

Tratamiento analgésico de las metástasis óseas

M. FERRÁNDIZ MACH, M.T. SANTEULARIA VERGÉS Y E. CATALÀ PUIGBÓ

RESUMEN

El dolor óseo es la causa más frecuente de dolor oncológico. El 30-70% de los pacientes oncológicos tiene metástasis óseas (M1) en el momento del diagnóstico.

El proceso de remodelación ósea se controla por un conjunto de factores externos o sistémicos e internos o locales o de la neoplasia. Existen diferentes receptores y mediadores químicos de gran relevancia a la hora de comprender o situar las nuevas expectativas terapéuticas analgésicas de esta enfermedad.

El tratamiento inicial de las metástasis óseas es el reposo. A continuación, se utiliza la escalera analgésica, según sea la intensidad del dolor. La morfina es el opiáceo de elección, si bien en ocasiones también pueden considerarse otros agonistas μ y κ , y también opioides de inicio rápido y de corta duración para el dolor incidental. Si existe compromiso neurológico, se debe iniciar terapia con antidepresivos y anticonvulsivantes.

Las técnicas de neuromodulación (estimulación eléctrica transcutánea [TENS] y administración de fármacos vía intratecal) pueden ser de utilidad cuando fracasan los tratamientos convencionales. Tanto las técnicas neuroablativas (cordotomía) como las de aumento vertebral (vertebroplastia y cifoplastia) pueden estar indicadas en casos muy concretos.

Dada la complejidad de la fisiopatología de la formación de la metástasis ósea, existen muchas líneas de investigación en busca de un alivio analgésico y una disminución del tamaño de las metástasis.

Palabras clave: Metástasis ósea. Escalera analgésica. Morfina. Neuromodulación. Técnicas infiltrativas.

Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Clínica del Dolor
Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

ABSTRACT

Bone pain is the most frequent cause of cancer-related pain. Between 30 to 70% of cancer patients have bone metastases (M1) at the time of diagnosis.

The bone remodeling process is controlled by a set of external or systemic and local or internal factors or neoplasia. Different receptors and chemical mediators have a high relevance in understanding or finding new analgesic therapeutic prospects of this pathology.

The initial treatment of bone metastases is rest. Then we use the analgesic ladder as the intensity of pain. Although morphine is the opioid of choice, at other times we have to bear in mind μ and κ agonists, and also the rapid onset and short-term use of opioids for incidental pain. If there is neurological compromise, we must start therapy with antidepressants and anticonvulsants.

Neuromodulation techniques (transcutaneous electrical stimulation and intrathecal drug administration) can be useful when conventional treatments have failed. Both neuroablative (cordotomy) and vertebral augmentation (vertebroplasty and kyphoplasty) techniques may be indicated in specific cases.

Due to the complexity of the pathophysiology of bone metastasis formation, there are many lines of research for an analgesic pain relief and for a reduction in the metastasis size. (DOLOR. 2014;29:67-85)

Corresponding author: Marta Ferrándiz Mach, mferrandiz@santpau.cat

Key words: Bone metastasis. Analgesic ladder. Morphine. Neuromodulation. Infiltrative techniques.

Dirección para correspondencia:
Marta Ferrándiz Mach
E-mail: mferrandiz@santpau.cat

El dolor es uno de los síntomas más frecuente y temido en el paciente con enfermedad oncológica¹.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (expertos del *World Health Cancer Report*) en el año 2008 aparecieron 12 millones de casos nuevos de pacientes con cáncer, de los cuales dos de cada tres se produjeron en países desarrollados. En el mismo año también se reportaron 7,9 millones de fallecimientos por esta enfermedad. A ello se añade que muchas veces la enfermedad es diagnosticada en estadios muy avanzados².

El dolor en oncología debe englobarse dentro de un fenómeno más amplio, el del sufrimiento, derivado de una multiplicidad de situaciones donde se suman la pérdida de autonomía, el miedo a la enfermedad y las molestias ocasionadas por los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Por ello, la estrategia terapéutica debe contemplar todos estos aspectos, que intensifican la percepción del dolor físico¹.

En ocasiones, los enfermos oncológicos temen que el avance de la enfermedad les lleve a situaciones de sufrimiento insostenible que supere todas las posibilidades médicas. Por tanto, es importante que el paciente oncológico sea consciente de que el tratamiento de su dolor no solo no va a interferir con su terapia curativa, sino que colaborará con ella. Por tanto, el dolor no debe ser considerado un síntoma añadido a la enfermedad cancerosa, sino un problema médico en sí, causante de ansiedad y sufrimiento en el paciente.

Hasta un 75-90% de los pacientes con enfermedad metastásica o en fases avanzadas de su enfermedad experimenta dolor muy intenso². Las neoplasias suelen metastatizar en diversos órganos sistémicos. El sistema esquelético ocupa el tercer lugar en frecuencia de las metástasis después del pulmón y el hígado.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología¹⁻⁵

El dolor óseo es la causa más frecuente de dolor oncológico. El 30-70% de los pacientes oncológicos tiene metástasis óseas (M1) en el momento del diagnóstico de la neoplasia y hasta un 80%, en el momento en que fallece.

Las metástasis óseas están causadas con mayor frecuencia por tumores de mama, pulmón, próstata y por el mieloma múltiple. Les siguen en frecuencia los de tiroides y riñón.

Un 30% de los pacientes afectos de carcinoma renal puede desarrollar metástasis óseas⁴, y en cambio, únicamente de un 0,99-2,1% en pacientes con carcinoma gástrico avanzado⁵. Recientemente se ha descrito un caso de metástasis óseas en un paciente diagnosticado hace 12 años de carcinoma gástrico incipiente y tratado con una técnica endoscópica submucosa⁵.

Las afectaciones más habituales y su frecuencia estimada son:

- Vertebral (69%).
- Pélvica (41%).
- Fémur proximal (41%).
- Base craneal (14%).

Las metástasis óseas se clasifican en:

- Osteolíticas: se caracterizan por una disrupción ósea importante secundaria al aumento de la actividad osteoclástica.
- Osteoblásticas: se caracterizan por una sobreproducción de tejido óseo secundario a un aumento de la actividad osteoblástica.

La mayoría de las metástasis óseas son osteolíticas (95%), aunque las neoplasias de pulmón y próstata son las que tienen más probabilidades de originar metástasis osteoblásticas.

El síntoma que con mayor frecuencia aparece en las metástasis óseas es el dolor, aunque el 25% de los pacientes puede estar asintomático. El dolor es causado por la invasión directa del hueso por el mismo tumor con activación de los nociceptores locales o por compresión de los nervios adyacentes, estructuras vasculares y tejidos blandos. La activación de los nociceptores periósticos, la liberación de los mediadores químicos o el mismo crecimiento tumoral pueden llegar a convertir una forma no dolorosa de metástasis ósea en una forma asociada a dolor. Pueden ser frecuentes varias áreas de dolor, ya que muchos pacientes tienen metástasis múltiples^{1,2}.

El dolor ocasionado por las metástasis óseas es sordo y continuo, empeora con los movimientos y en numerosas ocasiones el paciente presentará una contractura antiálgica de la musculatura adyacente. Los problemas médicos derivados de la presencia de metástasis óseas son:

- Hipercalcemia.
- Fracturas patológicas.
- Infiltración perióstica.
- Compresión nerviosa.

Las metástasis raquídeas darán dolor somático localizado, con posibilidad de irradiación a miembros (brazos y piernas) por compresión nerviosa. La invasión de la base del cráneo por tumores orofaríngeos, de mama, próstata o pulmón producirá cefalea de distinta distribución, además de afectación de los pares craneales.

Fisiopatología^{2,3,6,7}

Como ya se ha descrito, el hueso es el tejido diana de las metástasis en muchas neoplasias: en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, en el 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y en el 30-40% de los pacientes con cáncer de pulmón⁶.

Esta avidéz por el tejido óseo se explica porque⁶:

- Los huesos están muy irrigados, especialmente a través del compartimiento medular, lugar donde resulta fácil que las células queden retenidas en los amplios sinusoides vasculares.
- Los huesos albergan una gran variedad de tipos celulares y son un medio rico en factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas que, además de la atracción que ejercen sobre las células, constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular.
- El propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento, como el factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF-1), el factor del crecimiento de los fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el mayor reservorio del factor transformador de crecimiento tumoral β (TGF- β), un importante factor de crecimiento que regula una gran cantidad de procesos celulares.

El proceso de remodelación ósea se controla por un conjunto de factores externos o sistémicos e internos o locales. Los factores sistémicos de mayor relevancia son la acción de la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D, además de las hormonas tiroideas, esteroides sexuales, glucocorticoides, insulina y hormona de crecimiento. La acción puede ser directa sobre las células óseas o sobre algunos factores locales⁶.

Una unidad multicelular básica (BMU) es un conjunto de células que intervienen en un punto específico para realizar un ciclo de remodelación ósea, compuesto principalmente por osteoclastos y osteoblastos⁷.

Los osteoblastos expresan:

- Factor 1 estimulante de colonias (CSF-1).

- Receptor-activador del factor ligando nuclear (RANKL), que también se conoce como factor de necrosis tumoral (TNF) dependiente de la activación inducida por citocinas (TRANCE).

Por otro lado, la osteoprotegerina (OPG) sirve como anzuelo del RANKL (OPGL) para inhibir su acción sobre los preosteoclastos.

- Otras moléculas, como la PTH, aumentan el RANKL y disminuyen la expresión de OPG por los osteoblastos.
- Hay también otras moléculas que son generadas por el propio osteoblasto y ayudan a su propia diferenciación, como el IGF-1.

Y los osteoclastos liberan y expresan:

- TGF- β , al colaborar en la diferenciación del osteoclasto y en la del preosteoclasto.
- Factor de diferenciación osteoclástica (ODF), que actúa sobre el RANK (receptor específico del RANKL, expresado en la superficie de los preosteoclastos, para que se diferencien en osteoclastos e inicien el proceso de reabsorción).

