

MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Laura Marrero Ortiz

Tutora: María Esther Sánchez Sánchez

Universidad de La Laguna

Facultad de Farmacia

Junio 2019

A Esther, por su dedicación, sus consejos y su ilusión a lo largo de este proyecto.

A Ana, rehabilitadora de la unidad del dolor del HUNSC, por abrirme los ojos a la realidad del tratamiento del dolor oncológico y hacerme pensar más allá de lo que estaba en el papel.

A mis amigas, por sus infinitos consejos; a mi familia, por su comprensión y cariño; y a Óscar, por estar siempre ahí.

A los pacientes con cáncer, por su lucha y valentía a la hora de enfrentarse a esta temida enfermedad.

ABSTRACT

Pain is one of the most common symptoms in cancer patients. Its treatment, which is based on the WHO analgesic algorithm, is a key aspect of cancer patient management. Therefore, the aim of this project is to review the current available pharmacologic treatments. We will focus on neuropathic, breakthrough and bone cancer pain, as well as the therapeutic options for refractory pain and highlighting the place of each in the current cancer pain therapy. Opioids are the mainstay of analgesic therapy and morphine is the gold standard. They are usually combined with non opioid drugs and adjuvants, to enhance analgesia. In refractory cases, opioid rotation or interventional techniques such as spinal analgesia, are suggested. According to the consulted bibliography, cancer pain management has changed in the past few years, specially when considering different types of pain and patient conditions, and the emerge of new drugs, such as fentanyl or tapentadol. In conclusion, although the WHO analgesic ladder is still present in literature as the main framework in cancer pain, in clinical practice its use is lowering in favour of combination therapies, looking for a better response and minimization of side effects, i.e., the individualization of the therapy is a common trend.

Keywords: oncologic pain, cancer pain treatment, oncologic pain management, interventional therapies.

RESUMEN

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con cáncer. Su tratamiento, basado en el algoritmo convencional propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un aspecto indispensable del manejo del paciente oncológico. Por ello, el objetivo de este trabajo es revisar los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad. Nos centraremos en el dolor oncológico neuropático, irruptivo y óseo, así como en las opciones terapéuticas para el dolor oncológico refractario y el lugar que ocupa cada una de ellas en la estrategia actual. Los opioides son la base del tratamiento, siendo la morfina el de primera elección. Para mejorar el control del dolor, habitualmente se combinan con fármacos no opioides y coadyuvantes. En casos refractarios se plantea la rotación de opioides o el empleo de técnicas intervencionistas. Según la bibliografía consultada, el manejo del dolor oncológico ha variado en los últimos años, especialmente al considerar distintos tipos de dolor y pacientes con características diferentes, y por la introducción de nuevos fármacos como fentanilo y tapentadol. En conclusión, aunque en la bibliografía sigue presente la escalera analgésica de la OMS como base del tratamiento, en la práctica clínica su uso decae a favor de la combinación de terapias y la individualización, buscando una mejor respuesta y mínimos efectos secundarios.

Palabras claves: dolor oncológico, tratamiento del dolor oncológico, terapias intervencionistas, manejo del dolor oncológico.

ÍNDICE

	Índice de abreviaturas	5
1.	Introducción	6
2.	Objetivo	8
3.	Metodología	8
4.	Manejo del dolor oncológico	10
	4.1 Escalera analgésica de la OMS	10
	4.2 Fármacos opioides	11
	4.2.1 Efectos adversos de los opioides	12
	4.3 Tratamiento farmacológico de distintos tipos de dolor	13
	4.3.1 Dolor oncológico neuropático	13
	4.3.2 Dolor oncológico irruptivo	14
	4.3.3 Dolor en metástasis óseas	15
	4.3.4 Dolor oncológico refractario	16
5.	Discusión	19
6.	Conclusiones	21
7.	Referencias bibliográficas	22

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorios No Esteroideos
ATC	Antidepresivos Tricíclicos
CIMA	Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento
EAPC	European Association for Palliative Care
ESMO	European Society for Medical Oncology
GADO	Guía para el Abordaje Interdisciplinar del Dolor Oncológico
INE	Instituto Nacional de Estadística
IRSN	Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SNC	Sistema Nervioso Central

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más frecuentes en nuestro medio y la segunda causa de muerte en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares. En 2015, según la OMS, se produjeron 8.8 millones de defunciones como consecuencia de esta enfermedad (1). En España, representa el 26% de las muertes según datos del INE del 2017 (2). A pesar de estas cifras, la supervivencia y las tasas de curación han aumentado gracias a los nuevos tratamientos (3).

Uno de los síntomas más frecuentes en el paciente oncológico es el dolor, con una prevalencia del 47 al 54% según el tipo de tumor, localización, extensión y progresión de la enfermedad (4), alcanzando el 90% en cáncer avanzado (5). Es un síntoma que perdura incluso una vez erradicada la enfermedad y supone una pérdida de la calidad de vida del paciente. Por eso, el manejo del dolor oncológico debe ser fundamental tanto durante, como después de la enfermedad (5-7).

Las causas del dolor oncológico pueden ser varias: (a) invasión, compresión o infiltración tumoral en las estructuras adyacentes, (b) procedimientos diagnósticos como biopsias o punción lumbar y (c) lesiones provocadas por el tratamiento antineoplásico como la cirugía, quimioterapia o radioterapia (4,5).

