodinia podría ser un buen predictor de respuesta a clonacepam.

La dosis recomendada es iniciar con 0,5 mg e incrementar 0,5 mg/3-4 días hasta que se obtenga buena respuesta clínica. La dosis terapéutica usual es de 0,5-2 mg/día. Dado su efecto de sedación, debe prescribirse por la noche.

Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia y sedación. No se puede interrumpir bruscamente el tratamiento, ya que puede presentarse un síndrome de abstinencia, incluyendo convulsiones.

GABAPENTINA

Tiene una farmacocinética simple y predecible y no se une a proteínas plasmáticas, por lo que se evitan las interacciones con otros antiepilépticos u otros fármacos que compiten por los lugares de unión a las proteínas plasmáticas. Tras la administración oral se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 2-3 h. La

eliminación renal y plasmática de la gabapentina se correlaciona de forma lineal con la de la creatinina.

La dosis inicial es de 900 mg repartidos en 3 dosis/día, titulándolas en función de la respuesta terapéutica hasta una dosis máxima de 3.600 mg/día. Se puede iniciar el tratamiento con dosis de 300 mg/día durante 3-4 días (a partir de 75 años de edad) o 400 mg/día (< 75 años de edad). Se realizarán aumentos progresivos cada 3-4 días hasta la mejoría de los síntomas o bien hasta la aparición de efectos secundarios. Cuando sea preciso una reducción o retirada del fármaco, debe realizarse de forma gradual¹⁰.

Como efectos indeseables del tratamiento con gabapentina destacan, fundamentalmente: somnolencia, mareos, ataxia, fatiga, vértigo, cefaleas, aumento de peso y astenia. También pueden aparecer *nistagmus*, molestias gastrointestinales, diarreas y edemas¹¹.

PREGABALINA

Esta nueva molécula es el primer antiepiléptico que se concibe, desarrolla y se comercializa desde su inicio con la indicación en dolor neuropático.

Al igual que gabapentina, su farmacocinética es lineal y altamente predecible. Se absorbe rápidamente por vía digestiva, con una concentración máxima a la hora de su administración. La biodisponibilidad es del 90%, la vida media es de 6,3 h, y su perfil de concentración/tiempo es el mismo si las dosis se administran 2-3 tomas/día. El 98% del compuesto se elimina inalterado por orina, por lo que la dosis debe modificarse en caso de insuficiencia renal.

Las principales indicaciones son las relacionadas con el dolor neuropático periférico, siendo las más estudiadas la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética dolorosa. En un estudio reciente se comparan varios fármacos para el tratamiento de la neuralgia postherpética, y se concluye que gabapentina y pregabalina son los únicos fármacos antiepilépticos que muestran evidencia científica de efectividad clínica. Según estos resultados, desde el punto de vista clínico, pregabalina, a dosis de 600 mg/día, obtendría unas respuestas terapéuticas similares a gabapentina utilizada a dosis de 2.400 mg/día.

También es eficaz en las neuropatías tóxicas y etílicas, las metabólicas y carenciales, las neuralgias funcionales, las compresiones nerviosas y las lesiones nerviosas periféricas¹².

El tratamiento inicial se realiza con dosis de 75 mg/día y aumentos progresivos. Siempre según respuesta individual, la dosis se debe mantener durante algunos días

para explorar su eficacia, pero se debe considerar que la dosis efectiva, según los últimos estudios, se cifra en 450 mg. El rango entre 300-600 mg/día implica efectividad óptima, considerando en todo momento la variabilidad individual y los posibles efectos secundarios.

Los efectos adversos más frecuentes son: mareo, somnolencia, edema periférico y sequedad de boca. Otros, de menor incidencia, serían cefaleas o aumento de peso.

Antidepresivos

Son uno de los grupos de fármacos más utilizados en el tratamiento del dolor crónico y en el dolor oncológico. Su acción analgésica es independiente de su acción antidepresiva, y se utilizan tanto en el tratamiento del dolor oncológico con características neuropáticas como en el tratamiento de los síntomas depresivos asociados frecuentemente a la enfermedad oncológica. La dosis analgésica suele ser menor que la dosis antidepresiva, con un efecto analgésico que aparece precozmente.