Para el desarrollo de las metástasis óseas, las células oncológicas primero tienen que haber metastatizado en la médula ósea, compuesta básicamente por las células madre hematopoyéticas (HSC). La comunicación entre los osteoblastos y las células madre se establece a través de los factores derivados de las células madre (SDF-1) y el receptor CXCR4 de las HSC.

Un papel importante en la interacción entre el cáncer y el hueso lo juega el SDF-1 (también conocido como CXCL 12) al unirse al CXCR4, que da como resultado el CXCR4 activado.

Por otro lado, la adherencia entre los osteoclastos y el colágeno es gracias al $\alpha\nu\beta_3$. Ello es facilitado por la captasina K, la cual expone la secuencia de la Arg-Gly-Asp (RGD) del colágeno a $\alpha\nu\beta_3$.

La unión RANK-RANKL aumenta la actividad de la cinasa del oncogén C-SRC, la cual está también involucrada en promover la función-activación de los osteoclastos. Esta activación de los osteoclastos contribuirá a las lesiones osteolíticas, a las erosiones y al dolor.

Todos estos receptores y mediadores químicos son de gran relevancia a la hora de comprender o situar las nuevas expectativas terapéuticas de las metástasis óseas (Tabla 1).

Tabla 1. Procedimientos mayores que podrían representar dianas terapéuticas en el alivio del dolor por metástasis óseas

Diana	Proceso	Potencial terapéutico
CXCR4	Comunicación entre el tumor y las células hematopoyéticas	Antagonistas CXCR4
$\nu\beta 3$ Catepsina K (exposición RGD)	Acoplamiento (entre el osteoclasto [$\alpha\nu\beta$] y la relación hueso/colágeno [RGD])	Antagonistas $\alpha\nu\beta$ Inhibidores de la catepsina K
Interacción RANKL-RANK Prenilación del SRC SRC	Activación de los osteoclastos	Denosumab Bifosfonatos Inhibidores SRC
SRC	SRC \rightarrow ATP \leftrightarrow unión a P2X, P2x2/3 Energía \rightarrow \downarrow nocicepción	Inhibidores SRC
H Vacuolar + ATPasa Anhidrasa carbónica CIC-7 A ϵ 2 (anión intercambiador)	Resorción ósea + microambiente ácido (secreción de protones) + disolución de la matriz inorgánica	Inhibidor del H $^+$ V-ATPasa Inhibidores anhidrasa carbónica Inhibidores CIC-7 Inhibidores del A ϵ 2 (anión intercambiador)
Catepsina K MMP-9	Resorción ósea Proteólisis, eliminación de las fibras de colágeno	Inhibidores de la catepsina K Inhibidores MMP-9

V-ATPasa: vacuolar- ATPasa; CIC: canal del cloro; ATPasa: adenosina trifosfatasa; MMP-9: matriz metaloproteína 9.

Adaptado de Smith HS.

Formas clínicas³

Dolor óseo multifocal

El dolor óseo multifocal es secundario a la diseminación de las metástasis óseas.

En cambio, los procesos hematológicos malignos raramente suelen dar síndromes semejantes secundarios a la diseminación de la médula ósea. Además, si aparecen, no existen anomalías radiológicas.

Síndromes vertebrales

La localización más frecuente de las metástasis vertebrales es:

- Torácica (70%).
- Lumbar (20%).
- Cervical (10%).

El diagnóstico en los estadios iniciales de la invasión tumoral en el cuerpo vertebral es de gran importancia a la hora de prevenir la compresión de estructuras nerviosas adyacentes y consecuentes déficits neurológicos.

DESTRUCCIÓN ATLANTOAXOIDEA Y FRACTURA DE LA ODONTOIDES

El dolor occipital que suele irradiar alrededor de los procesos posteriores craneales es una sintomatología

típica de la destrucción del atlas o de la fractura de la odontoides. Este dolor se exagera con la flexión del cuello. Puede llegar a la compresión de la médula espinal con subluxación en la unión cervicomedular. En este dramático caso, los pacientes suelen presentar alteraciones neurológicas en una o más extremidades. Las extremidades superiores se ven afectadas mayormente cuando predominan los estadios incipientes. En estos casos será obligatoria una resonancia magnética (RM) y se considerará como una urgencia oncológica.

SÍNDROME C7-T1

Un paciente con una invasión tumoral de la vértebra C7 o T1 referirá dolor en la región interescapular. A los pacientes con dolor a este nivel se les debe realizar un estudio exhaustivo radiográfico de los citados cuerpos vertebrales.

SÍNDROME T12-L1

Los pacientes con una metástasis a este nivel suelen referir dolor en la zona ilíaca homolateral: en la cresta ilíaca o en la articulación sacroilíaca.

SÍNDROME SACRO

El dolor en este caso se irradia a los glúteos, periné y pantorrillas, y puede indicar destrucción del sacro.

Se exacerba al sentarse. Si el tumor se extiende lateralmente hacia el músculo piriforme, puede causar exacerbaciones con el movimiento de rotación interna de la cadera.

Dolor secundario a la compresión epidural

La compresión epidural (CE) de la médula espinal y/o la cauda equina son la segunda complicación neurológica más frecuente de un proceso oncológico.

La compresión epidural suele deberse a una extensión posterior de la metástasis del cuerpo vertebral hacia el espacio epidural. En otras ocasiones el tumor se extiende hacia el arco posterior vertebral o hacia el foramen de conjunción, en una localización paraespinal.

El signo más incipiente y frecuente es la lumbalgia. En ocasiones, el dolor aparece mucho antes que las alteraciones neurológicas. Se precisa un diagnóstico y tratamiento preciso. El 75% de los pacientes en quienes se inicia un tratamiento mientras aún pueden deambular no desarrollará tan frecuentemente alteraciones neurológicas².

En estos pacientes, el tratamiento incluirá corticosteroides, técnicas infiltrativas analgésicas y radioterapia. La descompresión quirúrgica estará indicada en pacientes con tumores radiorresistentes.

MANEJO TERAPÉUTICO

El manejo de una metástasis ósea es, por definición, paliativo e, independientemente del tratamiento de la neoplasia primaria, consiste en proporcionar analgesia efectiva y prevenir el riesgo de fracturas patológicas.

El dolor esquelético secundario a la metástasis ósea es la causa más frecuente de dolor en el paciente oncológico. Dos tercios de los pacientes con este tipo de metástasis refieren presencia de dolor intenso e incapacitante.

Como ya se ha comentado, los pacientes con metástasis vertebrales precisan una evaluación temprana y un seguimiento exhaustivo para prevenir, o al menos minimizar, el posible compromiso neurológico.

Tratamiento farmacológico^{8,9}

Existe una gran variedad de guías para diferentes fuentes y audiencias que versan sobre el dolor oncológico. El *gold standard* del abordaje farmacológico

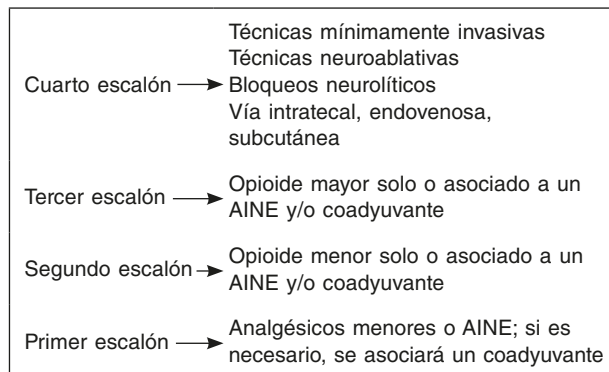


Figura 1. Escalera terapéutica de la OMS modificada.

terapéutico del tratamiento paliativo de las metástasis óseas dolorosas sigue la famosa escalera analgésica de la OMS, propuesta en el año 1986, aunque se han hecho algunas modificaciones, como añadir un cuarto escalón que englobe las técnicas intervencionistas y neuroablativas (Fig. 1).

Escalera analgésica

La principal ventaja de esta guía es su flexibilidad, pues no señala ningún fármaco en concreto, sino que está organizada por categorías de fármacos, básicamente analgésicos, en función de su potencia analgésica y del tipo de dolor que sufra el paciente. El objetivo principal de esta escalera fue justificar el uso de opioides potentes en el dolor intenso. A pesar de su éxito, su uso y diseño han sido debatidos. Las principales críticas se centran en la utilización de los opioides débiles para el tratamiento del dolor leve-moderado (escalón 2), en el sentido de que no hay pruebas de que un opioide débil sea mejor que un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o que incluso pueda retrasar el alivio del dolor en las situaciones más críticas, como en las que el dolor avance muy rápidamente o que exista la necesidad de una valoración rápida del tratamiento. En pacientes sin tratamiento previo con opioides la administración de un opioide débil ha demostrado un buen equilibrio entre efectos analgésicos y efectos secundarios. Aunque también hay estudios que apoyan la utilización directa de opioides fuertes en estos pacientes, la evidencia muestra que la escalera analgésica de los tres pasos sigue siendo el estándar y debe ser utilizada en el dolor oncológico.

Basada en esta guía se han ido desarrollando otras tanto a nivel nacional e internacional. No se van a describir todas porque son muchas, pero sí se destacarán algunas,

como la de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC), que es una evolución de la anterior y que desarrolla con detalle el papel de la morfina y otros opioides potentes, así como estrategias para tratar situaciones difíciles. En el año 2006 se creó un grupo de trabajo, el WP 3.1 (*Workpackage 3.1*), dentro de la *European Palliative Research Collaborative* (EPCRC), cuyo objetivo es una revisión crítica y actualización de las guías EAPC. Se revisan y comparan los puntos clave de la EAPC con otras 22 guías. A partir de la elaboración de una lista de puntos clave y de una revisión sistemática de cada uno de ellos por un consenso de tres expertos, se elaboraron las directrices finales, que se publicaron en 2011 en un monográfico de la revista *Palliative Medicine*¹⁰.

Para mejorar el manejo del dolor oncológico e investigar nuevos enfoques en los casos que no responden al manejo estándar, es necesario que existan garantías que se fundamenten en las guías basadas en la evidencia, y que estas se conozcan, difundan e implanten. Por ello, todas las guías propuestas deben estar en un proceso dinámico de revisión que permita desarrollar nuevas versiones y futuras actualizaciones¹⁰⁻¹⁶.