Atendiendo a su fisiopatología, se distinguen tres tipos de dolor (5,8):

- a. Dolor nociceptivo.** Causado por la estimulación de nociceptores. Se clasifica en:
 - Somático. La activación de nociceptores se produce por afectación de órganos densos. Se describe como sordo, continuo, punzante y bien localizado, por ejemplo, el dolor de las metástasis óseas.
 - Visceral. La activación de los nociceptores se produce por compresión, infiltración o distensión de las vísceras. Se caracteriza por ser profundo, opresivo y difícil de localizar, por ejemplo, el dolor del cáncer de páncreas.
- b. Dolor neuropático.** Causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso. Se describe como un dolor intenso, con sensación de quemazón, entumecimiento, calambres, hiperalgesia y alodinia. Existe una alta prevalencia en los pacientes con cáncer de cabeza-cuello, así como en los tratados con quimioterapia.
- c. Dolor mixto.** Es el dolor más frecuente en el paciente con cáncer. Resulta de la combinación de dolor nociceptivo y neuropático, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento.

Desde el punto de vista del tratamiento, se distingue entre **dolor basal** e **irruptivo**:

- **Dolor basal.** Es un dolor continuo que precisa una medicación pautada (9).
- **Dolor irruptivo.** Es una “exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y moderada a elevada intensidad, que sufre el paciente cuando presenta un dolor basal estabilizado y controlado con opioides” (10,11). Este tipo de dolor, denominado *breakthrough cancer pain* en inglés, fue descrito por primera vez por Portenoy y Hagen en 1989 (12). En la fig.1 puede observarse una representación gráfica.

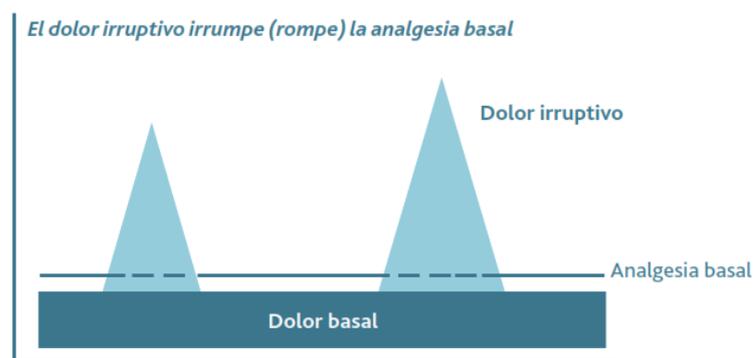


Figura 1. Representación del dolor irruptivo frente al dolor basal. Imagen tomada de (13)

Según un estudio llevado a cabo entre 2006 y 2007 en varios países, el 63% de los pacientes oncológicos sufren varios episodios de dolor irruptivo a lo largo del día. La frecuencia aumenta a medida que avanza y empeora la enfermedad (14). Otro estudio observacional realizado en 2016 en 32 centros hospitalarios, reveló que los pacientes sin un tratamiento de rescate para el dolor irruptivo sufren entre uno y cuatro episodios al día, con una duración media de 43 ± 40 minutos (15).

2. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el manejo actual del dolor oncológico, centrándonos en el tratamiento farmacológico.

3. METODOLOGÍA

La búsqueda de información se llevó a cabo entre los meses de febrero y abril de 2019 a través del buscador Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Se emplearon como palabras clave *oncologic pain, cancer pain treatment, oncologic pain management, interventional therapies*, utilizando AND como marcador booleano. El periodo de búsqueda se estableció en los últimos diez años, dada la gran cantidad de información disponible y la necesidad de acotar los resultados.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Artículos publicados entre 2009-2019
- Lengua inglesa o española
- Estudios realizados en humanos
- Documentos con acceso libre al texto completo
- Tratamiento farmacológico
- Técnicas intervencionistas aplicadas en el dolor oncológico
- Ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios comparativos, guías de práctica clínica, revisiones, metaanálisis...

Se excluyeron aquellos documentos que no cumplían con tales características.

Selección de la información

Una vez realizada la búsqueda en Pubmed y aplicados los filtros correspondientes, se seleccionaron aquellos artículos que contenían las palabras clave en el título y se descartaron duplicidades. A continuación, se revisó el *abstract* y se seleccionaron aquellos que eran relevantes para el tema de estudio. El resultado final, una vez descartados los trabajos que no cumplían con los criterios de inclusión, fue de 15 documentos (fig.2).

