

Dolor rápidamente progresivo de difícil manejo en un paciente oncológico

LAURA CIERO SALINAS*, ANNA ALBÓ POQUI Y JOAN ESPAULELLA PANICOT

RESUMEN

Varón de 75 años con adenocarcinoma de pulmón estadio IIIA en curso de inmunoterapia que presenta dolor lumbar que empeora a la digitopresión de L4-L5 irradiado a extremidad inferior izquierda de un mes de evolución, con insomnio y ansiedad. Gammagrafía ósea con aumento de captación en múltiples localizaciones sugestivas de metástasis óseas. Se realiza única sesión de radioterapia y se inicia tratamiento con ácido zoledrónico. Se objetiva mal control del dolor con la escala visual analógica (de 9/10), por lo que se retira parche de fentanilo de 12 µg y sulfato de morfina de 4 mg/4 h y se titula a morfina vía endovenosa 2 mg/4 h y posterior paso a bomba de perfusión continua (BPC) 15 mg/d, con incrementos del 33% hasta 60 mg/d en menos de 48 h. Se añaden antiinflamatorios, dexametasona en *bolus* de 8 mg y pregabalina de 75 mg/8 h. Aparece intoxicación por morfina, por lo que se realiza rotación de opiáceo a oxicodona y se añade fentanilo intranasal, dados los episodios de dolor irruptivo. Presenta síndrome ansioso con insomnio, por lo que se añade midazolam hasta titular 60 mg a la BPC. Se consigue control del dolor, lo que permite en el momento del alta paso del tratamiento a vía oral con hidrocóloro de oxicodona 20 mg/12 h y midazolam vía oral. Los pacientes con dolor de múltiples causas y trastornos emocionales severos son de difícil control y precisan varias intervenciones. Los pacientes con cáncer suelen experimentar periodos de rápida escalada del dolor. Existe evidencia de que los niveles de ansiedad, depresión e insomnio se encuentran más elevados en estos casos. Está descrito en la literatura que el sinergismo terapéutico entre opioide y benzodiacepina permite conseguir un óptimo control de los síntomas dolor y ansiedad, y reducir la dosis de opioide.

Palabras clave: Dolor neuropático. Opiáceos. Benzodiacepinas. Ansiedad.

ABSTRACT

A 75 year-old male affected by lung adenocarcinoma stage IIIA in course of immunotherapy who presents, with a 1-month history, a lumbar pain that gets worse with digital pressure of L4-L5 irradiated to left lower extremity with insomnia and anxiety. High signal hypercaptation in multiple locations in bone scan which suggests bone metastasis. One radiotherapy session was made and zoledronic acid was initiated. Pain worsening, visual analog scale 9/10, fentanyl 12 µg, and morphine sulphate 4 mg/4 h were withdraw and we started degree endovenous via morphine 2 mg/4 h and step ahead to continuous perfusion pump (CPP) 15 mg/d, with increases of 33% gaining 60 mg/d in less than 48 h. Anti-inflammatory, dexamethasone 8 mg and pregabalin 75 mg/8 h were added. He presented morphine intoxication, so we carried out opiation rotation to oxycodone. Breakthrough pain was presented, so we added intranasal fentanyl. Increase midazolam dose until 60 mg was added in CPP to treat anxiety syndrome accompanied by insomnia. We gain pain control allowing discharge to oral treatment (oxycodone hydrochloride 20 mg/12 h and midazolam). Patients that present pain from multiple causes and emotional diseases are difficult to control and multiple interventions are necessary. Cancer patients occasionally experience periods of rapidly escalating pain. In these cases, evidence has shown related higher levels of anxiety, depression and insomnia. Therapeutic synergism between opioids and benzodiazepines has been demonstrated in literature to be effective in controlling pain-anxiety symptoms and getting reduced opioid doses. (DOLOR. 2020;35:88-92)

Key words: Neuropathic pain. Opioids. Benzodiazepines. Anxiety.

Corresponding author: Laura Ciero Salinas, Lbac_38@hotmail.com

Servicio de Geriátria
Hospital Universitari de la Santa Creu
Hospital Universitari de Vic
Concorci Hospitalari de Vic
Vic, Barcelona

Dirección para correspondencia:

*Laura Ciero Salinas
E-mail: Lbac_38@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Historia clínica

Antecedentes

Varón de 75 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica fenotipo no agudizador, neoplasia vesical intervenida en febrero de 2019 (cistectomía + linfadenectomía + colocación de ureteroileostomía tipo Bricker) en remisión y afecto de adenocarcinoma de pulmón pN2M0-estadio IIIA tratado con quimioterapia y radioterapia (RT) y en actual curso de inmunoterapia con atezolizumab.