Recomendaciones de la EAPC¹²

- El opiáceo de primera línea para el dolor oncológico moderado o intenso es la morfina. (Grado de evidencia C).
- La vía óptima para la administración de morfina es la oral. Lo ideal es utilizar dos tipos de formulaciones: una de liberación normal (para el ajuste de la dosis) y otra de liberación modificada o retardada (para el tratamiento de mantenimiento). (Grado de evidencia C).
- El método más simple para ajustar la dosis es con una dosis de morfina de liberación normal administrada cada 4 h y con la misma dosis para el dolor persistente. Esta «dosis de rescate» puede administrarse con la frecuencia necesaria (hasta una vez cada hora), aunque hay que anotar la dosis total de morfina recibida por el paciente. De esta forma puede ajustarse la dosis regular teniendo en cuenta la cantidad total de morfina de rescate. (Grado de evidencia C).
- Si el dolor reaparece sistemáticamente antes de la siguiente dosis regular, esta debe incrementarse. En general, la morfina de liberación modificada no necesita administrarse con una frecuencia superior a las 12 o 24 h. Los pacientes estabilizados con morfina oral regular requieren en todo momento acceso a una dosis de rescate para controlar el dolor «persistente». (Grado de evidencia A).
- Algunos países no disponen de una formulación de liberación normal de morfina. Si el tratamiento se inicia con morfina de liberación modificada, se necesita una estrategia diferente. Los cambios en la dosis regular no deben hacerse con una frecuencia superior a una vez cada 48 h. (Grado de evidencia C).
- En el caso de los pacientes que ya estén recibiendo morfina de liberación normal cada 4 h, la administración de una dosis doble a la hora de acostarse es una forma sencilla de que el dolor no les despierte. (Grado de evidencia C).
- Existen diferentes formulaciones de morfina modificada. No hay evidencia de que las formulaciones administradas cada 12 h (comprimidos, cápsulas o solución) difieran sustancialmente en cuanto a la duración de su efecto y a su potencia analgésica relativa. Lo mismo puede decirse de las formulaciones administradas cada 24 h. (Grado de evidencia A).
- Si los pacientes no pueden tomar morfina vía oral, la alternativa preferente es la subcutánea. No existe ninguna indicación para la morfina intramuscular. (Grado de evidencia C).
- La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la subcutánea es entre 1:2 y 1:3, es decir, 20-30 mg de morfina por vía oral es equianalgésica a 10 mg de morfina vía subcutánea. (Grado de evidencia C).
- En pacientes que necesitan morfina parenteral continua, el método preferido de administración es la perfusión subcutánea. (Grado evidencia C).
- La perfusión endovenosa de morfina puede ser la mejor opción en pacientes ya portadores de una vía venosa, en pacientes con edema generalizado, en pacientes que desarrollan eritema o que tienen problemas cutáneos, en pacientes con trastornos de la coagulación o en pacientes con una mala absorción periférica. (Grado de evidencia C).
- La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la morfina endovenosa es entre 1:2 y 1:3. (Grado de evidencia A).
- Las vías oral, sublingual y nebulizada para la administración de morfina no se recomiendan. (Grado de evidencia B).
- Citrato de fentanilo por vía transmucosa (CFOT) es un tratamiento efectivo para el «dolor persistente»

en pacientes estabilizados con morfina oral regular o con un opiáceo alternativo del escalón 3. (Grado de evidencia A).

- El tratamiento eficaz del dolor con opiáceos requiere el logro de una analgesia adecuada con escasos efectos secundarios. Con estos criterios, la aplicación de las directrices de la OMS y la EAPC asegura un control eficaz del dolor oncológico crónico en la mayoría de los pacientes. En una minoría de ellos, el alivio adecuado puede depender del uso de opiáceos alternativos, de opiáceos vía intratecal o de métodos no farmacológicos para su alivio. (Grado de evidencia B).
- En pacientes que sufren efectos adversos intolerables antes de alcanzar un alivio del dolor, debe considerarse la sustitución de la morfina por un opioide alternativo o la utilización de otra vía de administración. (Grado de evidencia B).
- Hidromorfona y oxycodona, disponibles en formulaciones tanto de liberación normal como de liberación modificada, son alternativas eficaces a la morfina oral. (Grado de evidencia A).
- Metadona es una alternativa eficaz, pero su utilización puede ser más complicada en comparación a otros opioides debido a las marcadas diferencias interindividuales respecto a su semivida plasmática. No se recomienda su uso a médicos no especialistas. (Grado de evidencia C).
- Fentanilo transdérmico es una alternativa eficaz a la morfina oral, pero es mejor reservarlo para pacientes con necesidades estables de opiáceos. Puede ofrecer ventajas especiales a los pacientes que ya no pueden recibir morfina por vía oral, como alternativa a la perfusión subcutánea. (Grado de evidencia B).
- En pacientes con una analgesia inadecuada o con efectos secundarios intolerables a pesar del uso óptimo de los opiáceos sistémicos, debe considerarse la vía espinal de analgésicos opiáceos en combinación con anestésicos locales. (Grado de evidencia B).

Otras recomendaciones de la misma EAPC, publicadas recientemente en el año 2012¹³, se basan en los mismos criterios, están más actualizadas y no definen potencia de recomendación ni grado de evidencia, sino que son recomendaciones generales a nivel práctico, como por ejemplo, «recomendaciones para los opioides de primera elección del tercer escalón de la OMS», «recomendaciones para el uso de metadona» o «recomendaciones de las náuseas y vómitos relacionados con los opioides»... Los autores comentan que los nuevos desarrollos farmacológicos, como

tapentadol y oxycodona-naloxona, necesitarán más trabajos de investigación para establecer recomendaciones con grados de evidencia sólidos.

Escalera de la Organización Mundial de la Salud^{8,9}

PRIMER ESCALÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Dolor de intensidad leve-moderada (escala visual analógica [EVA] < 4-5).

Los analgésicos más utilizados cuando el dolor no es muy intenso son los AINE o los analgésicos no opioides.

Se elegirá el AINE en función de sus características:

- AINE con mayor **poder antiinflamatorio**: diclofenaco, naproxeno, piroxicam, aceclofenaco, ketoprofeno.
- AINE con mayor **poder analgésico**: paracetamol, metamizol, dexketoprofeno, ketorolaco.
- AINE con menor **poder gastrolesivo**: paracetamol, metamizol, rofecoxib, celecoxib, dexketoprofeno, ibuprofeno.

Asimismo, hay que tener en mente una **guía práctica de utilización de los AINE** (primer escalón)⁸:

- Su indicación primordial es el tratamiento del dolor de intensidad leve y moderada.
- Indicados, siempre que sea posible, en casos de dolor óseo.
- Se debe elegir el AINE en función de cuál sea el objetivo o la finalidad: analgésica o antiinflamatoria.
- Al elegir un AINE también deben tenerse en cuenta las enfermedades concomitantes del paciente, los fármacos que está tomando y sus interacciones, la idiosincrasia del paciente e incluso su experiencia previa con los AINE.
- Presentan un estrecho margen dosis eficaz/dosis techo.
- En principio, no se deben asociar AINE de iguales características.
- Es conveniente realizar protección gástrica en pacientes de riesgo.
- La respuesta a estos fármacos es muy individualizada, por lo que la respuesta analgésica variará entre los pacientes.
- Debe usarse este tratamiento durante un tiempo reducido; si el alivio es insuficiente, pasar al segundo escalón.
- Los fármacos coadyuvantes se utilizarán básicamente cuando exista concomitantemente un dolor

neuropático o un gran componente de contractura muscular. En estos casos es útil la asociación con corticoides (dexametasona/Fortecortín®), amitriptilina, gabapentina, diazepam.

SEGUNDO ESCALÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Dolor de intensidad moderada-intensa (EVA > 4-5/< 7).

Si a pesar de los fármacos mencionados persiste el dolor, es obligatoria la utilización de opioides (paso al segundo escalón).

Los opioides menores pueden utilizarse solos o asociados a los analgésicos mencionados anteriormente (AINE o analgésicos no opioides), así como con los coadyuvantes si existe una clara indicación clínica para su uso.

Codeína y tramadol se consideran opioides menores y se utilizan poco en el paciente paliativo, ya que si el dolor es de gran intensidad (EVA \geq 7) se recomienda utilizar un opioide mayor. Aunque tramadol es un fármaco eficaz, su papel real en el tratamiento del dolor oncológico todavía no está bien determinado. De hecho, la evidencia que apoya su uso en primera línea es bastante débil, puesto que no se ha demostrado que en pacientes con dolor moderado oncológico tramadol oral sea mejor que placebo, codeína/paracetamol u otros opioides (calidad evidencia baja, *ratio* riesgo/beneficio dudoso y fuerza recomendación negativa débil). No obstante, y como segundo escalón, las dosis recomendadas son:

- Codeína: 120-240 mg/día repartidos cada 6 h.
- Tramadol: 200-400 mg/día repartidos cada 6 h.

TERCER ESCALÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Dolor intenso-muy intenso (EVA > 7).

En la actualidad, los opioides mayores constituyen los principales fármacos para el tratamiento del dolor oncológico. Las dosis de inicio dependerán de la evaluación del dolor y de la ingesta previa de opioides.

Opioides

OPIOIDES VÍA ORAL

Morfina

Generalmente, la morfina por vía oral es el tratamiento de elección para el dolor oncológico moderado-intenso. La biodisponibilidad por esta vía es

baja (10-50%), lo que a veces obliga al empleo de dosis altas, así como a titular la dosis eficaz, ya que existe importante variabilidad individual en la respuesta. Además, se debe tener en consideración que los datos de eficacia y tolerabilidad de los que se disponen en pacientes que nunca han recibido opioides («opioide-naïve») son limitados.

Aunque el perfil de efectividad y efectos secundarios de la morfina respecto a la oxycodona o la hidromorfona es similar, debe reconocerse el papel extraordinariamente importante que desempeña la morfina como opioide de referencia. La elección entre estos tres agentes dependerá de diversos factores, como disponibilidad, costes, etc.