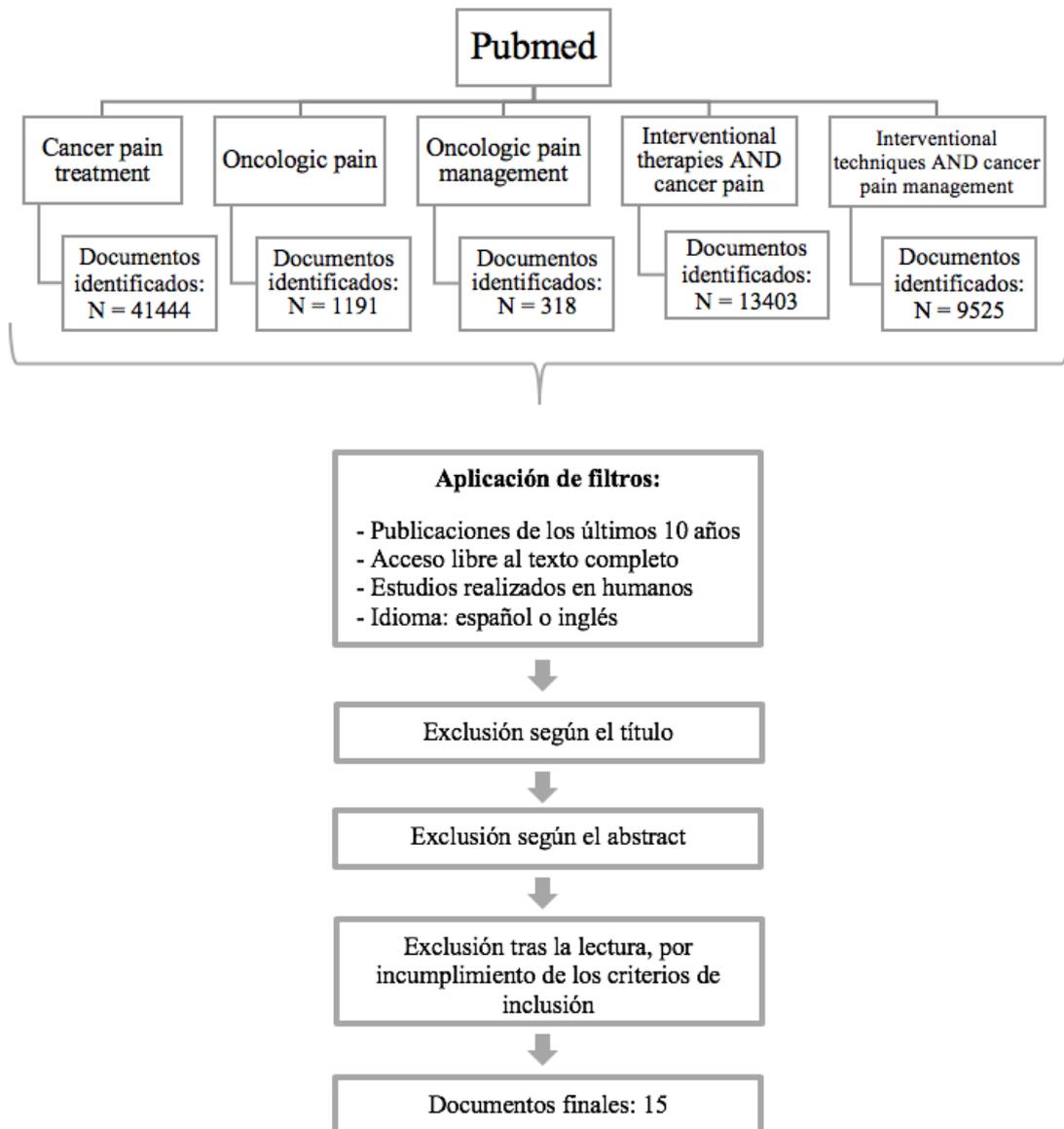


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos y resultados de la estrategia de búsqueda

Además de los 15 artículos seleccionados, se incluyeron documentos obtenidos de forma indirecta a partir de las referencias de los artículos encontrados en esta revisión, que cumplían con los criterios de inclusión y destacaban por su relevancia en el tema de estudio, así como documentos encontrados a través de Google Scholar y diversos recursos digitales como la web de la OMS y del CIMA, entre otros. También se incluyeron artículos previos al 2009 por la relevancia de su información. Se utilizaron varias guías clínicas publicadas por organismos nacionales e internacionales como la de la OMS, la GADO o el Manual de Rotación de Opioides, en las que se recogen recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento del dolor oncológico.

4. MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

4.1 Escalera analgésica de la OMS

El manejo del dolor oncológico se basa en la combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas; entre estas últimas destacan la terapia psicológica y la radioterapia (16).

La estrategia farmacológica más utilizada para su tratamiento, aprobada por numerosas guías clínicas como la del NCCN, ESMO o SEOM, es la escalera analgésica de la OMS (fig. 3) publicada en *Cancer Pain Relief* en 1986 (17) y actualizada en 1996 (18). La OMS recoge cómo se debe llevar a cabo la evaluación y el tratamiento del dolor en los pacientes con cáncer, basándose en una escala secuencial de tres niveles de fármacos que va desde fármacos con baja potencia hasta fármacos muy potentes, en función de la intensidad del dolor (17).

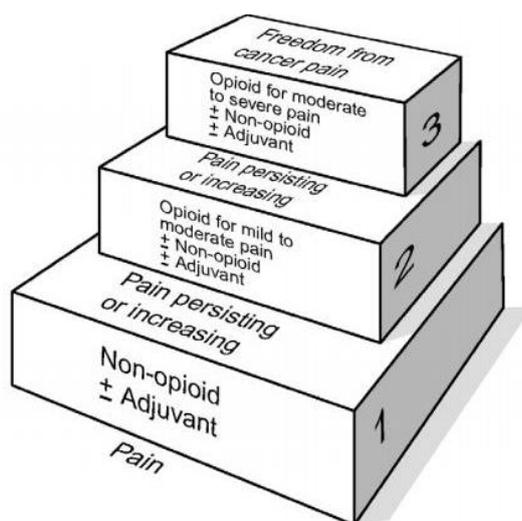


Figura 3. Escalera analgésica de la OMS para el alivio del dolor oncológico. Imagen tomada de (18)

Para evaluar el dolor se usan diferentes herramientas, entre las que destaca la escala visual analógica, EVA (fig. 4), que clasifica el dolor de 0 a 10, según su intensidad (19).

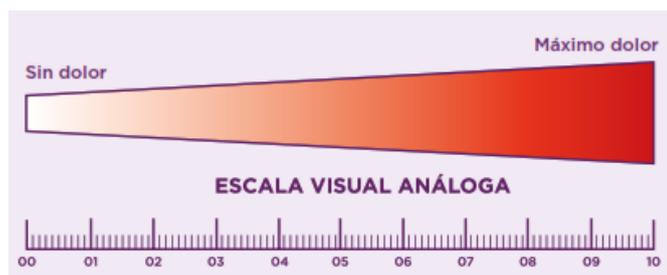


Figura 4. Escala visual analógica del dolor: leve 0-3, moderado 4-6, intenso 7-10. Imagen tomada de (5)

En cuanto al tratamiento, la OMS recomienda iniciarlo con paracetamol y AINE (17). Aunque no hay estudios que indiquen la superioridad de uno frente a otro en el dolor oncológico (21), la guía de la EAPC recomienda el uso del paracetamol sobre los AINE, por su menor toxicidad gastrointestinal (22). La utilización de fármacos no opioides se recomienda en los tres niveles de la escalera en combinación con otros fármacos (18).

