

### Consejo Editorial:

**Editor en Jefe: Daniel Carr, MD; Asesores: Elon Eisemberg, MD James R. Fricton, DDS,MS; Maria Adele Giamberardino MD; Cynthia R. Goh, MB BS, FRCP, PhD; Alejandro R. Jadad, MD, PhD; Andrzej W. Lipkowski, PhD, DSc; Patricia A. Mc.Grath PhD; Mohammad Sharify, MD; Bengt H. Sjolund, MD, PhD; Maree T. Smith, PhD; Harriët M. Wittink, PhD,PT. Producción Elizabeth Endres, Kathleen E. Havers, y Juana Branganza Peck.**

## PAIN CLINICAL UPDATES INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN Vol XIV, nº 1 Marzo 2006

### **DOLOR EPISÓDICO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Se define al dolor episódico (DE) (también llamado dolor irruptivo) como un aumento transitorio en el dolor experimentado por un paciente oncológico cuyo dolor estable y persistente es controlado con un tratamiento basado en opioides.<sup>1</sup> El dolor episódico, denominado “*Breakthrough Pain*” en idioma inglés, es de aparición intermitente, alcanza una intensidad severa, y es de duración breve (con una media de 30 minutos). El DE es considerado como un factor negativo de pronóstico.<sup>2,3</sup> Una reciente revisión de 1,095 pacientes con cáncer, de 24 países, indica que el DE se asocia con grados más altos de dolor y que interfiere con la actividad física.<sup>4</sup> Los pacientes con DE no tratado, tienen disminución de la actividad física,<sup>5</sup> mayores niveles de ansiedad y depresión, están menos satisfechos con su tratamiento opioide y presentan un mayor número de visitas al Servicio de Emergencia y más concurrencia a consultorios fuera de hora o sin turno. Un estudio analizó los costos directos e indirectos asociados a dolor en pacientes oncológicos y encontró que la presencia de DE predecía gastos médicos directos e indirectos más elevados.<sup>6</sup>

### ***El Dolor Episódico aún no es reconocido, valorado ni tratado de manera rutinaria***

#### **Prevalencia**

Habitualmente, el DE aún no es reconocido, evaluado ni tratado. En un reciente

estudio internacional, los clínicos informaron que el 65% de los pacientes oncológicos presentaba DE.<sup>4</sup>

Este dato se aproxima bastante a la prevalencia del 64% que informaran Portenoy y Hagen en el primer estudio publicado sobre DE en pacientes oncológicos.<sup>1</sup>

Otros estudios indican que el DE es más prevalente en pacientes internados que en pacientes ambulatorios, es decir, que es más común en pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, la información de los datos de prevalencia para DE varía mucho de país a país y una definición uniforme de DE está faltando en la literatura.<sup>4</sup> Por ejemplo, muchos estudios de DE no informan si los pacientes tenían controlado el dolor basal y no especifican el tipo de tratamiento de base.

### **Características**

El DE se desencadena luego de:

- \* una actividad predecible tal como caminar, sentarse o toser,
- \* el fallo del final-de-dosis, es decir, un poco antes del momento de la administración de la dosis siguiente,
- \* o, frecuentemente, por un estímulo desencadenante desconocido.

El Dolor Incidental (DI), un subgrupo del DE, es desencadenado por el movimiento y se asocia comúnmente con metástasis óseas o con fracturas.<sup>3</sup> Al tener una particular dificultad para movilizarse sin dolor, los pacientes con DE limitan su actividad funcional. El DI es generalmente predecible y de ahí que sea posible tratarlo preventivamente.

El dolor inducido por tragar o masticar, en pacientes con mucositis oral o esofágica o por tocar áreas con alodinia en pacientes con dolor neuropático, puede precipitar una crisis. El dolor o el tenesmo (una sensación de ocupación del colon o de la vejiga) pueden ser inducidos por el esfuerzo de defecar o de orinar en pacientes portadores de tumores pélvicos. Varios mecanismos pueden estar relacionados con la aparentemente espontánea aparición de DE, sin causas evidentes que lo pueden producir:

- \*Los espasmos musculares (o distensión) de órganos huecos (incluyendo esófago, intestino, vesícula biliar y su ducto, la vejiga y el uréter) resultan frecuentemente en exacerbaciones paroxísticas y transitorias del dolor.