Existen formas de liberación rápida en comprimidos de 10 o 20 mg o soluciones acuosas (concentraciones desde el 1 al 6%) (posología cada 4 h) y formas de liberación prologada (en comprimidos de 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg), prescritos cada 8-12 h, incluso cada 24 h (la dosis total diaria de morfina de liberación rápida se divide en una o dos tomas, según la preparación galénica).

Oxycodona

Es un opioide semisintético derivado de la tebaína con afinidad por los receptores opioides μ y κ , y que, a diferencia de la morfina y de forma similar a la metadona, tiene una buena absorción y alta biodisponibilidad por vía oral.

Existen dos formulaciones de oxycodona por vía oral en el mercado español: oxycodona de liberación sostenida, que debe administrarse cada 12 h, y oxycodona de liberación rápida, que se utiliza en casos de dolor irruptivo y se puede administrar cada 4-6 h. La dosis inicial usual en pacientes ancianos, debilitados, pacientes que no han tomado opioides o pacientes que presentan un dolor intenso no controlado con opioides más débiles es de 10 mg/12 h. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis inicial de 5 mg para minimizar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe ir aumentándose cuidadosamente para conseguir el alivio del dolor.

Oxycodona puede ser una alternativa a la morfina, aunque tiene la desventaja de un mayor coste.

En pacientes con dolor oncológico moderado-grave no hay evidencia científica de que existan diferencias significativas entre la eficacia y tolerabilidad de oxycodona y otros opioides de tercer escalón, en particular con morfina e hidromorfona¹⁴.

En ocasiones, en el dolor incoercible, pueden utilizarse dos opioides con afinidad para receptores diferentes, como morfina y oxicodona, lo que permite disminuir las dosis máximas de ambos¹⁵.

Oxicodona también está recomendada para el dolor neuropático, al igual que metadona.

Hidromorfona

Derivado semisintético de la morfina.

Entre 6 y 8 h después de la administración oral de hidromorfona de liberación prolongada las concentraciones plasmáticas alcanzan una amplia meseta, relativamente plana, que perdura hasta aproximadamente 24 h después de la administración. Se presenta en comprimidos de liberación prolongada de 8, 16 y 32 mg, que se administran 1/día, lo que puede facilitar el cumplimiento de la prescripción. La dosis inicial en pacientes que no están en tratamiento con opioides es de 8 mg/24 h por vía oral. En pacientes que ya toman analgésicos opioides, la dosis inicial se debe basar en la dosis diaria del opioide anterior, usando los factores equianalgésicos estándares. Puede ser necesario un aumento gradual de la dosis si la intensidad del dolor aumenta o la analgesia es inadecuada. Para permitir que los efectos producidos por el cambio de dosis se estabilicen, no se debe aumentar la dosis en intervalos inferiores a dos días. Recientemente, también han salido al mercado formulaciones de administración cada 12 h.

Los estudios que comparan hidromorfona con morfina y oxicodona muestran efectos analgésicos similares, aunque hidromorfona es más emética que la morfina y tiene menor capacidad sedativa que oxicodona.

Tapentadol

Es un analgésico de acción central potente con propiedades agonistas sobre los receptores μ y sobre la recaptación de la noradrenalina. Presenta una menor incidencia de efectos adversos debido al ahorro del efecto μ -opioide y una menor tasa de interrupción del tratamiento. De hecho, el efecto analgésico es sinérgico, es decir, mayor al esperado de la adición de la analgesia producida por la inhibición de la recaptación de noradrenalina y la analgesia provocada por los efectos agonistas directos sobre los receptores μ -opioides demostrados en modelos preclínicos. Se ha observado, además, que el componente μ -opioide actúa predominantemente en los efectos antinociceptivos de tapentadol, mientras que la inhibición de la recaptación de noradrenalina predomina en el dolor neuropático.

Ejerce su efecto directamente, sin metabolitos farmacológicamente activos. El bajo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (20%) y su metabolismo por glucuronización facilitan el manejo de este fármaco, especialmente en pacientes de edad avanzada, por el bajo riesgo de interacciones medicamentosas.

Está indicado en el tratamiento del dolor crónico agudo. La eficacia y tolerabilidad de tapentadol de liberación retardada se ha estudiado en lumbalgias crónicas, artrosis rodilla/cadera y pacientes con dolor por polineuropatía diabética. Actualmente también se están realizando estudios para su uso en el dolor oncológico, que se encuentran en fase III.

En España solo están comercializados los comprimidos de liberación prolongada (25, 50, 100, 150, 200 y 250 mg). Se administran vía oral, 2/día.

Metadona

Tiene una potencia similar a la morfina pero con una biodisponibilidad por vía oral mucho más alta (90%). Vida media muy larga (15-24 h) que condiciona su acumulación y permite intervalos de dosis de 12 h (5-24 h). También tiene utilidad en el dolor neuropático por su efecto sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que también le proporciona ventajas como fármaco analgésico para realizar la rotación opioide.

Debe vigilarse en los tratamientos crónicos en los cuales se produce acumulación debido a su metabolito activo (posee una larga vida media) y existe el riesgo de sobredosificación. Ello hace que no exista un paralelismo entre la actividad analgésica y la depresión respiratoria, por lo que esta puede persistir a pesar de haber cedido el efecto analgésico.

Dosis inicial de 2,5-10 mg/6-8 h. En tratamientos crónicos, la dosis debe ser de 5-20 mg/8-12 h (efecto acumulativo).

Opioides vía transdérmica^{8,10,11-13,16,17}

Si la vía oral está interrumpida o hay efectos secundarios no controlables a la morfina, se puede utilizar la vía transdérmica con buprenorfina o fentanilo. Es un sistema simple y no invasivo que permite la administración de un opioide potente de forma continua.

Sin embargo, hay que tener presente dos características de esta vía:

- Los procesos febriles aumentan la liberación del fármaco, que será absorbido más rápidamente (no durará 72 h) y puede alcanzar concentraciones tóxicas.

- En los estados de hipovolemia, la vascularización periférica se encuentra disminuida, lo que puede provocar una absorción aberrante del fármaco.

«Fentanilo es un fármaco opioide muy liposoluble con muy alta potencia analgésica»

«Buprenorfina tiene la característica de ser agonista parcial μ y antagonista κ -opioide»

OPIOIDES VÍA INTRAMUCOSA ORAL O TRANSNASAL^{8,10,11-13,16,17}

El dolor irruptivo oncológico puede definirse como una exacerbación transitoria de dolor intenso en un paciente con dolor crónico relativamente estable y controlado. Un aspecto importante es que la mayoría de los episodios (87%) tiene una duración menor a una hora y su aparición no es previsible. El dolor irruptivo secundario a una metástasis ósea suele aparecer tras la movilización de la zona afecta o tras presentar movimientos fisiológicos^{16,17}.

Vía transmucosa oral

- Citrato de fentanilo transmucosa oral (Actiq[®]) fue el primer fármaco diseñado para tratar específicamente el dolor irruptivo.
 - Un 25% del fentanilo disuelto se absorbe a través de la mucosa oral y es responsable del efecto terapéutico rápido. El resto del fentanilo es deglutido y es responsable de efecto analgésico más tardío. La biodisponibilidad aproximada es del 50% y el resto se elimina por la orina.
 - El efecto analgésico se inicia a los 5-10 min, alcanza su máximo en 20-30 min y persiste durante 1-2 h.
- En España también se comercializa citrato de fentanilo bucal (Effentora[®]), que se diseñó con la finalidad de mejorar la absorción; presenta una biodisponibilidad del 65%. Incorpora un efecto efervescente (tecnología OralVescent[®]) que produce cambios en el pH y optimiza la absorción de los comprimidos. Tiene presentaciones entre 100-800 μg ¹⁷.

La potencia relativa de fentanilo transmucosa con respecto a la morfina endovenosa es de 10:1¹⁶.

- Citrato de fentanilo transmucosa oral película bucal (Breakyl[®]) se presenta en posologías de entre 200 y 1.200 μg .
 - El 51% del fentanilo se absorbe desde la mucosa oral y el 49% restante es deglutido con la saliva.
 - Biodisponibilidad del 71%.
 - Presentaciones entre 200 y 1.200 μg .

Vía sublingual

Las principales ventajas de la administración sublingual son su rápido inicio de acción y el hecho de evitar su paso por el intestino y el metabolismo hepático.

- Citrato de fentanilo sublingual (Abstral[®]) se absorbe inmediatamente y el efecto analgésico aparece a los 5 min en el 70% de los pacientes y se consigue el efecto máximo a los 30-60 min, independientemente de la dosis administrada. También está disponible en dosis de 100-800 μg .

La dosis equivalente de fentanilo sublingual es la mitad que la de fentanilo transmucosa (5:1 respecto a la morfina).

Vía intranasal

Con esta vía se evitan algunos inconvenientes de la administración oral: náuseas, vómitos, sequedad bucal, ulceraciones mucosa, mucositis.

- *Spray* intranasal de fentanilo: es un aerosol de partículas de fentanilo de tamaño homogéneo en solución acuosa de pectina y con baja viscosidad de 100-800 μg por pulverización. Al entrar en contacto con la mucosa nasal, la formulación se gelifica y regula la absorción del fármaco, lo que limita el goteo nasal y la deglución.

Los pacientes deben comenzar siempre con una dosis de 100 μg y, si tras 30 min el alivio del dolor no es suficiente, en el siguiente episodio de dolor se puede ajustar a una «dosis eficaz», utilizando la dosis inmediatamente superior.

A los 15-21 min de la administración se obtiene la concentración máxima plasmática, y la biodisponibilidad es del 70-90%. Comparado con CFTO tiene una concentración máxima plasmática y una biodisponibilidad mayor, y el tiempo necesario para alcanzar dicha concentración es menor.

Existen dos formas comercializadas en España, según si llevan o no solución acuosa de pectina, Pecfent[®] e Instanyl[®], respectivamente.

Coadyuvantes en el tratamiento del dolor neuropático¹⁸⁻²¹

ANTIDEPRESIVOS

Antidepresivos tricíclicos

En general, los antidepresivos tricíclicos (ADT) (NNT: 1.8-2.3) tienen una buena absorción por vía oral,

siguen un metabolismo hepático y se eliminan por vía urinaria y fecal. La semivida de eliminación es de 1-4 días y suelen producir metabolitos activos. Alcanzan concentraciones plasmáticas máximas 2-8 h después de su administración oral.