Si no se logra controlar el dolor, se debe pasar a un segundo escalón en el que se añade un opioide débil como codeína, dihidrocodeína y tramadol. El inconveniente es la frecuencia de efectos adversos como náuseas, vómitos o estreñimiento y que su eficacia está limitada a 3-4 semanas en la mayoría de pacientes (6). Debido a esto, algunos autores recomiendan la omisión del segundo escalón y el salto directo al tercero, empleando dosis bajas de morfina (21,22).

El tercer escalón engloba a los opioides potentes, a los que se recurre cuando el dolor es de intensidad moderada-severa y no es controlado con los fármacos anteriores (17). No tienen techo analgésico, por lo que a mayor dosis, mayor efectividad (8). Dentro de este grupo destacan la morfina, hidromorfona, metadona, oxicodona y buprenorfina. En los últimos años se ha incorporado el fentanilo y el tapentadol, con demostrada eficacia, seguridad y menor incidencia de efectos gastrointestinales (23).

Para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir las dosis de opioides, la OMS recomienda la adición de fármacos adyuvantes en cualquier nivel de la escalera (24). Estos fármacos, pese a que no son analgésicos, ayudan a controlar el dolor. Los más utilizados son los antidepresivos, anticonvulsivantes, anestésicos locales y corticosteroides (20).

4.2 Fármacos opioides

Diversos estudios han demostrado que no existe superioridad entre opioides (20,21), aunque como primera elección se utiliza la morfina por vía oral por su eficacia, seguridad y coste (6). La elección de otro analgésico se basa, fundamentalmente, en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno, y en los efectos adversos que producen, eligiéndose el que mejor se adapte al paciente (5). Así, en un paciente con insuficiencia renal se recomienda el uso de fentanilo o buprenorfina, dado que se eliminan fundamentalmente por heces o como metabolitos inactivos en la orina (24). En tratamientos crónicos o en pacientes con problemas de deglución, se utilizarán en forma de parches transdérmicos (6,19,21). En pacientes con estreñimiento se preferirá fentanilo o la novedosa combinación naloxona-oxicodona, que ha demostrado revertir el estreñimiento al antagonizar la unión de la oxicodona a sus receptores opioides intestinales (19,25).

En la tabla 1 se detallan las diferentes formas farmacéuticas y vías de administración de los opioides potentes comercializados en España (20,26).

FÁRMACO	VÍA ADMINISTRACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA
Morfina	Oral	-Comprimidos (Sevredol®) -Comprimidos liberación prolongada (MST continus®) -Solución oral (Oramorph®)
	SC, IV, IM, intratecal, epidural	-Solución inyectable
Hidromorfona	Oral	-Comprimidos liberación prolongada (Edunix®) -Cápsulas liberación prolongada (Palladone Continus®)
Oxicodona	Oral	-Cápsulas duras (Oxynorm®) -Comprimidos liberación prolongada (Oxycontin®) -Solución oral (Oxynorm®)
	SC, IV	-Solución inyectable (Oxynorm®)
Fentanilo	Transmucosa oral	-Comprimidos bucales (Effentora®) -Comprimidos sublinguales (Abstral®) -Comprimidos para chupar con aplicador (Actiq®) -Película bucal (Breakyl®)
	Nasal	-Solución para pulverización nasal (Pecfent®, Instanyl®)
	IV, IM	-Solución inyectable (Fentanest®)
	Transdérmica	-Parches transdérmicos (Durogesic Matriz®)
Metadona¹	Oral	-Comprimidos (Metasedin® 5 mg) -Solución oral (Eptadone® 20mg (1mg/ml))
	SC	-Solución inyectable (Metasedin®)
Buprenorfina	Sublingual	-Comprimidos sublinguales (Buprex®)
	Transdérmica	-Parches transdérmicos (Feliben®)
	IV, IM	-Solución inyectable (Buprex®)
Tapentadol	Oral	-Comprimidos (Palexia®, Yantil®) -Comprimidos de liberación prolongada (Palexia retard®, Yantil retard®)

Tabla 1. Fármacos opioides más utilizados, vías de administración y formas farmacéuticas disponibles en España.

(1): formas farmacéuticas aprobadas para el control del dolor oncológico.

4.2.1 Efectos adversos de los opioides

Pese a los beneficios de la terapia con opioides, su uso puede verse limitado por la aparición de efectos adversos (tabla 2) que interfieren en la calidad de vida del paciente. Algunos de ellos pueden minimizarse tomando medidas profilácticas como el uso concomitante de laxantes para el estreñimiento, antieméticos para las náuseas o antihistamínicos para el prurito (6,20). Si no se controlan, se tomarán otras medidas como reducción de dosis, cambio de vía de administración o de fármaco (6).

EFECTOS ADVERSOS
- Disfunción intestinal: estreñimiento, heces secas, reflujo gástrico...
- Náuseas y vómitos
- Boca seca
- Prurito
- Delirio
- Depresión respiratoria
- Sedación
- Hiperalgnesia
- Alodinia
- Inmunodepresión
- Tolerancia y dependencia

Tabla 2. Principales efectos adversos producidos por el tratamiento con fármacos opioides.

4.3 Tratamiento farmacológico de distintos tipos de dolor

La escalera analgésica de la OMS resulta de utilidad especialmente en el dolor nociceptivo, sin embargo, en el dolor neuropático, irruptivo y óseo normalmente se requieren otras estrategias de tratamiento debido a su diferente fisiopatología (5).

4.3.1 Dolor oncológico neuropático

Su manejo en el cáncer es complejo debido a que está provocado por diferentes mecanismos (5). Por ello, no suele responder al tratamiento analgésico convencional y su alivio radica en un diagnóstico correcto (27).

El tratamiento de primera línea (fig. 5) consiste en la administración de antidepresivos, anticonvulsivantes y anestésicos locales, incorporando corticoides cuando hay inflamación (5). Los opioides quedan en un segundo plano y se emplean en este caso, como coadyuvantes (28).