Autónomo para las actividades básicas de la vida diaria, con un índice de Barthel 90/100, sin deterioro cognitivo filiado. Eutímico. Vive con una de sus hijas.

Enfermedad actual

Refiere dolor mixto lumbar de tipo nociceptivo y neuropático de elevada intensidad, con crisis de dolor en la escala visual analógica (EVA) 9/10, disestesias y parestesias irradiado a extremidad inferior izquierda de un mes de evolución. Por otro lado comenta insomnio y nerviosismo. Niega fiebre, síndrome miccional, náuseas, vómitos u otros síntomas.

Exploración física

Presenta estabilidad hemodinámica, regular estado general con palidez mucocutánea y anorexia, y se encuentra afebril y normohidratado. Consciente y orientado. Auscultación cardiorrespiratoria con hipofonesis generalizada y *roncus* diseminados. Tonos cardíacos rítmicos, sin soplos. No hay signos de trombosis venosa profunda. Abdomen anodino, puño percusión lumbar bilateral negativa. Palpación digital de columna vertebral dolorosa a nivel de L4-L5. Sin alteración sensitivomotora, reflejos osteotendinosos presentes.

Exploraciones complementarias

En la analítica general destaca: lactato deshidrogenasa 618, antígeno carcinoembrionario 214, hemograma, biología hepática y función renal preservada. Función tiroidea y vitamina B12 dentro de la normalidad. Se realiza tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TAC) de control que objetiva imágenes líticas en hemicuerpo y arco vertebral izquierdo de L4 y L5 sugestivas de metástasis óseas.

Se contrastan lesiones líticas con imágenes en gammagrafía ósea que muestran aumento de la captación en T7, T12, L4, L5 y 8º arco costal derecho, sugestivas de presencia de metástasis óseas.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Dolor neuropático (DNP) y nociceptivo a nivel lumbar (radiculopatía, compresión o infiltración tumoral de estructuras nerviosas).

Tratamiento o intervención realizada

El paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) del hospital de atención intermedia para control del dolor y manejo sintomático. En un primer momento, el paciente es derivado a un centro de tercer nivel para realizar una única sesión de RT. Se inicia tratamiento mensual con ácido zoledrónico.

Se trata de un paciente cuya medicación habitual para el control del dolor constaba de pregabalina 75 mg/8 h, dexametasona 4 mg/d, metamizol intercalado con paracetamol cada 8 h, parche de fentanilo de 12 µg y sulfato de morfina 4 mg/4 h.

En el momento en que el paciente ingresa en la UCP, se instaura su pauta de tratamiento habitual vía endovenosa con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dexametasona en *bolus* de 8 mg y pregabalina 75 mg vía oral cada 8 h. Se retira el parche de fentanilo y se suspende el sulfato de morfina, iniciando nueva titulación a cloruro mórfico (CLM) vía endovenosa con posterior necesidad de paso a bomba de perfusión continua (BPC) con 30 mg al día de CLM que a las 48 h, dadas las múltiples dosis extra (con incrementos del 33%), se llega a BPC a 60 mg al día.

Durante el ingreso el paciente presenta dificultad en el control del dolor e intoxicación por morfina, por lo que es necesario rotación de opiáceo (ROP) a oxycodona 60 mg al día en BPC. El dolor sigue sin control, por lo que hay que titular de nuevo hasta llegar a 130 mg de oxycodona y para tratar el momento de las crisis de dolor incidental de corta duración se utiliza fentanilo intranasal a demanda del propio paciente.

Además, el paciente presenta síndrome ansioso acompañado de insomnio que coincide con el dolor, por lo que precisa de benzodiacepinas durante la titulación analgésica. Dado que se trataba de un paciente sin deterioro cognitivo ni historia previa de síndrome confusional, se inicia tratamiento progresivo con midazolam hasta titular a 60 mg, que se añade a la BPC.

El paciente también presenta estreñimiento refractario a laxante habitual, por lo que requiere pauta de laxante osmótico tipo macrogol cada 8 h + naloxegol. Este último indicado en pacientes oncológicos en tratamiento con opiáceos y respuesta inadecuada a laxantes.