El mecanismo de acción analgésico de los antidepresivos es controvertido. En los síntomas asociados a la depresión y en el dolor intervienen las vías serotoninérgicas (5HT) y noradrenérgicas (NA) del sistema nervioso central (SNC). Estas vías de transmisión nociceptiva forman parte de un sistema ascendente que llega hasta el sistema límbico y el córtex cerebral, donde se interpretan estas sensaciones, y posteriormente forman unas vías descendentes inhibitorias a nivel medular¹⁹. Los antidepresivos actúan sobre las vías 5HT y/o NA inhibiendo la recaptación de estas monoaminas y aumentando la actividad de las vías inhibitorias descendentes que proyectan en el asta dorsal de la médula espinal. Además, actúan sobre los receptores opioides activándolos, actúan sobre los canales de calcio bloqueándolos, tienen efectos neurotróficos y de regulación de la plasticidad neuronal, efectos anticolinérgicos, y tienen también una acción supraespinal que disminuye la percepción del dolor y aumenta la tolerancia a éste.

En la elección del fármaco debemos siempre evaluar su efectividad y seguridad, así como la comorbilidad del paciente al que se lo vamos a prescribir para disminuir el riesgo de efectos adversos (Tabla 3).

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS: AMITRIPTILINA, NORTRIPTILINA

Los antidepresivos tricíclicos actúan inhibiendo de forma no selectiva la recaptación de aminas (5HT y NA), bloquean los canales de calcio y potasio y tienen

Tabla 3. Actividad de los antidepresivos

	Actividad antimuscarínica	Actividad antihistamínica	Actividad anti- α - adrenérgica	Inhibición recaptación NA	Inhibición recaptación 5HT	Dosis mg/día	Vida media
Amitriptilina	+++	+++	+++	++	++++	10-75	32-40
Nortriptilina	+	+	++	++	+++	50-150	15-90
Fluoxetina	-	-	-	+	++++	20-40	168-210
Venlafaxina	-	-	-	+++	++++	75-225	
Duloxetina	-	-	-	+++	+++	30-120	8-17

acción anticolinérgica, anti- α -adrenérgica y antihistamínica. Múltiples estudios, principalmente con amitriptilina, demuestran su efectividad en el tratamiento del dolor neuropático, con un nivel de evidencia 1a^{13,14}, disminuyendo tanto las parestesias como el dolor lancinante, aunque parecen disminuir en menor medida la alodinia.

Se aconseja iniciar el tratamiento a dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente según la tolerancia del paciente. Hay que controlar los efectos secundarios, por ejemplo los efectos anticolinérgicos como la sedación excesiva, sequedad de boca, hipotensión ortostática o la retención urinaria, los cuales nos limitan frecuentemente la dosis y a veces obligan a suspender el tratamiento.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA SEROTONINA Y LA NORADRENALINA: DULOXETINA, VENLAFAXINA

Presentan acción balanceada inhibiendo la recaptación de 5HT y NA, que son neurotransmisores moduladores en las vías descendentes inhibitorias del dolor y modulan la percepción dolorosa a nivel central y del sistema nervioso periférico (SNP). La duloxetina es el primer antidepresivo que ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) (septiembre 2004) para el tratamiento de algún tipo de dolor, concretamente en la polineuropatía diabética. En ensayos clínicos de corta duración¹⁵ en pacientes con polineuropatía y en estudios a largo plazo¹⁶ se han demostrado mejorías significativas de la intensidad promedio del dolor y del porcentaje de respuesta al tratamiento, para dosis de duloxetina de 60 y 120 mg/día respecto a placebo, sin que hubiera diferencias significativas entre ambas dosis de duloxetina. También muestra una mejoría significativa en la percepción del dolor corporal y en aspectos funcionales de calidad de vida, aunque no ha mostrado mejoría en la escala de alodinia dinámica. A largo plazo ha mostrado un perfil de seguridad/eficacia muy favorable respecto a otros trata-

mientos habituales. Como ya hemos dicho, el rango de dosis aceptado se situaría entre los 60-120 mg/día, aunque parece que la dosis de 60 mg/día en una sola toma sería la ideal para mantener una eficacia del tratamiento con un bajo índice de efectos adversos. Las dosis de 120 mg/día se reservarían a casos de falta de respuesta a dosis menores.

Corticosteroides

Son uno de los grupos de fármacos coadyuvantes más ampliamente utilizados, con demostrado efecto analgésico y el consiguiente aumento de la calidad de vida del paciente.

Su actividad analgésica se relaciona con el efecto antiedematoso, antiinflamatorio, y por un efecto directo sobre las terminaciones nerviosas.

Los corticosteroides tienen una buena biodisponibilidad oral, del 90%, y se unen a la albúmina en un 60%. Su tiempo de semivida es de 3 h, el metabolismo lo hacen por vía hepática y la eliminación, por el riñón.