\* Los factores irritativos o la obstrucción de cualquier formación hueca pueden generar un típico dolor cólico.

\* Una forma potencialmente reversible de DE se puede dar durante la titulación opioide, antes de llegar a cubrir las necesidades del paciente.

\* Una sub-dosificación: cuando hay intervalos demasiado largos entre las dosis.

\*El Dolor de Final de Dosis (DFD) puede ser fácilmente confirmado haciendo llevar a los pacientes o a sus cuidadores, un diario que documente el momento de aparición del DE relacionándolo con la hora de la última dosis de la medicación concertada.

La evaluación del DE puede resultar difícil, particularmente en pacientes con DI que evitan ciertos movimientos que pueden desencadenar el dolor. Es importante evaluar el DE como a un dolor que tiene un patrón diferente del dolor basal. Una evaluación completa debería incluir la frecuencia y la duración de cada episodio, la intensidad del dolor, los factores precipitantes así como los tratamientos previos y actuales para el dolor basal y su efectividad. La evaluación del dolor debería incluir también la fisiopatología y la etiología del síndrome doloroso. La participación del paciente en la evaluación es de la mayor importancia así como lo es la comunicación entre el paciente y el equipo de salud. Cuando los pacientes son educados acerca del dolor oncológico, cuando aprenden a llevar un diario del dolor y a conversar con los miembros del equipo de salud que los atiende, es cuando reciben un mejor alivio de su dolor.

### ***Una titulación cuidadosa puede mejorar la analgesia basal y limitar los efectos adversos***

#### **Manejo del Dolor Episódico**

Los pacientes o los cuidadores pueden ayudar a manejar un episodio de DE cambiando la posición del paciente, aplicando calor o frío, masajeando la zona dolorida y utilizando técnicas de relajación, mientras esperan que llegue el alivio de la medicación.

Además de estos simples métodos no farmacológicos, para el manejo del DE se recomiendan

dos estrategias médicas muy importantes, a saber: a) es esencial optimizar la analgesia utilizando una titulación opioide apropiada a fin de obtener el mejor balance entre la analgesia y los efectos adversos. La optimización puede requerir utilizar diferentes secuencias de opioides y suplementar analgésicos con medicación adyuvante. Una titulación cuidadosa puede mejorar la analgesia de base mientras limita los efectos adversos. El DE debido a un fallo de la Final de Dosis puede responder rápidamente al aumento de la dosis de la medicación basal o a la disminución del intervalo entre las dosis. Un estudio reciente sugiere que la optimización de la terapia basal opioide – sobre todo el aumento de las dosis – beneficia a los pacientes con metástasis óseas que presentan DI al movimiento.<sup>7</sup> Sin embargo, el aumento de las dosis puede producir una inaceptable toxicidad, particularmente sedación, entre los episodios de DI. En un estudio sobre pacientes con DI por metástasis óseas, la duplicación de las dosis de opioides a los 6 días resultó en un mejor control del dolor, a pesar de que fue necesario administrar metilfenidato para revertir la sedación durante ésta titulación opioide.<sup>8</sup> El dolor nociceptivo tiende a responder mejor a los opioides y a las drogas anti inflamatorias mientras que el dolor neuropático requiere más bien analgésicos adyuvantes (co-analgésicos). Se necesitan investigaciones adicionales para evaluar si los bifosfonatos pueden proporcionar una analgesia preventiva.<sup>3</sup> Estas drogas son efectivas para reducir el dolor óseo y evitar fracturas. De ahí que su administración preventiva y rutinaria en pacientes con metástasis óseas pueda disminuir el avance del DI y por ello, mejorar la calidad de vida. Esta hipótesis no ha sido aún valorada y debiera ser evaluada en estudios que permitan una apropiada estimación costo-beneficio.