El paciente durante los días posteriores presenta estabilidad al control del dolor, por lo que se inicia reducción del 33% de la dosis de BPC de midazolam, así como de oxicodona, con conversión a vía oral previa alta. El paciente tras dos meses de ingreso puede ser dado de alta a su domicilio con oxicodona 20 mg/12 h y 5 mg como tratamiento de rescate. El insomnio se controla con 1 comprimido de midazolam por la noche.

DISCUSIÓN

El dolor es un síntoma muy frecuente en el paciente oncológico, aparece hasta en el 90% de los pacientes con un cáncer avanzado¹⁻³. Cuando hablamos de dolor de etiología multifactorial, como en el caso del DNP y nociceptivo, es de atención especializada destacar que en algunos casos precisa de múltiples intervenciones a la vez. La eficacia de su tratamiento depende de su detección precoz, el conocimiento de los mecanismos responsables y el uso de estrategias terapéuticas alternativas.

El DNP se define como el producido o causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso (central o periférico). Es un síndrome que engloba un conjunto de síntomas y signos que tienen como protagonista al sistema nervioso³.

Los pacientes con DNP se quejan de dolores espontáneos (los que surgen sin una estimulación detectable) y dolores provocados (respuestas anormales a estímulos)⁴. Los dolores espontáneos pueden ser continuos, constantes y permanentes, o pueden ser paroxísticos, episódicos e intermitentes. Este tipo de dolor generalmente se describe como descargas paroxísticas con sensación de ardor o quemazón, o bien como pinchazos o entumecimiento y hormigueo. Supone un gran impacto a nivel de calidad de vida.

El diagnóstico de DNP es clínico y es preferible que se realice de forma precoz, ya que esta es la clave de un tratamiento eficaz.

El DNP y nociceptivo, al cual va dirigido el presente caso, es más refractario al tratamiento farmacológico⁵. En cuanto a este manejo, los fármacos que

Tabla 1. Manejo farmacológico en dolor neuropático nociceptivo. Tipos de fármacos más utilizados

Neuromoduladores	Gabapentina Pregabalina
Opioides	Tramadol Morfina Oxicodona Metadona Fentanilo Buprenorfina
Corticoides	Dexametasona en <i>bolus</i>
Anticonvulsiantes	Carbamazepina Oxcarbazepina Lamotrigina
Antiinflamatorios	Dexketoprofeno Diclofenaco

se utilizan son antidepresivos, neuromoduladores y opioides (Tabla 1). El uso de corticosteroides y AINE en el dolor de tipo oncológico por compresión nerviosa es de gran utilidad y mejora la calidad de vida.

El paciente del caso descrito ha requerido múltiples intervenciones, así como distintos fármacos y estrategias, para llegar al buen control del dolor que presentaba. En un primer momento se instauró tratamiento con RT y seguidamente precisó de ácido zoledrónico indicado para tratar el dolor óseo.

Por otro lado requirió ROP por dolor mal controlado y toxicidad. La ROP suele ser habitual en pacientes oncológicos con dolor refractario a opiáceos habituales, incluso se necesitan varias rotaciones ante una respuesta inicial inadecuada. La sustitución de un opioide por otro se va a basar en la potencia analgésica relativa de cada opiáceo. Para realizar la ROP se emplean las tablas equianalgésicas (Tabla 2); además hay que individualizar cada caso según los fármacos que toma y la respuesta a estos, como las dosis extraempleadas y su tolerancia. El paciente del caso descrito requirió en un primer paso ROP de fentanilo transdérmico a CLM y de CLM a oxicodona, consiguiendo posteriormente buena respuesta⁶.

En la población anciana, por los diferentes cambios fisiológicos que tienen lugar (como el enlentecimiento del tránsito gastrointestinal, el aumento del volumen de distribución, las alteraciones del metabolismo hepático o la disfunción de la función renal, aumentando el efecto de los metabolitos activos), junto a la polifarmacia y la pluripatología, a veces hay menor tolerancia a los opiáceos y necesidad de ROP.