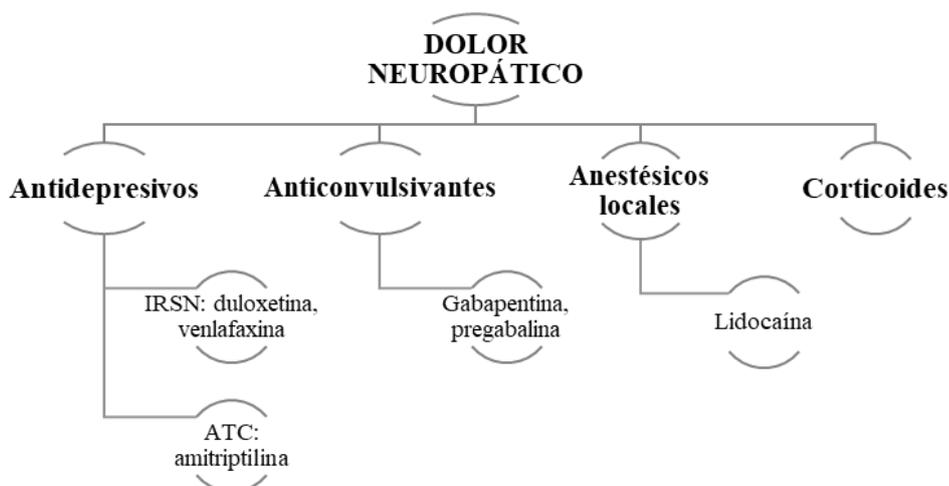


Figura 5. Tratamiento del dolor neuropático. (ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina, ATC: Antidepresivos Tricíclicos).

Los antidepresivos más eficaces son los IRSN y ATC, entre los que destacan la duloxetina, venlafaxina y amitriptilina (29). Los anticonvulsivantes de elección son gabapentina y pregabalina (21,23) dado que producen menos efectos adversos e interacciones farmacológicas. Por último, los anestésicos locales como la lidocaína también han demostrado eficacia en el alivio de este dolor (23,29).

No obstante, el dolor oncológico suele ser mixto, con componente nociceptivo y neuropático, por lo que la terapia en este caso debe basarse en la combinación de opioides con antidepresivos y anticonvulsivantes. En consecuencia, se mejorará la eficacia del tratamiento y se podrá reducir las dosis de los opioides en cualquier nivel de la escalera terapéutica (5,6,21).

4.3.2 Dolor oncológico irruptivo

El objetivo de su tratamiento es reducir la intensidad de los episodios, utilizando para ello principalmente fármacos opioides (20). Las guías clínicas recomiendan la combinación de opioides de liberación convencional o prolongada para controlar el dolor basal, con dosis de rescate de opioides de liberación rápida para las crisis (6,20) y el uso del mismo principio activo en ambos casos (19).

El fármaco ideal debe poseer unas características determinadas (tabla 3) (19,20):

Características del fármaco ideal para el dolor irruptivo
<ul style="list-style-type: none">- Alta potencia analgésica- Rápido inicio de acción- Vida media corta- Fácil administración- Mínimos efectos adversos

Tabla 3. Características del opioide ideal para el tratamiento del dolor oncológico irruptivo.

Una de ellas, el rápido inicio de la analgesia, es el motivo por el cual el tratamiento tradicional con morfina u oxycodona de liberación inmediata ha dejado de prescribirse, al tardar más de 30 minutos en aliviar el dolor. Se ha sustituido por otros opioides como el fentanilo, que comparte las características del fármaco ideal y del que se dispone de una amplia variedad de formas farmacéuticas (tabla 4) (26,30).

El fentanilo es un opioide sintético agonista de los receptores opiáceos tipo μ del SNC, de acción rápida. Su alta liposolubilidad permite su buena absorción y el paso a través de la barrera hematoencefálica. No se administra por vía oral por su elevado metabolismo presistémico (30). Es usado en el tratamiento del dolor oncológico basal en forma de parches transdérmicos y en el dolor irruptivo, en presentaciones transmucosas.

Las formas farmacéuticas de fentanilo aprobadas en España para el manejo del dolor irruptivo se recogen en la tabla 4 (26,30). La elección de una u otra dependerá de las características y situación clínica del paciente.

Vía de administración	Forma farmacéutica (nombre comercial; fecha de aprobación en España)	Inicio de acción	Observaciones
Transmucosa bucal	Comprimido con aplicador bucal (Actiq® 2001)	15 minutos	Se administra por deslizamiento sobre la superficie interior de la mejilla.
	Comprimido bucal (Effentora® 2008)	15 minutos	Debe mantenerse en la boca, entre la mejilla y la encía, durante 15-25 min. para que se disgregue.
	Película bucal soluble (Breakyl® 2010)	15 minutos	Presenta una cara adhesiva que evita la difusión del fármaco a la boca y su deglución.
Sublingual	Comprimido sublingual (Abstral® 2008)	15 minutos	Se coloca bajo la lengua y se disuelve en 10-15 segundos.
Intranasal	Solución para pulverización nasal (Instanyl® 2009)	5-10 minutos	Se coloca en la nariz y se acciona el pulverizador
	Spray intranasal de fentanilo con pectina (PecFent® 2010)	5-10 minutos	Se coloca en la nariz y se acciona el pulverizador. Contiene pectina, que prolonga la fase de absorción.

Tabla 4. Formas farmacéuticas de fentanilo disponibles en España para el tratamiento del dolor irruptivo. Adaptada de (13)

4.3.3 Dolor en metástasis óseas

El síntoma más preocupante en los pacientes con metástasis óseas es el dolor óseo. Para su tratamiento, se dispone de diversas alternativas (fig.6). La administración de AINE, opioides y especialmente, corticoides por su potente acción antiinflamatoria, ha demostrado eficacia en el alivio del dolor (5,6).