***El objetivo del manejo del dolor es individualizar la medicación de rescate de acuerdo a los mecanismos subyacentes***

- b) el médico debería prescribir una medicación de rescate junto a la medicación basal, enseñando al paciente cuándo y cómo usarla. El objetivo del manejo del dolor es individualizar la medicación de rescate de acuerdo a los mecanismos subyacentes del dolor de cada paciente. La medicación de rescate utilizada debería tener un adecuado comienzo de acción, una potencia suficiente y debería ser fácil de utilizar (o auto-administrable siempre que eso fuera posible). La morfina oral de liberación inmediata, la oxicodona y la hidrocodona son los pilares de la farmacoterapia del DE. En la medida de lo posible la

dosis de rescate debería ser del mismo opioide que el paciente esté recibiendo diariamente para el dolor de base, a fin de facilitar la identificación de los potenciales efectos adversos. La dosis recomendada para iniciar el tratamiento del DE, según la experiencia anecdótica, puede ser estimada en una fracción fija de la dosis total diaria del opioide administrado al paciente. En el caso de la morfina, la European Association for Palliative Care<sup>9</sup> recomienda la sexta parte (17%) de la dosis diaria, como punto de comienzo, con aumentos crecientes o con disminuciones, de acuerdo al efecto clínico obtenido. Para pacientes ambulatorios o para pacientes en domicilio en los que no es práctica la vía venosa continua, la vía oral es la más eficaz. Sin embargo, los opioides vía oral deliberación inmediata, en tabletas o en forma líquida, pueden demorar hasta 45 minutos para ser efectivos,<sup>10</sup> mientras que el pico de intensidad del DE puede ocurrir en 5 a 10 minutos. Pocos estudios han informado sobre el uso de la morfina como droga de rescate. Se sabe muy poco sobre la farmacocinética de las dosis de rescate de opioides superpuestas a las dosis regulares de opioides o sobre los aumentos consecuentes de las concentraciones plasmáticas de opioides y sus metabolitos luego que haya terminado el DE. El inicio más rápido y la duración de acción más corta se consiguen con la administración i/v de una dosis de bolo que hace efecto en 2 a 5 minutos para la metadona y en 15 a 30 minutos para la morfina y la hidromorfina. Si se puede conseguir una bomba analgésica controlada por el paciente, ésta puede aportar el analgésico a demanda, permitiendo a los pacientes un rápido alivio en cortos episodios de intenso dolor, alivio que las formulaciones orales no siempre pueden proporcionar. Hemos mostrado que la morfina i/v en una dosis equivalente al 20% de la dosis vía oral de base, es segura y efectiva en la mayoría de los pacientes que padecen exacerbaciones del dolor. Este tratamiento es de bajo costo y de bajo riesgo.<sup>7</sup>

La administración de opioides vía nasal o a través de la mucosa oral proporciona un mecanismo no invasivo para una absorción más rápida de la droga y un inicio más efectivo del alivio del dolor comparado con la administración v/o. Las drogas lipofílicas tales como el fentanilo, sufentanilo y metadona traspasan fácilmente la barrera hemato-encefálica y son apropiadas para la vía nasal o la mucosa oral. Por otra parte, una solución de morfina con Chitosan (un muco-adherente natural derivado de los crustáceos) también brinda un alivio efectivo en el DE (o dolor irruptivo) del cáncer cuando es administrado vía nasal.<sup>11</sup> El tracto respiratorio y la boca ofrecen una superficie mucosa amplia para la absorción de la droga, permitiéndole su entrada a la circulación sistémica en forma directa, by-paseando el tracto gastrointestinal y el primer escalón metabólico en el hígado. El citrato de fentanilo oral