Amitriptilina es el de primera elección. Su efecto analgésico puede objetivarse a los pocos días de su administración, mientras que su efecto antidepresivo puede tardar dos semanas. Puede aliviar el componente urente y disestésico, el dolor lancinante y las crisis paroxísticas del dolor neuropático. Tiene efecto antimuscarínico y anticolinérgico potente, por lo que no está indicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Es sedante y bloquea los receptores α_1 -adrenérgicos. Interacciona con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y puede producir crisis convulsivas. Está disponible en comprimidos de 10, 25, 50 y 75 mg y en ampollas de 10 mg/ml intramuscular. En el tratamiento del dolor se suele iniciar con dosis crecientes de 10-25 mg/día (rango terapéutico de 25-75 mg/día).

Se emplea imipramina cuando no se tolera amitriptilina, pues produce menos sedación e hipotensión ortostática. Se utilizan las mismas dosis.

Otros ADT son nortriptilina, doxepina, desipramina, trimipramina, amoxapina, clomipramina.

Los principales efectos secundarios de los ADT son: pérdida de acomodación ocular (sobre todo en pacientes con glaucoma), hipotensión postural, retención de orina, estreñimiento, aumento de peso, sedación, agitación, insomnio, disfunción sexual, alucinaciones y convulsiones tónico-clónicas.

Las principales contraindicaciones de los ADT son: trastornos del ritmo cardíaco, como bloqueo aurículo-ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio antiguo, epilepsia, glaucoma de ángulo estrecho no controlado, hipotensión ortostática grave y adenoma de próstata.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no están indicados en el dolor neuropático, salvo que el paciente presente un cuadro depresivo importante.

Nuevos antidepresivos: duloxetina y venlafaxina

Duloxetina actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina y noradrenalina. En 2005 se

aprobó su uso en el dolor neuropático. El tratamiento puede iniciarse con 30 mg/día. Sus efectos adversos más frecuentes son: náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, disminución del apetito, mareos, fatiga y somnolencia. Está contraindicado su uso concomitante con IMAO y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Debe tenerse precaución en pacientes hipertensos (puede incrementarla) o con insuficiencia renal (debe reducirse la dosis). No utilizar en caso de fallo renal o hepático. Se tolera mejor que amitriptilina, ya que no posee efectos anticolinérgicos.

Venlafaxina en dosis bajas puede tener un efecto similar a los ISRS, y a altas dosis inhibe sobre todo la recaptación de noradrenalina. Sus efectos colaterales colinérgicos y adrenérgicos son mínimos. Su efecto secundario más frecuente son las náuseas y produce hipertensión arterial (HTA), efecto dependiente de dosis. Está contraindicado su uso concomitante con IMAO (síndrome serotoninérgico). La dosis inicial es de 37,5 mg/12 h, que se aumenta 37,5 mg cada tres días hasta 75-225 mg/día. Se ha de reducir la dosis un 25% en pacientes con insuficiencia renal y hasta un 50% o más en caso de pacientes dializados o con insuficiencia hepática o cirrosis.

«No existe una guía exacta para la administración de fármacos antidepresivos en el dolor neuropático. Los ADT suelen ser la primera línea de tratamiento. El fármaco más utilizado es amitriptilina, pero posiblemente pueda sustituirse por duloxetina»

ANTICONVULSIVANTES

Carbamazepina

Es el antiepiléptico de elección en la neuralgia del trigémino. También es de utilidad en enfermedades con predominio de dolor neuropático facial. La dosis inicial es de 200 mg/día, que se incrementa 200 mg cada 1-3 días, con un rango terapéutico de 600-1.200 mg/día en 3-4 tomas. Los efectos adversos más frecuentes son sedación, náuseas y vértigos. Pueden aparecer alteraciones hematológicas (anemia aplásica, pancitopenia y trombocitopenia), alteraciones lipídicas y de las hormonas sexuales, hiponatremia, pérdida de peso, ictericia, oliguria, HTA e insuficiencia cardíaca. Debe realizarse un estudio de función hepática y hemograma antes de iniciar el tratamiento y continuar con controles posteriores.

Oxcarbazepina

Análogo de carbamazepina con mejor perfil de efectos secundarios. La dosis inicial es de 150-300 mg por la noche, y posteriormente se incrementa 150-300 mg cada 3-5 días. La dosis recomendada es de 600-1.200 mg/día, en dos tomas. Los efectos adversos más frecuentes son: vértigos, somnolencia, ataxia, nistagmus, diplopía, alteraciones visuales, vómitos y astenia. No requiere monitorización sérica.

Gabapentina (NNT: 3.2)

La dosis inicial es de 300 mg/8 h, que se incrementa 300 mg/día manteniendo las tres tomas diarias. Rango terapéutico de 900-3.600 mg/día. Se elimina por vía renal. Excelente tolerancia. Los efectos adversos más comunes son somnolencia, vértigos, ataxia y astenia. Otros que también se pueden observar son edema periférico, aumento de peso y molestias gastrointestinales.

Pregabalina (NNT: 3.2)

Perfil farmacológico muy similar al de gabapentina. Su biodisponibilidad oral es del 90% y se elimina en su mayoría por el riñón (98%), por lo que se debe reducir la dosis en caso de insuficiencia renal. Se inicia el tratamiento con 25-75 mg/día, con un rango terapéutico de 75-600 mg/día, en dos tomas.

Topiramato

El tratamiento se inicia con 25-50 mg/día y se ajusta la dosis con incrementos de 25-50 mg semanales. Su rango terapéutico es de 50-400 mg/día, en dos tomas. Se ha asociado a alteraciones cognitivas (10%), relacionándose con la dosis y con la velocidad de ajuste de la misma. Otros efectos secundarios son vértigos, somnolencia, astenia y pérdida de peso (Tabla 2).

Técnicas de neuromodulación²²⁻²⁷

La neuromodulación es el proceso por el cual la actividad neuronal creada por el dolor puede ser alterada o «modulada» a través de las vías de transmisión del mismo. El asta posterior medular es el lugar de mayor modulación. El resultado será una disminución en la actividad en la transmisión del dolor.

El término *neuromodulación* para el tratamiento del dolor se aplica a las técnicas que, de una forma más o menos invasiva y no destructiva (reversible), se usan con la finalidad descrita. Sin embargo, existen fármacos

Tabla 2. Guía a seguir en el tratamiento farmacológico del dolor óseo¹

Seleccionar el fármaco analgésico más adecuado.
Prescribir la dosis apropiada de fármaco.
Administrar el fármaco por la vía más idónea.
Intervalo de dosis adecuado.
Prevenir y tratar el dolor irruptivo.
Titular el fármaco analgésico agresivamente.
Prevenir, anticiparse y tratar los efectos secundarios de los fármacos.
Utilizar fármacos adyuvantes y coanalgésicos correctamente.

que también modulan la estimulación nociceptiva a nivel del asta posterior.

Estimulación eléctrica transcutánea^{22,23}

La estimulación eléctrica transcutánea es una técnica analgésica basada en la aplicación local de impulsos eléctricos originados en un generador y transmitidos a la superficie de la piel mediante unos electrodos provistos de un gel que facilita la conducción eléctrica.

Para conseguir el efecto analgésico se deberá conseguir una parestesia intensa, aunque no dolorosa, que no produzca contracturas musculares en el territorio proximal del nervio periférico que transmite el dolor o en la zona dolorosa.

La analgesia inducida por la TENS suele iniciarse a los 20 min, aunque puede inducirse rápidamente o al cabo de unas horas. Puede tener un efecto acumulativo. El generador tiene diferentes mandos para variar tanto cuantitativa como cualitativamente la corriente eléctrica generada.

La intensidad varía de 0 a 100 miliamperios (mA) y puede ser modificada por el paciente. Cuando han pasado unos minutos de tratamiento, el paciente se acostumbra, por lo que deberá aumentar la intensidad hasta conseguir de nuevo un mismo nivel de parestesia hasta el final de la sesión.

La frecuencia, cantidad de impulsos eléctricos por segundo, se mide en hertzios (Hz) y varía de 0 a 150 Hz. Permite dos tipos de estimulación: a baja frecuencia (1-10 Hz) y alta frecuencia. La mayoría de los pacientes prefiere frecuencias entre 40 y 100 Hz. La amplitud de onda puede variar de 50 a 500 μ s: a mayor amplitud, mayor capacidad de penetración. Si se combina frecuencia y amplitud de onda, se logra una amplia gama de parestesias que deben ser

percibidas como agradables y que serán más o menos perceptibles según la intensidad de la corriente.

Debido a la inocuidad de la TENS, este tratamiento tiene un amplio abanico de indicaciones, incluyendo el dolor agudo y el dolor crónico bien localizado, tanto de origen somático como neuropático. Incluso en dolores de gran intensidad puede utilizarse como tratamiento coadyuvante para disminuir el consumo de fármacos analgésicos.

La estimulación prolongada e intensa durante horas puede provocar irritación de la piel, que cede en poco tiempo y únicamente requiere el cambio de localización de los electrodos.

En cuanto a las contraindicaciones, no debe utilizarse en niños y en pacientes con trastornos mentales que no puedan colaborar. Los pacientes portadores de marcapasos corren el peligro de que la TENS interfiera en él, aunque puede emplearse en casos excepcionales y siempre en zonas distantes a la ubicación del marcapasos. Tampoco está indicada durante el primer trimestre de embarazo por la posibilidad de inducir contracciones. Y por último, no debe utilizarse en zonas de piel irritada.

La pauta de tratamiento con la TENS en el domicilio del paciente será de 45 min 3/día si es posible. No es recomendable que el paciente siga el tratamiento continuamente por el riesgo de irritación cutánea.

Administración de fármacos vía espinal²³⁻²⁷

Consiste en la administración de fármacos (básicamente morfina, bupivacaína, clonidina, baclofeno y ziconotide) (aprobados por la *Food and Drug Administration* [FDA]), próximos a sus receptores a nivel del sistema nervioso central, con la finalidad de modular la información nociceptiva a este nivel y proporcionar una analgesia más selectiva a menor dosis y con menos efectos secundarios.