Tabla 2. Equivalencias aproximadas entre opiáceos

Fentanilo parche transdérmico		12,5 µg/h		25 µg/h		37,5 µg/h	50 µg/h		75 µg/h		100 µg/h		
Tramadol oral/ cada 24 h		150 mg	200 mg	300 mg		450 mg	600 mg	No administrar dosis superiores					
Tramadol parenteral/ cada 24 h				200 mg		300 mg	400 mg	No administrar dosis superiores					
Morfina oral/ cada 24 h	15 mg	30 mg	40 mg	60 mg	80 mg	90 mg	120 mg	160 mg	180 mg	210 mg	240 mg	270 mg	360 mg
Morfina subcutánea/ cada 24 h		15 mg		30 mg		45 mg	60 mg		90 mg		120 mg		180 mg
Morfina intravenosa/ cada 24 h		10 mg		20 mg		30 mg	40 mg		60 mg	70 mg	80 mg	90 mg	120 mg
Buprenorfina sublingual/ cada 24 h				0,8 mg		1,2 mg	1,6 mg				3,2 mg	-	-
Oxicodona oral/ cada 24 h		15 mg	20 mg	30 mg	40 mg	45 mg	60 mg	80 mg					
Oxicodona/ naloxona oral/ cada 24 h			20/10 mg		40/20 mg		60/30 mg	80/40 mg					

Adaptada de Arrieta et al. (2008)⁷.

Es importante tener en cuenta la prevalencia de los síndromes afectivos en enfermos de cáncer avanzado que además presentan dolor, sobre todo si reúnen las características de un DNP. Existe evidencia de que los niveles de ansiedad, depresión e insomnio se encuentran más elevados en los pacientes oncológicos con dolor que si no lo tienen^{7-9,8-10}.

En el presente caso se describe cómo en el manejo farmacológico del paciente se requirió para el control del dolor la adición al tratamiento de benzodiacepinas, dado el importante componente de ansiedad que tenía el paciente. Como en toda UCP, las medidas de soporte general de comunicación y escucha activa se intentaron en un primer momento, aunque no fueron suficientes dada la situación de intenso dolor. El paciente del caso presentaba un gran componente de ansiedad sumado al dolor, y dado que no presentaba ningún tipo de deterioro cognitivo se llegó al consenso de que la mejor estrategia terapéutica de la cual se podría beneficiar este paciente era la adición de midazolam en dosis creciente junto a opioides. No presentó síndrome confusional y esta medida farmacológica aplicada permitió conseguir

un óptimo control de los síntomas dolor-ansiedad y, aún más interesante, este sinergismo terapéutico permitió reducir la dosis de opioide y el consiguiente paso a vía oral, consiguiendo buen control del DNP.

En 2014, la *Food and Drug Administration* aprobó el naloxegol para el tratamiento de la constipación inducida por opioides, el cual consiste en un conjugado de naloxona con polietilenglicol que no atraviesa la barrera hematoencefálica y disminuye los efectos centrales de la analgesia inducida por los opioides. En el caso descrito, el paciente presentaba constipación refractaria a laxantes habituales, precisando medidas rectales, por lo que se añadió al tratamiento el naloxegol. La respuesta al fármaco fue positiva e incluso se pudo reducir las dosis de otros laxantes.

CONCLUSIONES

El interés del presente caso radica en la complejidad cuando coinciden múltiples factores como: los diferentes tipos de dolor en un paciente con cáncer que ex-

perimentó un rápido incremento en la escalada del dolor, la afectación emocional, y la intoxicación a CLM y la consecuente necesidad de ROP. Es interesante cómo el sinergismo terapéutico entre opioide y benzodiazepina permitió conseguir un óptimo control de los síntomas dolor-ansiedad y reducir la dosis de opioide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An Med Interna (Madrid)*. 2007;24(11):554-7.
2. Correa-Illanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(2):189-99.
3. Velasco M. Neuropathic pain. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(4):625-34.
4. Bennet M. La escala de dolor de LANSS: la evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:74-8.
5. Coyle N, Breitbart W, Weaver S, Portenoy R. Delirium as a contributing factor to "crescendo" pain: Three case reports. *J Pain Symptom Manage*. 1994;9(1):44-7.
6. Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage*. 1997;14:99-117.
7. Arrieta Ayestarán M, Balagué Gea L, Bañuelos Gordon A, Clavé Arrubarrena E, Egaña Otaño L, Etxeberria Agirre, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno vasco. Vitoria-Gasteiz, 2008. Disponible en https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_publicaciones/eu_argital/adjuntos/lehen/cuidadosPaliativos.pdf
8. Rodríguez B, Ortiz A, Palao A, Avedillo C, Sánchez-Cabezudo A, Chinchilla C. Síntomas de ansiedad y depresión en un grupo de pacientes oncológicos y en sus cuidadores. *Eur J Psychiat*. 2002;16:27-38.
9. Teng J, Mekhail N. Neuropathic Pain: Mechanisms and Treatment Options. *Pain Practice*. 2003;3(1):8-21.
10. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief. Clinical guideline [CG140] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (fecha última actualización: 3 de agosto de 2016). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg140>