transmucoso (CFOT) fue diseñado para el manejo del dolor episódico en pacientes tolerantes a los opioides, por ejemplo, que reciben alrededor de 60 mg/día de morfina oral o el equivalente. El CFOT se ha mostrado efectivo en el tratamiento del DE produciendo un inicio más rápido del alivio y un mayor grado de alivio que la morfina vía oral a los 15, 30 y 60 minutos.<sup>12-15</sup> Contradiendo la impresión anecdótica nacida de la experiencia práctica, que la dosis efectiva es una cierta fracción de la dosis opioide diaria, los ensayos clínicos con CFOT no pudieron demostrar relación alguna entre la dosis efectiva de CFOT y el requerimiento diario básico de opioides, sin considerar el tipo de opioide utilizado. Este hallazgo negativo tiene varias posibles explicaciones. El sesenta y seis por ciento de los episodios respondieron al placebo en la misma medida que con el CFOT. Esta respuesta es atribuible al curso normalmente breve, auto-limitado de muchos eventos de DE o a una verdadera respuesta placebo. Por otra parte, estos episodios podrían haberse acabado porque representaban un aumento de poca intensidad del dolor basal. Las diferencias entre las fluctuaciones de intensidad la línea basal del dolor y los picos de DE no son importantes. Más aún, los ensayos clínicos de CFOT no especifican la etiología del DE ni si éstos fueron incidentales o espontáneos en su origen.<sup>12-15</sup>

La mucosa sublingual e intranasal tiene una alta permeabilidad y una extensa vascularización, cualidades que facilitan la absorción rápida sistémica de drogas lipofílicas tales como el fentanilo. La ketamina tiene la ventaja de tener una eficacia que es independiente del grado de tolerancia a los opioides. A pesar de que la validez biológica de las diferentes formulaciones ketamina es variable, se han publicado resultados favorables para éste tratamiento en un ensayo cruzado y controlado con placebo en pacientes oncológicos y no oncológicos que recibían terapia opioide en forma crónica. La ketamina intranasal, administrada en forma de sprays repetidos de 10 mg, en hasta cinco intervalos de 90 segundos, proveyó un alivio estadísticamente significativo dentro de los 10 minutos y solamente un paciente entre 20, no reportó alivio alguno después del tratamiento.<sup>16</sup> La ketamina ha sido utilizada también para tratar el DE en condiciones difíciles, tales como en pacientes con muy alta tolerancia a los opioides que recibían una combinación de opioides intratecales y de anestésicos locales.<sup>17</sup>

***Los tratamientos que utilizan drogas no opioides permiten superar el frecuente problema de la tolerancia analgésica a los opioides***

Los tratamientos que utilizan drogas no opioides permiten superar el frecuente problema de la tolerancia analgésica a los opioides,<sup>18</sup> aunque la perspectiva de la tolerancia a los agentes no opioides en una terapia de larga duración no puede ser descartada y debería ser valorada en futuros estudios. Más aún, la ketamina requiere una titulación cuidadosa y experimentada en virtud de sus bien conocidos efectos dosis-dependientes tanto disfóricos como excitatorios.

### *Perspectivas de traslación*

Los modelos experimentales de dolor por cáncer óseo se han desarrollado en los recientes últimos años para explicar mejor los mecanismos del dolor incidental debido a metástasis óseas. En forma paralela al aumento en la destrucción ósea, las ratas portadoras de tumores mostraron, después de la inoculación de células sarcomatosas en el espacio intramedular del fémur<sup>19</sup>, signos de comportamientos de dolor continuo y de dolor evocado por estímulo. Los segmentos medulares homolaterales que reciben las aferencias primarias del fémur canceroso, mostraban varios importantes cambios neuroquímicos, incluyendo un aumento del péptido pro-hiperalgésico dinorfina, una reacción masiva astrocítica, una internalización del receptor de la sustancia P y una expresión C-fos. Desde el punto de vista fisiopatológico, el dolor incidental podría ser considerado como un estímulo periférico capaz de excitar a las neuronas de la médula hasta un grado patológico, pareciéndose a una forma de alodinia mecánica profunda. Las dosis de morfina requeridas para inhibir los comportamientos nociceptivos comprobados con metástasis óseas experimentales, son generalmente diez veces mayores que aquellas requeridas para aliviar los comportamientos de dolor de una magnitud similar provocados por el dolor inflamatorio.<sup>20</sup> Un reciente ensayo clínico, consistente con esta observación preclínica, encontró que el dolor incidental podría ser controlado aumentando la dosis opioides bastante por encima de las requeridas para controlar el dolor de reposo.<sup>21</sup>