La radioterapia consigue aliviar el dolor en el 70% de los casos, incluso tras una sola sesión (6). Además, previene la aparición de fracturas, frena el crecimiento tumoral local y disminuye el consumo de analgésicos (5,29).

Si los analgésicos o la radioterapia resultan ineficaces, se recomienda combinarlos con bifosfonatos como el ácido zolendroico o el pamidronato. Estos fármacos inhiben la resorción ósea y la actividad de los osteoclastos, con lo que reducen el riesgo de sufrir eventos óseos. En consecuencia, además de aliviar el dolor, reducen el riesgo de fracturas (6). Su principal inconveniente es que pueden desencadenar nefrotoxicidad, con lo que

estarían contraindicados en pacientes con insuficiencia renal (29). El denosumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor del ligando del activador nuclear del factor kappa (BRANK-L), estaría indicado en estos casos dado que también inhibe la resorción ósea pero no produce nefrotoxicidad (5).

La cirugía es el método de elección cuando como consecuencia de la metástasis, se producen fracturas. Entre ellas se encuentra la vertebroplastia y la cifoplastia, de elección en fracturas vertebrales (5,29).

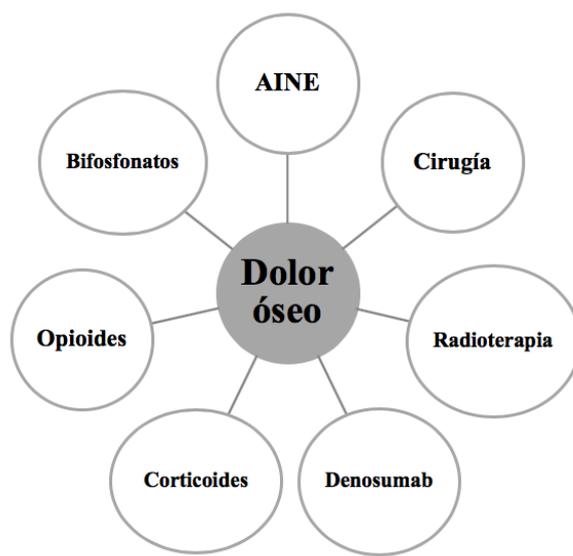


Figura 6. Opciones de tratamiento del dolor óseo metastásico.

4.3.4 Dolor oncológico refractario

Cerca de un 20% de los pacientes oncológicos no alcanza la respuesta analgésica esperada (20). Esto puede deberse a un mal control del dolor o a la aparición de efectos adversos que limitan el uso de los fármacos (5,29). Existen numerosas alternativas con demostrada eficacia y seguridad en el manejo del dolor oncológico refractario (fig.7); la elección de una u otra dependerá de las características del paciente.

La radioterapia y la cirugía no se abordarán en este trabajo, pero son opciones terapéuticas fundamentales para el tratamiento del dolor en algunos tumores.

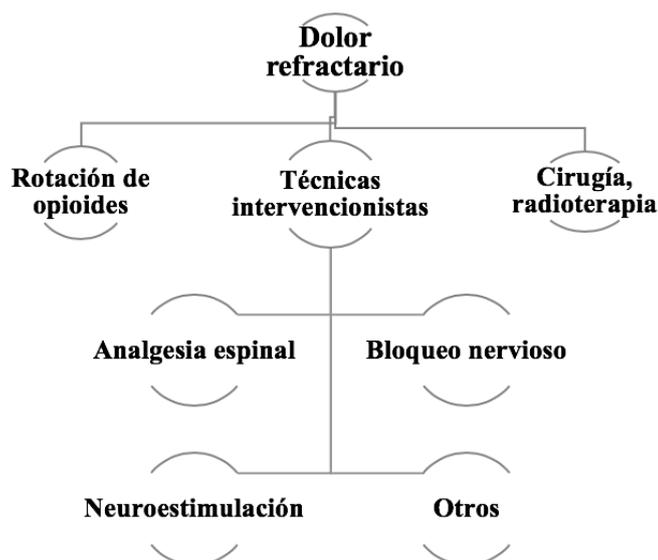


Figura 7. Tratamiento del dolor oncológico refractario.

A. Rotación de opioides

Es la sustitución de un opioide por otro para mejorar la respuesta al tratamiento en diversas situaciones (31) tales como:

- a. Dolor incontrolado, pese a aumentos de dosis.
- b. Dolor incontrolado e imposibilidad de aumentar la dosis, por aparición de toxicidad.
- c. Dolor controlado, pero efectos secundarios intolerables.
- d. Cambio de la vía de administración.

Esta estrategia se basa principalmente en la potencia analgésica relativa de cada opioide, que indica la relación de dosis requerida para que dos fármacos tengan la misma capacidad analgésica (32). Así pues, uno de los puntos más importantes es la elección de una dosis eficaz y segura del nuevo opioide, calculada a partir de tablas equianalgésicas (31,32). En el caso del cambio de vía de administración de un mismo opioide, sería necesario también calcular la dosis en función de ratios de conversión (32).

Una buena alternativa en la rotación de opiáceos es la metadona, con potencial para controlar el dolor en pacientes que no responden a la morfina o a otros opiáceos (6,21). Sin embargo, debido a su variable e impredecible vida media (8-59 h vs 1-5 h de la morfina) y elevada variabilidad interindividual en su absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa, entre otros factores (33), su uso en el dolor oncológico está muy limitado, reservándose habitualmente a pacientes en cuidados paliativos (32,34). La EAPC y la NCCN recomiendan su uso por especialistas en el control del dolor moderado-severo (21,23).

B. Técnicas intervencionistas

Son técnicas reservadas para el tratamiento del dolor oncológico que no responde a los tratamientos convencionales (6,16), por eso, son consideradas habitualmente como el cuarto escalón de la escalera analgésica de la OMS (35). No obstante, algunos autores sugieren iniciar de forma temprana estas intervenciones, pues se reduciría el consumo de opioides, los efectos adversos y se lograría el control del dolor en menor tiempo (19,35).