La experiencia clínica acumulada en los últimos 20 años sobre la administración continua de morfina por vía espinal ha hecho de esta técnica una alternativa válida de tratamiento tanto en el dolor crónico benigno como en el maligno. Los criterios de selección para la administración prolongada de opioides espinales en el dolor crónico maligno son:

- Expectativa de vida > 2-3 meses.
- Insuficiente alivio del dolor con opioides a través de otra vía de administración.
- Efectos secundarios importantes y no tolerados por el paciente con opioides administrados por otras vías.

- No contraindicaciones a la técnica espinal.
- Buena efectividad analgésica sin efectos secundarios tras la dosis test intratecal.
- Consentimiento informado y detallado de la técnica al paciente.

Cuando se menciona la vía espinal, se hace referencia tanto al abordaje epidural propiamente dicho como al intratecal o subaracnoideo. Las ventajas de esta vía son:

- El fármaco actúa directamente a nivel de la médula espinal (punto diana), muy próximo al lugar de administración.
- Se requiere una dosis menor de fármaco para producir igual o mayor efecto analgésico, con lo que se disminuyen los efectos secundarios más frecuentes de los opioides sistémicos, como son la somnolencia y el estreñimiento.
- La tolerancia y la dependencia tienen una menor incidencia, ya que la dosis administrada es menor.

VÍA EPIDURAL

Consiste en la administración continua de fármacos por vía epidural (entre el ligamento amarillo y la duramadre). Se recomienda usar esta vía no más de 1-2 meses.

Ventajas: se reduce el riesgo potencial de depresión respiratoria, de cefalea pospunción dural y de lesión nerviosa.

Desventajas: necesidad de utilizar dosis más elevadas que en la vía intratecal, lo que comportará un mayor efecto sistémico del fármaco y una mayor tolerancia, la aparición con mayor frecuencia de fibrosis alrededor del catéter y el requerimiento de un mayor volumen del reservorio al ser las dosis mayores.

VÍA INTRATECAL O SUBARACNOIDEA

Consiste en la administración de fármacos por vía intratecal, colocando el catéter dentro de este espacio en contacto directo con el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Ventajas: se requiere menos dosis para conseguir un mismo o mayor efecto analgésico, lo que implica menor tolerancia y menos efectos secundarios sistémicos. Menor incidencia de fibrosis alrededor del catéter.

Desventajas: aumento del riesgo potencial de lesión neurológica, mayor riesgo de cefalea pospunción dural,

mayor riesgo de meningitis y mayor difusión supraespinal de fármacos.

SISTEMAS PARA LA ADMINISTRACIÓN CONTINUA DE FÁRMACOS POR VÍA ESPINAL

Existen tres tipos diferentes de sistemas en función de la vía de administración y del tiempo necesario de administración continua del fármaco.

- Sistemas exteriorizados:
 - Catéteres percutáneos: fue la primera técnica utilizada, pero, debido al potencial riesgo de infecciones y al elevado número de migraciones accidentales de los catéteres, sus indicaciones están muy limitadas. No se recomienda en la vía intratecal.
 - Catéter tunelizado subcutáneamente: semejante al anterior, pero con una tunelización subcutánea a medio trayecto desde el punto de punción. Tampoco se recomienda para la vía intratecal.
- Sistemas parcialmente exteriorizados: el catéter se une a un reservorio subcutáneo o sistema Porth para así evitar que esté en contacto con el exterior. Estos sistemas deben cumplir los siguientes requisitos:
 - Ser fácilmente identificables a través de la piel.
 - Membrana autosellable resistente a múltiples punciones.
 - Sencillos de manejar por el personal sanitario.
 - Fácilmente implantables.
 - Incluir un filtro bacteriano.

La administración del fármaco puede hacerse en forma de *bolus*, puncionando la membrana del sistema Porth, o bien conectándolo a una bomba de infusión externa (PCA), cerrando así el sistema.

Tras comparar los tres sistemas descritos, la incidencia de infecciones es mucho menor si se utiliza el sistema Porth. Por ello se recomienda utilizar este sistema cuando el catéter espinal deba utilizarse durante un periodo superior a un mes.

- Sistemas totalmente implantados: en estos sistemas, el catéter y el sistema de administración están completamente implantados, lo que proporciona al paciente un mayor confort, mayor libertad de movimientos y menor riesgo de infecciones.

Desventajas: mayor coste si se valora a corto plazo y mayor dificultad quirúrgica.

Formas de administración: *bolus*, infusión simple continua, infusión + *bolus*, programación compleja (diferentes infusiones a lo largo del día con *bolus* a diferentes horarios).

El coste del sistema totalmente implantado intratecal es inicialmente mayor debido al coste del sistema y de todo el equipo; en cambio, el coste de un sistema continuo epidural es mucho menor. Diferentes estudios han valorado ambos sistemas en cuanto al gasto inicial y al gasto inherente a las complicaciones y efectos secundarios, objetivando un punto de inflexión en ambos análisis, que es a los tres meses. De este modo, el sistema epidural aumenta mucho sus costes a partir de los tres meses, por lo que su indicación se limita a pacientes con una expectativa de vida inferior a los tres meses²³.

DOSIS

La dosis que se recomienda para iniciar este tipo de tratamiento dependerá de la situación del paciente:

- Si está en tratamiento con opioides orales o transdérmicos previos, se hará la conversión a dosis de morfina espinal.

«Dosis de morfina al día dividida entre 2 o 3 es igual a la dosis de morfina al día por vía endovenosa o subcutánea. A su vez, esta dividida por 10 es igual a la dosis de morfina por vía epidural y dividida por 10 es la dosis de morfina al día por vía subaracnoidea»

La dosis de opioides por esta vía tampoco tiene techo y se puede ir aumentando lentamente en función de la efectividad analgésica y de los efectos secundarios (prurito, náuseas, vómitos, retención urinaria). La depresión respiratoria es casi inexistente en estos pacientes que ya han sido tratados con opioides.

- Si a pesar del tratamiento con opioides espinales el paciente presenta un dolor de intensidad elevada (EVA > 6), conviene añadir anestésicos locales.
- En determinados casos debe valorarse el empleo de clonidina. Esto será relativamente frecuente en el dolor de características neuropáticas (infiltración de nervios o plexos nerviosos).

El riesgo de infección, sobre todo de formas graves (abscesos epidurales, meningitis), es bajo y disminuye en los sistemas totalmente implantables.

Tratamiento intervencionista^{28,29}

Técnicas infiltrativas

En muchas situaciones, además del dolor por afectación propiamente ósea puede existir dolor por afectación de alguna estructura nerviosa adyacente, sin tener que llegar a ser una compresión medular epidural. En estos casos, en los que el paciente se ve afectado por un dolor nociceptivo y también neuropático, es cuando conviene plantearse la utilización de las diferentes técnicas infiltrativas. El paciente puede referir radiculalgia (braquialgia o cialgia), neuralgia de algún nervio periférico (extremidad superior o inferior, facial...), neuralgia intercostal, etc. acompañada de un dolor intenso urente, lancinante, con quemazón, que imposibilita conciliar el sueño... En determinadas ocasiones se administra un anestésico local y/o corticoide; en otras se puede realizar una denervación por alcoholización, y en otros casos convendrá realizar un tratamiento con radiofrecuencia pulsada (paso de corriente eléctrica a través de un tejido mediante pulsos de calor, no superando nunca los 42,5 °C y generando un campo electromagnético).

Ante el extenso abanico de técnicas infiltrativas, a continuación se destacan las más importantes, siguiendo una descripción anatómica. Unas técnicas estarán dirigidas a bloquear los impulsos nociceptivos puramente somáticos y otras bloquearán a la vez impulsos somáticos y simpáticos. Previa a la realización de cualquier técnica infiltrativa se debe valorar interindividualmente y explorar con exhaustividad al paciente con el objetivo de balancear el riesgo-beneficio de la técnica escogida. Se puede ser muy selectivo e ir a bloquear únicamente los impulsos nociceptivos de una localización en concreto.

- A nivel craneal, se pueden realizar infiltraciones de la 2.^a y 3.^a rama del trigémino o de los nervios periféricos faciales (supra- e infraorbitario, mentoniano...) en el caso de que el paciente esté afecto de metástasis óseas maxilares o de la arcada ciliar.
- Bloqueo del nervio supraescapular (p. ej., ante un hombro congelado por dolor incoercible secundario a una metástasis de húmero proximal). En este caso, se realiza una técnica de radiofrecuencia pulsada sobre el nervio citado, así como una infiltración del mismo con anestésico local y corticoide.
- Bloqueo del plexo braquial a nivel interescalénico, supraclavicular o infraclavicular para dolores secundarios a enfermedad humeral distal y proximal. Se administra anestésico local y se

puede realizar la colocación de un catéter para administración continua del mismo.

- Bloqueo del ganglio estrellado (ganglio simpático cervicotorácico) cuando el dolor de la extremidad afectada es de predominio simpático y no somático.
- Bloqueo paravertebral torácico ante dolor de características simpáticas y somáticas secundario a metástasis óseas costales. En este caso, se puede administrar anestésico local y corticoide, aunque también puede colocarse un catéter para tratamiento continuo.
- Bloqueo del nervio ciático o nervio femoral para enfermedad metastásica ósea de extremidad inferior. En esta localización, puede realizarse una técnica de radiofrecuencia pulsada sobre el nervio citado, así como una infiltración del mismo con anestésico local y corticoide.
- Bloqueo de los nervios geniculados de la rodilla en el caso de metástasis ósea periarticular. También puede realizarse, como en el caso anterior, una técnica de radiofrecuencia pulsada sobre los nervios citados, así como una infiltración de los mismos con anestésico local y corticoide.
- Bloqueos del nervio safeno o sural en el caso de metástasis distales de la extremidad inferior. Como en los casos anteriores, puede realizarse una técnica de radiofrecuencia pulsada y anestésico local y/o corticoide en el nervio seleccionado.