*El dolor oncológico de cada paciente es un mosaico, cuyos mecanismos, localizaciones y características temporales se*

## *articulan en un cuadro individualizado*

Han pasado unos 20 años desde que la OMS declaró que el alivio del dolor canceroso debía ser considerado como una prioridad mayor. Aunque esté todavía en evolución, un sencillo método de tres pasos para el alivio del dolor canceroso ha sido establecido y bien difundido.<sup>22</sup> Al mismo tiempo, el aumento de la atención de los médicos clínicos de todo el mundo hacia el control del dolor oncológico, ha generado una gran cantidad de observaciones clínicas sobre la valoración, la etiología y la terapéutica del dolor por cáncer. Está claro que el dolor canceroso de cada paciente es un mosaico cuyos mecanismos, localizaciones y características temporales se articulan en un cuadro individualizado<sup>23</sup> y que afecta su calidad de vida. Aunque los modelos preclínicos de dolor canceroso permiten ahora una comprensión más profunda de cada uno de dichos elementos – particularmente del dolor episódico – la necesidad dirigirse a cada elemento y de integrar terapias para mejorar la calidad de vida va a desafiar a los médicos de atención primaria, de pacientes y de sus familias, en los tiempos venideros..

### Referencias.

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41:273-281
2. Bruera E, et al. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:348-355
3. Mercadante S, et al. *Cancer* 2002; 94:832-839
4. Caraceni A, et al. *Palliat Med* 2004; 18:177-183
5. Portenoy RK, et al. *Pain* 1999; 81:129-134
6. Fortner BV, et al. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:9-18
7. Mercadante S, et al. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28:505-510
8. Bruera E, et al. *Pain* 1992; 50:75-77
9. Hanks GW, et al. *Br J Cancer* 2001; 84:587-593
10. Collins SR, et al. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16:388-402
11. Pavis H, et al. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24:598-602
12. Coluzzi P, et al. *Pain* 2001; 91:123-130
13. Christie J, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16:3228-3245
14. Farrar J, et al. *J natl Cancer Inst* 1998; 90:611-616
15. Portenoy RK, et al. *Pain* 1999; 79:303-312
16. Carr DB, et al. *Pain* 2004; 110:762-764
17. Mercadante S, et al. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:485-491
18. South S, Smith MT. *Pain: Clin Updates* 2001; IX(5)
19. Davar G, Honoré P. *Pain: Clin Updates* 2002; X(2)



20. Luger NM, et al. Pain 2002; 99:397-406
21. Mercadante S, et al. J Pain Symptom Manage 2004; 27:353-359
22. Eisenberg E, et al. Pain: Clin Updates 2005; XIII(5)
23. Carr DB, et al. J Natl Cancer Inst Monogr 2004; 32:23-31

Autores:

*Sebastiano Mercadante, MD*

*Unidad de Anestesia y Cuidados Intensivos y de Alivio del dolor y Unidad de Cuidados Paliativos.*

*Centro para el Cáncer La Maddalena*

*Medicina Paliativa, Departamento de Anestesia, Cuidados Intensivos y Emergencia Médica.*

*Universidad de Palermo*

*Palermo, Italia*

Email: [terapiadeldolore@la-maddalena.it](mailto:terapiadeldolore@la-maddalena.it)

*Edoardo Arcuri, MD*

*Unidad de Terapia del Dolor y de Cuidados Intensivos*

*Instituto Nacional para el Cáncer "Regina Elena"*

*Roma, Italia*

Traducción al español:

María Florin MD