Dentro de estas técnicas se encuentra la analgesia espinal, los bloqueos nerviosos y la neuroestimulación, entre otras (tabla 5). La indicación de una u otra dependerá del criterio médico teniendo en cuenta el tipo y lugar del dolor, el estadio de la enfermedad, la esperanza de vida, los recursos disponibles y el estado psicológico del paciente (36).

	Analgesia espinal (6,19,35,37)	Bloqueo nervioso (6,16,19,35)	Neuroestimulación (6,35)
Fundamento	Administración de fármacos en el espacio epidural o en el espacio intratecal ^a a través de catéteres, que pueden estar conectados a bombas de infusión o a reservorios.	Interrupción de la transmisión nerviosa durante un periodo de tiempo, pudiendo llegar a ser irreversible, para evitar la percepción de dolor.	Estimulación eléctrica de los cordones posteriores de la médula espinal para eliminar la percepción del dolor.
Opciones de primera línea	Morfina o Ziconotida ^b ± anestésicos locales ^c (lidocaína, bupivacaína)	- Agentes neurolíticos: fenol, alcohol - Anestésicos locales	
Opciones alternativas	- Fentanilo - Clonidina ^c - Baclofeno	- Radiofrecuencia - Crioblación	
Indicaciones	Dolor oncológico (nociceptivo y neuropático) refractario de larga duración en pacientes con esperanza de vida > 6 meses	Dolor oncológico: - de cabeza y cuello - lumbar - perianal - pélvico - extremidades	Dolor oncológico neuropático refractario
Ventajas	-Mejora la analgesia -Reduce los efectos adversos, porque las dosis son más bajas -Reduce el uso de fármacos por vía oral	-Mejora el control del dolor - Reduce el consumo de opioides - Reduce efectos adversos	- Alivia el dolor - Reduce el consumo de analgésicos
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones - Alteraciones de la coagulación - Inmunosupresión - No colaboración del paciente 		

Tabla 5. Principales técnicas intervencionistas utilizadas en el dolor oncológico refractario.

Notas: (a): la vía intratecal requiere dosis más bajas de fármaco que la vía epidural (19); (b): bloqueante de los canales de calcio tipo N, obtenido del veneno de *Conus magus*. Se comercializa bajo el nombre de Prialt[®] y se administra por vía intratecal (26); (c): la combinación de morfina o ziconotida con anestésicos locales o clonidina proporcionó mejor analgesia que la monoterapia (35,37).

5. DISCUSIÓN

Dieciocho millones de personas en el mundo fueron diagnosticadas de cáncer en el año 2018, según los últimos datos disponibles del proyecto GLOBOCAN y se espera que las cifras sigan aumentando (38). El dolor afecta a un elevado porcentaje de estos pacientes, por eso, el objetivo de este trabajo era realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento farmacológico del dolor oncológico aplicado en la actualidad, para conocer qué estrategias se están llevando a cabo y cuáles son los principales fármacos involucrados. A lo largo de la revisión se observó que el abordaje de este síntoma se planteó de manera específica en 1986, cuando la OMS publicó una guía titulada *Cancer Pain Relief*, en la que se recogía cómo debía llevarse a cabo su evaluación y tratamiento (17). El tratamiento farmacológico se basaba en la combinación de paracetamol o un AINE, opioides y, si era necesario, fármacos adyuvantes. Actualmente esta guía sigue vigente, no obstante, en las últimas décadas se han introducido nuevos fármacos y formas farmacéuticas, y se ha cambiado la estrategia terapéutica.

Por un lado, se ha priorizado el tratamiento por tipo de dolor, en lugar de por intensidad, dado que ciertos tipos de dolor como el neuropático, el óseo o el irruptivo no responden de forma satisfactoria a los tratamientos convencionales (5,6). Además, ha aumentado la tendencia de sustituir el segundo nivel de la escalera analgésica planteada por la OMS por dosis bajas de morfina para alcanzar una mejor respuesta (5).

Por otro lado, la existencia de pacientes con dolor refractario ha impulsado la utilización de técnicas intervencionistas consideradas por diversos expertos como el cuarto nivel de la escalera analgésica (16). Una de ellas, la analgesia espinal, es la más utilizada porque permite reducir el consumo de opioides y por tanto, sus efectos adversos, así como mejorar el control del dolor al incorporar opioides y anestésicos locales directamente en el SNC (21). Otras, como el bloqueo nervioso o la neuroestimulación, se están abriendo paso como alternativas eficaces y seguras, al carecer de las complicaciones del consumo a largo plazo de opioides (6). De hecho, algunos autores sugieren su temprana implantación para obtener mejores resultados (35).

En cuanto a los fármacos, se han comercializado dos nuevos principios activos, fentanilo y tapentadol, que poseen la ventaja de ser mejor tolerados por los pacientes, al producir menos efectos adversos (23). Además, se han desarrollado formas farmacéuticas que permiten la liberación controlada de opiáceos como los parches transdérmicos, así como las presentaciones transmucosas para el control del dolor irruptivo (26,30). Esto ha logrado mejorar la adherencia a los tratamientos y su eficacia.

En cuanto a la terapia con metadona, a pesar de que la mayoría de guías clínicas consultadas la recogen como alternativa en el control del dolor oncológico crónico por su elevada eficacia (6,21,23), hemos comprobado que en la práctica clínica su uso ha quedado reducido al tratamiento del dolor en cuidados paliativos, además de la desintoxicación de narcóticos (26), por la dificultad para establecer un adecuado régimen posológico (6,21).

Todo lo descrito anteriormente nos permite confirmar que efectivamente, el manejo del dolor oncológico está cambiando, priorizando la individualización de la terapia para adecuarla al tipo de dolor, situación clínica, características y preferencias del paciente.