Como ya se ha comentado anteriormente, la metástasis vertebral es la más frecuente de las metástasis óseas. Con frecuencia, el paciente, además de tener un dolor sordo intenso de características nociceptivas y de buena respuesta a los opioides menores y/o mayores, puede referir un dolor irradiado bilateral de características neuropáticas, rebelde al tratamiento convencional.

- En el caso de las metástasis vertebrales a nivel toracolumbar, al paciente se le pueden ofrecer dos tipos de infiltraciones:
 - Si el dolor es nociceptivo, se irradia a las extremidades inferiores y va acompañado de clínica neuropática, se optará por la administración de corticoides y anestésicos locales vía epidural. Puede ser en punción única, administrando anestésico local y un corticoide *depot* (o de liberación retardada, como acetato de triamcinolona, metilprednisolona o betametasona), o bien en perfusión continua a través de un catéter epidural.
 - Si el dolor es nociceptivo, pero no va acompañado de clínica radicular, sino que es irradiado a través del ramo medial de la raíz dorsal de

características facetarias, se puede hacer una infiltración de dicho nervio e incluso de la misma articulación facetaria, dos niveles por debajo del nivel vertebral afectado. En un primer momento se hará con anestésico local y corticoide, y si el paciente mejora temporalmente, se realizaría una radiofrecuencia térmica del ramo medial de la raíz dorsal.

- En el caso de las metástasis sacras o lumbares muy bajas, se realiza un abordaje del espacio epidural vía caudal. Esta es una zona altamente inervada y el paciente siempre suele referir dolor intenso nociceptivo y neuropático en la zona afecta, el cual puede también irradiarse a las extremidades inferiores. Una dosis de anestésico local y corticoide, o incluso una dosis de morfina, vía epidural a través del hiato sacro disminuirá mucho la intensidad del dolor.

Técnicas neuroablativas. Cordotomía²⁹

Las técnicas ablativas neuroquirúrgicas incluyen un conjunto de procedimientos para el tratamiento del dolor que consisten en la interrupción de manera permanente de las vías de la nocicepción. La lesión puede realizarse mediante el paso de corriente eléctrica de alta frecuencia con electrodos emplazados en la estructura a lesionar (radiofrecuencia) o medios mecánicos (corte de bisturí).

La cordotomía es la interrupción del haz espinotalámico que discurre en el cordón anterolateral de la médula. Se puede practicar de forma percutánea con radiofrecuencia a nivel cervical alto (entre C1-C2) o a cielo abierto mediante técnica microquirúrgica entre D1-D2. Debe interrumpirse el haz espinotalámico contralateral al dolor, ya que este es un haz cruzado.

Está indicada en el dolor oncológico que no responde a tratamiento convencional o a fármacos, que sea unilateral y preferentemente por debajo del dermatoma C4. Para realizar la cordotomía a cielo abierto el dolor debe estar por debajo del dermatoma D5.

A los pacientes a quienes se les vaya a practicar una cordotomía cervical alta se les debe comprobar previamente la funcionalidad del diafragma del lado ipsilateral al que se le realiza la cordotomía, así como una gasometría de control para valorar la funcionalidad respiratoria previa del paciente.

En manos experimentadas, la cordotomía es eficaz en el alivio del dolor de un 94% de los pacientes. Disminuye su efectividad con el paso del tiempo, pero al año un 60% de los pacientes sigue sin dolor.

Las complicaciones más destacadas son: paresia ipsilateral a la cordotomía, disfunción vesical, disestesias poscordotomía, ataxia y apnea del sueño. La mortalidad oscila alrededor del 0,3% si se realiza percutánea e ipsilateral.

Procedimientos de aumento vertebral³⁰⁻³²

La vertebroplastia y la cifoplastia son técnicas ampliamente utilizadas en el tratamiento de las fracturas vertebrales. Son técnicas percutáneas mínimamente invasivas en las que se inyecta un cemento sintético en el interior del cuerpo vertebral fracturado o afectado para así estabilizar la lesión. La cifoplastia difiere de la vertebroplastia en que se introduce vía percutánea un balón, que posteriormente se infla para crear una cavidad con el objetivo teórico de aumentar la altura vertebral y disminuir la posibilidad de extrusión del cemento³⁰.

Si bien estas técnicas están indicadas en pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas únicas con edema y en fase aguda, su utilidad puede ampliarse a pacientes con metástasis vertebrales únicas en fase aguda que no respondan a tratamiento conservador. La minuciosa selección del paciente es primordial para un buen resultado de la técnica. No debe olvidarse que, a pesar de ser técnicas percutáneas, se realizan en quirófano, bajo anestesia general y con el paciente en decúbito prono, con todos los riesgos que ello conlleva en un paciente oncológico con posible mal estado general, posibles comorbilidades y un riesgo potencial de complicaciones.

Si bien el éxito de la vertebroplastia para controlar el dolor en las fracturas vertebrales tumorales y en las fracturas vertebrales osteoporóticas ha sido ampliamente reseñado en la bibliografía, actualmente la medicina necesita de la evidencia científica para generalizar una actitud médica, y la mayoría de los artículos publicados no se basa en diseños aleatorizados³¹.

Como se ha visto, el tratamiento del dolor en las metástasis vertebrales se basa en el reposo, uso de una ortesis, analgésicos, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, un 20-30% de los pacientes no responde a la radioterapia (el estándar de referencia del tratamiento de esta enfermedad). Además, su máximo efecto analgésico ocurre al mes de haber iniciado el tratamiento, y el refuerzo de la estructura ósea, a los 2-4 meses. Considerando que la esperanza de vida de estos pacientes es limitada, el objetivo analgésico será el alivio sintomático lo antes posible³¹.

Dos ensayos clínicos a doble ciego y aleatorizados publicados en el año 2009 por un grupo australiano

y otro americano concluyeron que el beneficio de la vertebroplastia no era mayor que el del procedimiento con placebo que solo inyectaba anestésico local en el foco de la fractura.

Al margen de la polémica de estas publicaciones y basándose en estudios publicados con nivel de evidencia I y II, Ruiz Santiago, et al.³¹ concluyen lo siguiente en cuanto a las fracturas vertebrales osteoporóticas:

- Existe una buena evidencia de la superioridad de la vertebroplastia en el control del dolor en el primer mes de tratamiento.
- A los tres meses existe una evidencia media sobre los mejores resultados de la vertebroplastia en el control del dolor y la función física.
- Al cabo de 1-2 años existe una evidencia media de que la vertebroplastia y el tratamiento médico ofrecen resultados similares en cuanto al control del dolor y la función física.
- Consideran que la cifoplastia es un tratamiento alternativo en pacientes seleccionados con un máximo de dos fracturas, cuando se busca una recuperación de la altura vertebral o se considera muy alto el riesgo de fuga.

Un grupo de autores italianos³² refiere que el aumento vertebral se asocia a un elevado riesgo de complicaciones asociado a la extravasación de polimetilmetacrilato (PMMA) en pacientes con fracturas secundarias a metástasis vertebrales, debido a la pérdida de la integridad de la cortical vertebral en estos pacientes, en relación a los pacientes con fracturas osteoporóticas. Entre estas complicaciones deben destacarse las neuralgias intercostales, las radiculopatías, las mielopatías e incluso las infecciones espinales. Considerando el elevado riesgo de extravasación del cemento en estos pacientes oncológicos, realizaron un estudio prospectivo en 40 pacientes (9 afectos de mieloma y 31 afectos de metástasis vertebral), a los que colocaron un implante de polietileno tereftalato (PEEK), con forma de alambre o bobina (implante KIVA). Ningún paciente de los 40 desarrolló complicaciones secundarias a la extravasación de PEEK, dejando de lado una reintervención por progresión de la enfermedad o la aparición de nuevas metástasis. Así pues, los autores concluyen que el sistema KIVA de aumento vertebral puede representar una nueva, efectiva y alternativa opción mínimamente invasiva en pacientes afectos de metástasis vertebrales osteolíticas y que no han respondido a tratamientos conservadores.

El tratamiento hormonal, la radioterapia y los radioisótopos se tratan en otro capítulo de la revista^{33,34}.

EXPECTATIVAS DE FUTURO²

El manejo de una metástasis ósea es, por definición, paliativo e, independientemente del tratamiento de la neoplasia primaria, consiste en proporcionar analgesia efectiva y prevenir el riesgo de fracturas patológicas.

Los pacientes con metástasis vertebrales precisan una evaluación temprana y un seguimiento exhaustivo para prevenir, o al menos minimizar, el posible compromiso neurológico.

La estrategia analgésica consiste en asociar a la analgesia convencional (siguiendo la escalada terapéutica de la OMS) el uso de otras terapias analgésicas, como bifosfonatos, radioterapia y hormonoterapia.

Al igual que en otros muchos aspectos del cáncer, el área de investigación en metástasis ha conocido importantes avances recientes, especialmente en los relacionados con la biología celular y molecular implicados en su desarrollo. Este progreso, acompañado por la utilización de un análisis masivo y sistemático de la expresión génica, ha permitido a nivel experimental sentar las bases para la identificación de nuevos marcadores predictivos de metástasis en el tumor primario, con relevancia diagnóstica y pronóstica, abriendo así un enorme abanico terapéutico para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas racionales, selectivas y eficientes⁶ (Tabla 1).

Inhibidores del sistema RANK-RANKL

Como ya se ha descrito en el apartado de fisiopatología, el sistema RANK-RANKL juega un importante papel en la maduración y el funcionamiento de los osteoclastos y en el desarrollo y progresión de las metástasis óseas.

Parte del dolor de las lesiones metastásicas óseas es secundario a los efectos de la actividad osteoclástica. Cualquier tratamiento que perjudique la interacción OPGL-RANKL impedirá la actividad osteoclástica y la resorción ósea.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IGG2 que neutraliza específicamente la unión RANKL e inhibe la resorción ósea.

Inhibidores de la catepsina K

La catepsina es una proteasa liposomal globular que pertenece a la familia de las proteasas papaína-like cisteínas. Participa activamente en el proceso de renovación ósea y juega un papel muy relevante en el proceso de degradación de la matriz ósea.