Las indicaciones para el tratamiento del dolor y de los síntomas asociados a la enfermedad cancerígena son las siguientes¹⁷:

- Generales: aumento del apetito y de la sensación de bienestar y de fuerza; disminución de la sudoración y de la temperatura corporal.
- Analgésicas:
 - Compresión y/o infiltración nerviosa periférica o medular.
 - Distensión capsular (p. ej. hepática).
 - Obstrucción de conductos (oclusión intestinal, uréter).
 - Artralgias.
 - Cefalea por hipertensión intracraneal.
 - Metástasis óseas.

- Específicas: síndrome de compresión de la vena cava superior; hipercalcemia; compresión medular, que requiere dosis altas y de forma urgente; edema posradioterapia; hemoptisis, obstrucción de las vías respiratorias.

Son varios los corticosteroides que se utilizan en la clínica habitual. El más común, por su disponibilidad por varias vías, su múltiple posología y su menor efecto mineralocorticoide, es la dexametasona, pero disponemos también de la metilprednisolona, la prednisona, la hidrocortisona y la cortisona.

Las dosis recomendadas son muy variables según la indicación y el tiempo de utilización, pero, como norma general, se recomienda iniciar una pauta de dexametasona entre 4-8 mg/24 h, o bien 30-60 mg/24 h de prednisolona. Es preferible su administración a primera hora del día para mantener el ritmo circadiano y evitar la aparición de insomnio e hiperactividad nocturna.

Las dosis aconsejadas por enfermedades son:

- La dexametasona: en procesos menores, como fiebre, sudoración o anorexia, 2-4 mg en dosis única. En dolores agudos por compresión medular, *bolus* endovenosos de hasta 100 mg, y de mantenimiento, 4-16 mg en dosis única, mejor por la mañana; en estos casos, y en el síndrome de vena cava superior, también puede darse una dosis única de 16-24 mg/día. En la cefalea por hipertensión intracraneal suele emplearse una dosis inicial de 16-32 mg en *bolus ev.*, seguidos de 4 mg/4-6 h con descenso progresivo.
- La metilprednisolona se dosifica a 125-250 mg en dosis única diaria.

Su utilización, sobre todo en tratamientos prolongados, no está exenta de efectos adversos. Los más frecuentes son:

- Inmunodepresión, que favorece el desarrollo de infecciones, siendo la más frecuente la candidiasis orofaríngea.
- Alteraciones del metabolismo hidrosalino con edema periférico, hipernatremia, hipopotasemia e hipocalcemia.
- Aumento de peso, hábito cushingoide.
- Dispepsia (riesgo de úlcera péptica del 20%).
- Alteraciones del humor, trastornos de conducta, psicopatías maniaco-depresivas.
- Hiperactividad e insomnio.
- Poco frecuentes son la hiperglucemia, la miopatía de predominio proximal y la osteoporosis/necrosis avascular.

Bifosfonatos

Son fármacos análogos inorgánicos de los pirofosfatos y cuya acción es la inhibición de la resorción ósea promovida por los osteoclastos y, por lo tanto, forman parte del arsenal terapéutico en el tratamiento y prevención de la osteoporosis.

La indicación de utilizar estos fármacos como coadyuvantes del tratamiento del cáncer es el control del dolor por metástasis óseas, además de la hipercalcemia tumoral¹⁸.

Las complicaciones esqueléticas en la enfermedad cancerosa incluyen, además de las propias metástasis, las fracturas patológicas secundarias a ellas, que además del dolor que producen empeoran la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes; por ello, los bifosfonatos también pueden ser utilizados para su prevención.

Pertenecen a este grupo el etridonato, clodronato, pamidronato y ácido zoledrónico.

En la actualidad se considera estándar el ácido zoledrónico, el cual ha sustituido a su antecesor, el pamidronato.

El ácido zoledrónico es un bifosfonato de tercera generación que ha mostrado en ensayos clínicos fase III eficacia en el tratamiento de las metástasis óseas de una amplia gama de tumores, y no solamente en el control del dolor sino también en la actividad antitumoral.

Los tumores en los que está indicado son: el mieloma múltiple, el cáncer de mama, de próstata y de pulmón, así como la hipercalcemia tumoral asociada a cualquier tipo de neoplasia.

El ácido zoledrónico se aplica por vía endovenosa, a dosis de 4 mg en 100 ml de suero fisiológico a pasar en 15 min y administrado cada 28 días. Parece lo más adecuado mantener el tratamiento al menos durante 6 meses, e incluso hay autores que defienden que se administre a lo largo de toda la evolución de la enfermedad, una vez diagnosticadas las metástasis óseas. En general, tiene un buen perfil de seguridad pero puede producirse toxicidad renal, por lo que se recomienda ajustar a la creatinina sérica y tener precaución si se administra junto con otros nefrotóxicos.