6. CONCLUSIONES

1. El manejo farmacológico del dolor oncológico ha cambiado en los últimos años gracias a la aparición de nuevos fármacos, formas farmacéuticas y técnicas intervencionistas, así como a la estrategia de rotación de opioides en casos refractarios.
2. La escalera analgésica propuesta por la OMS sigue siendo útil, pero cada vez más se tiende a individualizar los tratamientos, adecuándolos a la situación clínica y tipo de dolor del paciente.
3. Los opioides son la base del tratamiento, siendo la morfina el de primera elección.
4. El equilibrio entre el control del dolor y los efectos adversos es un aspecto clave en el tratamiento del cáncer.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Sede Web]. 2018 [Último acceso 13 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Instituto Nacional de Estadística [Sede Web]. 2018 [Último acceso 1 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573002
3. Sociedad Española de Oncología Médica [Sede Web]. 2019 [Último acceso 6 de abril de 2019]. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
4. Reyes Chiquete D, González Ortiz JC, Mohar Betancourt A, Meneses García A. Epidemiología del dolor por cáncer. Rev Soc Esp Dolor. 2011; 2: 118-134.
5. Pérez C, Alonso A, Ramos A, Virizuela JA, Villegas F. Guía para el abordaje interdisciplinar del dolor oncológico [Sede Web]. 2017 [Último acceso 12 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.gado.es/>
6. Fallon M, Giusti R, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018; 29(4): 166-191.
7. Bruel BM, Burton AW. Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain. Pain Med. 2016; 17(12): 2404-2421.
8. Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. An Med Interna (Madrid). 2007; 24(11): 554-557.
9. Pernia A, Torres LM. Tratamiento del dolor oncológico terminal intenso. Rev Soc Esp Dolor. 2008; 15(5): 308-324.
10. Escobar Álvarez Y, Biete i Solà A., Camba Rodríguez M, Gálvez Mateos R, Mañas Rueda A, Rodríguez Sánchez C.A. et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. Rev Soc Esp Dolor. 2013; 20(2): 61-68.
11. Sociedad Española del dolor [Sede Web]. 2019. [Último acceso 14 de abril de 2009]. Disponible en: <https://www.sedolor.es/>
12. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990; 41: 273-281.
13. Garzón Rodríguez C, Farriols Danés C, Rovira Oliva G, Rodríguez Trujillo M, Porta i Sales J. Guía práctica para el manejo del dolor irruptivo oncológico. Barcelona. Takeda; 2013.
14. Breivik H, Cherny N, Collet B, de Conno F, Foubert AJ, Cohen R et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment and patient attitudes. Ann Oncol. 2009; 20 (8): 1420-1433.

15. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Caraceni A, Mediati RD, Mammucari M et al. Breakthrough cancer pain: preliminary data of the Italian Oncologic Pain Multisetting Multicentric Survey. *Adv Ther.* 2016; 34: 120-135.
16. Liu WC, Zheng ZX, Meredith GJ. Multidimensional treatment of cancer pain. *Curr Oncol Rep.* 2017; 19(10): 1-9.
17. WHO Expert Committee. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization;1986.
18. WHO Expert Committee. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
19. Organización Médica Colegial de España. Pautas de actuación y seguimiento: dolor oncológico. Madrid: IMC; 2016.
20. Jara C, del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(1): 97-107.
21. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennet MI, Brunelli C, Cherny N et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 58-68.
22. Arslan D, Koca T, Akar E, Tural D, Ozdogan M. Cancer pain prevalence and its management. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(20): 8557-8562.
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11(8): 992-1022.
24. Dipiro JT, Talbert RL, Tee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach, 9th ed. New York: Ed. McGraw-Hill; 2014.
25. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, Pakosz A, Lomax M, Duerr H et al. Long term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 823-830.
26. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Sede Web]. 2017. [Último acceso 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
27. García Hernández R, Failde I, Pernia A, Calderón E, Torres LM. Prevalencia del dolor neuropático en pacientes con cáncer sin relación con el tratamiento oncológico previo. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009; 16(7): 386-398.
28. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician.* 2010; 56: 514-517.

29. Apala Zúñiga JV, Ballesteros Bargas J, Ballesteros García PJ, Burón Fernández MR, Cabezón Gutiérrez L, Carrión Galindo JR et al. Guía oncosur de diagnóstico y tratamiento del dolor. Madrid: Arán ediciones; 2017.
30. Álamo C, Zaragozá Arnáez C, Noriega Matanza C, Torres LM. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Rev Soc Esp Dolor. 2017; 24(4): 188-200.
31. Fine PG, Portenoy RK. Establishing “best practices” for opioid rotation: conclusions of an expert panel. J Pain Symptom Manage. 2009; 38(3): 418-425.
32. González Barboteo J, Porta Sales J, Trelis Navarro J, Gómez Batiste X. Manual de rotación de opioides en el paciente oncológico. 1ª ed. Madrid: Enfoque; 2013.
33. RxList: the Internet Drug Index [Sede Web]. 2019. [Último acceso 16 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.rxlist.com>
34. Porta Sales J, Garzón Rodríguez C, Villavicencio Chávez C, Llorens Torromé S, González Barboteo, J. Efficacy and safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. Oncologist. 2016; 21(8): 981-987.
35. Candido KD, Kuser TM, Knezevic NN. New cancer pain treatment options. Curr Pain Headache Rep. 2017; 21: 1-12.
36. Peixoto Minson F, Dias Assis F, Kfoury Vanetti T, Sardá Junior J, Pereira Mateus W, Del Giglio A. Interventional procedures for cancer pain management. Einstein. 2012; 10(3): 292-295.
37. Bruel BM, Burton AW. Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain. Pain Med. 2016; 17(12): 2404-2421.
38. World Health Organization. Global Cancer Observatory. [Sede Web]. 2019. [Último acceso 19 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>