Odanacatib, balicatib y relacatib son inhibidores de la catepsina K que se están utilizando actualmente con éxito en ensayos clínicos para el tratamiento preventivo y analgésico de la osteoporosis, osteoartritis y metástasis óseas, si bien aún no existen estudios con evidencia sustancial que los apoye.

Inhibidores del SRC

El SRC es un no-receptor de la tirosina cinasa. Está implicado en numerosas funciones celulares.

Dasatinib, saracatinib y bosutinib son inhibidores del SRC que están siendo investigados en pacientes con cáncer de próstata o mama.

Inhibidores del BAFF

BAFF es un factor activador de las células B, cuya función es ser un factor de crecimiento de los osteoclastos derivados del mieloma múltiple; su inhibición reduce el crecimiento celular y las lesiones líticas en modelos animales.

Actualmente están en investigación en ensayos clínicos con un anticuerpo que neutraliza el BAFF (LY2127399) en combinación con velcade.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral β

En modelos preclínicos se han utilizado receptores negativizantes o inhibidores del TGF- β , que han demostrado su habilidad para impedir el crecimiento de las metástasis óseas del cáncer de mama.

Antagonistas CXCR4

El eje CXCL12/CXCR4 participa muy activamente en el desarrollo de las metástasis óseas. Si se bloquean los CXCR4 con el uso de anticuerpos neutralizantes o antagonistas peptídicos sintéticos, se reduce el desarrollo experimental de metástasis óseas secundarias al cáncer de próstata, mama o pulmón.

Plerixafor (AMD 3100), una molécula antagonista del CXCR4, está actualmente en investigación en ensayos clínicos.

Por otro lado, la activación del CXCR4 puede producir hiperalgesia táctil inducida por mórficos. Por lo cual, una combinación de antagonistas del CXCR4 y un opioide representaría un potencial beneficio para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas en un futuro próximo.

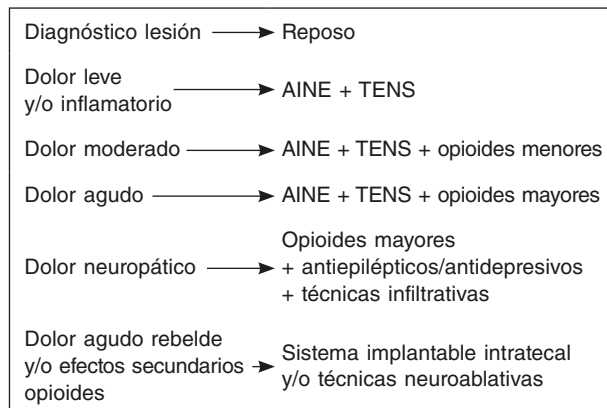


Figura 2. Organigrama de actuación analgésica ante una metástasis ósea dolorosa.

Receptor potencial vanalinoide 1 y receptor del canal iónico sensible al ácido

Varios estudios han demostrado que ciertos subgrupos de neuronas sensitivas expresan diferentes canales iónicos. El receptor potencial vanalinoide 1 (TRPV1) y el receptor del canal iónico 3 sensible al ácido (ASIC3) se sensibilizan y se excitan por una disminución del pH entre 4-5, es decir, en un medio ácido, el cual es generado por los osteoclastos.

Así pues, un antagonista del TRPV1, como la 5-iodoresiniferatoxina, puede reducir significativamente el dolor de las metástasis óseas en ratones, sin producir efectos secundarios objetivables. Y la combinación de morfina con un antagonista TRPV1 (SB366791) ha mostrado una gran potencia analgésica en el dolor de las metástasis óseas.

Receptores purinérgicos

AF-353 es un antagonista selectivo de los receptores P2X3 y P2X2/3. Administrados en ratas, los receptores purinérgicos han conseguido bloquear los nociceptores periféricos y centrales responsables del dolor secundario a las metástasis óseas: disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal del asta posterior medular cuando se administran directamente en la médula espinal de los animales con neoplasia ósea.

CONCLUSIONES

El tratamiento inicial de las metástasis óseas es el reposo y el inicio de la escalera analgésica, según sea la intensidad del dolor (Fig. 2). La morfina es el opiáceo de elección, si bien en ocasiones también

pueden considerarse otros agonistas β y κ , y también opioides de inicio rápido y de corta duración para el dolor incidental.

La estimulación eléctrica transcutánea puede ser un tratamiento complementario desde el primer momento en que el paciente presenta dolores. Si existe compromiso neurológico, se debe iniciar terapia con antidepressivos y anticonvulsivantes.

Ante un dolor intenso que no responde a los tratamientos citados, convendrá plantearse una terapia intervencionista, ya sea a nivel infiltrativo o a nivel intratecal (neuromodulación). En casos extremos refractarios a todo, se pueden plantear las técnicas neuroquirúrgicas, como la cordotomía o los procedimientos de aumento vertebral. En ambos casos se debe seleccionar exhaustivamente al paciente para minimizar posibles riesgos y/o efectos secundarios derivados de la técnica.

Dado que la fisiopatología de la metástasis ósea es muy compleja, existen muchas líneas de investigación en la búsqueda de nuevas directrices y moléculas que puedan aliviar el dolor y disminuir la incidencia y tamaño de las metástasis óseas^{2,29,35}.

BIBLIOGRAFÍA

- Barutell C. Dolor en el cáncer. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A, editores. Tratamiento del dolor teoría y práctica. 3.ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 137-65.
- Smith HS. Painful osseous metastases. *Pain Physician*. 2011;14:373-403.
- Portenoy RK, Conn M. Cancer pain syndromes. En: Bruera ED, Portenoy RK, editores. Cancer Pain. Assessment and Management. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 89-108.
- Santini D, Procopio G, Porta C, et al. Natural history of malignant bone disease in renal cancer: final results of an Italian bone metastasis survey. *Plos One*. 2013;8(12):1-7.
- Kawata H, Oda I, Suzuki H, et al. Bone-metastasis from early gastric cancer following non-curative endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterology*. 2013;19(30):5016-20.
- Vicent S, Luis-Ravelo D, Antón I, et al. Las metástasis óseas en el cáncer. *Anales Sis San Navarra*. 2006;29(2):177-87.
- Garzón-Alvarado DA, Ramírez-Martínez AM, Silva O. Description of cancer metastasis in bone tissue through a mathematical model. *Rev Cub Invest Biomed*. 2010;29(1):17-50.
- Pérez J, Martínez R, Aliaga L. Dolor en el paciente con cáncer. En: Català E, editor. Manual del tratamiento del dolor. 2.ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2008. p. 438-58.
- World Health Organization. Cancer Pain Relief. Ginebra: World Health Organization; 1986.
- Caraceni A. The EAPC project to revise the European Association for Palliative Care (EAPC) guidelines on the use of opioids for cancer pain. *Palliat Med*. 2011;25(5):389-90.
- Pigni A, Brunelli C, Gibbins J, et al. Content development for European Guidelines on the use of opioids for cancer pain: a systematic review and Expert Consensus Study. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(10):833-43.
- Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento del dolor oncológico: Recomendaciones de la EAPC. *Medicina Paliativa*. 2002;9:22-9.
- Caraceni A, Hanks G, Kassa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):58-68.
- King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med*. 2011;25(5):454-70.
- Azzaro A, Català E, Ferrándiz M. Patient affected by severe cancer pain and treated with combined strong opioids. *Advanced in Pain Management*. 2008;2(2):76-8.
- Lichter JL, Sevarino FB, Girish PJ, et al. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg*. 1999;89(3):732-8.
- Moya J, Murillo M, Rodríguez D, Escobar Y. Fentanilo en el dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20(3):137-41.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS Guidelines on the Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
- Dworkin R, O'Connor A, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):S3-S14.
- The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in adult in non-specialist settings. *Nice Clinical Guidelines* 96. 2010:1-25.
- Bennet M. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med*. 2011;25(5):553-9.
- Català E, Molet J, Rodríguez R. Técnicas de neuromodulación. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A, editores. Tratamiento del dolor teoría y práctica. 3.ª ed. Barcelona: Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 192-5.
- Molet J, Català E. Técnicas de neuromodulación. En: Català E, editor. Manual del tratamiento del dolor. 2.ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2008. p. 165-84.
- Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):4040-9.
- Myers J, Chan V, Jarvis V, Walker-Dilks C. Intraspinal techniques for pain management in cancer pain: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2010;18:137-49.
- Raffaelli W, Sarti D, Demartini L, Sotgiu A, Bonezzi C; Italian Ziconotide Group. Italian registry on long-term intrathecal ziconotide treatment. *Pain Physician*. 2011;14(1):15-24.
- De Leon-Casasola O. Intrathecal therapy for cancer pain management. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010;17(3):164-70.
- Català E, Font A. Técnicas de radiofrecuencia en el dolor crónico. En: Català E, editor. Manual del tratamiento del dolor. 2.ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2008. p. 195-202.
- Molet J, Rodríguez R. Técnicas ablativas neuroquirúrgicas y algias faciales. En: Català E, editor. Manual del tratamiento del dolor. 2.ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2008. p. 185-94.
- Vallejo R. Técnicas de aumento vertebral (vertebroplastia y cifoplastia). En: Aliaga L, De Leon Casasola O, Nebreda CL, Vallejo R. Técnicas intervencionistas para el tratamiento del dolor crónico. Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2011. p. 103-9.
- Ruiz-Santiago F, Pérez-Abela AL, Almagro-Ratía MM. El final de las vertebroplastias. *Radiología*. 2012;54(6):532-8.
- Anselmetti GC, Manca A, Tutton S, et al. Percutaneous vertebral augmentation assisted by PEEK implant in painful osteolytic vertebral metastasis involving the vertebral wall. Experience in 40 patients. *Pain Physician*. 2013;16:397-404.
- Roqué M, Martínez MJ, Alonso P, Català E, García JL, Ferrándiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):DC 003347. Review. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD003347.
- Martínez MJ1, Roqué M, Alonso-Coello P, Català E, García JL, Ferrándiz M. Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003223. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003223.
- Scheider G, Voltz R, Gaertner J. Cancer pain management and bone metastases. An update for the clinician. *Breast Care*. 2012;7:113-20.