Otros efectos secundarios son un síndrome seudogripal, astenia, trastornos gastrointestinales, anemia, tos, disnea y edemas.

Mención aparte merece la osteonecrosis mandibular, que suele asociarse a las intervenciones dentarias en

los pacientes; se recomienda, para evitarla, una exploración dentaria previa si hay factores de riesgo concurrentes y un tratamiento odontológico preventivo; durante el tratamiento con ácido zoledrónico se evitarán, en lo posible, las intervenciones dentales invasivas.

El pamidronato se utiliza a dosis de 60-90 mg/3-4 semanas ev. (infusión entre 2-4 h). Existen efectos dosis dependientes, por lo que, si la respuesta es mala a 60 mg, puede intentarse 90-120 mg. Los datos sobre la eficacia analgésica de clodronato son controvertidos, aunque se ha mostrado eficaz en el mieloma múltiple y el cáncer de próstata. La principal ventaja es su buena biodisponibilidad oral (evitando administración ev.). Una dosis oral de 1.600 mg/día parece óptima.

Calcitonina

Tiene múltiples indicaciones en temas relacionados con el dolor, incluyendo el dolor óseo proveniente de metástasis¹⁹. Las vías de administración más utilizadas son la subcutánea y la intranasal (preferible). La dosis óptima es desconocida. La dosis inicial es de 200 UI 1/día. Al no existir datos en relación con dosis-respuesta para el dolor, puede aumentarse en una o dos veces la citada dosis. Algunos autores proponen la administración de 200 UI/6 h durante 2 días, y repitiendo cada 15-30 días. Además de reacciones de hipersensibilidad y el enrojecimiento facial, las náuseas son el principal efecto secundario. Resulta prudente monitorizar el calcio y el fósforo de forma periódica.

Días y pauta 2: 200 unidades/24 h durante 15 días.

Cannabinoides

Los derivados del cannabis, tetrahidrocannabinol y cannabidiol, se unen a receptores cannabinoides endógenos (receptores CB1 expresados en el SNC y SNP, y receptores CB2 expresados en SNP), y modifican la percepción del dolor a través de la inhibición del sistema GABA, activación del sistema NA y activación del sistema opioide²⁰. Han mostrado eficacia en el tratamiento de la esclerosis múltiple, para el control de la espasticidad y el dolor neuropático, con nivel de evidencia 1c y en el tratamiento de las náuseas y vómitos posquimioterapia. También estarían indicados en el tratamiento del dolor neuropático central y periférico y en el dolor oncológico, pero todavía se encuentran en estudios fase III.

CONCLUSIONES

Los fármacos coadyuvantes son un grupo de fármacos heterogéneos que se utilizan concomitantemente asociados a otros fármacos analgésicos, y en ocasiones son fármacos de primera línea para tratar tipos específicos de dolor oncológico, sobre todo en el dolor oncológico con componente neuropático y en el dolor de las metástasis óseas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonica J. The management of pain. Loeser J, ed. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. ISBN:0-683-30462-3.
- Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks GWC, Calman K, Cherry N, eds. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. New York: University Press; 2003.
- Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet. 1999;353:1695-700.
- Swarm R, et al. NCCN practice guidelines in oncology. Adult Cancer Pain. 2008;1.
- Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 1017-64.
- Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al., eds. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2003. p. 349-77.
- Montero A, Farré M, García LM. Principales fármacos coadyuvantes en el manejo del dolor. Jano (Barcelona). 2000;LIX(1367).
- Cluff RS. Adjuvant treatments. In: Ballantyne J, ed. The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 125-37.
- Tremont-Lukats I, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. Drugs. 2000;60(5):1029-52.
- Ribera MV, De Barutell C, Martínez P. Utilización de gabapentina en el dolor neuropático. Dolor. 1977;12:240-3.
- Mellegers MA, Furlan AD, Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. Clin J Pain. 2001;17:284-95.
- Dworkin RH, Thakur R, Griesing T, Sharma U, Young JP. Randomized clinical trials of pregabalin for neuropathic pain: methods, results and implications. Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology. 2008;3(1):167-87.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005; 96(6):399-409.
- Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehman KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. Pain. 1999;79:15-20.
- Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology. 2006;86(8):1411-20.
- Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al. An open-label 52 week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med. 2007;8(6):503-13.
- Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. J Pain Symptom Manage. 1994;9:442-5.
- Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. Pain. 1998;78:157-69.
- Szanto J, Ady N, Jozsef S. Pain killing with calcitonin nasal spray in patients with malignant tumors. Oncology. 1992;49:180-2.
- Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. BMJ. 2001;323:1-6.