

# 3 Manejo Farmacológico

## Recomendaciones

13. Un principio esencial para el uso de los analgésicos en el manejo del dolor por cáncer es individualizar el tratamiento. (A)
14. Debe usarse en el horario de administración más simple y la modalidad de manejo de dolor menos invasiva (Consenso del Panel).
15. A menos que exista una contraindicación, el manejo farmacológico del dolor por cáncer de intensidad leve a moderada debe incluir un antiinflamatorio no esteroide (AINE) o acetaminofén (A).
16. Cuando el dolor persiste o aumenta, debe agregarse un opioide (A).
17. Si el dolor es moderado a severo o es persistente, debe aumentarse la dosis o la potencia del opioide (A).
18. La medicación para el dolor persistente relacionado con el cáncer debe administrarse periódicamente, con dosis adicionales según dolor, porque la administración por horario mantiene un nivel constante del fármaco en el organismo y ayuda a prevenir la reaparición del dolor (A).
19. Pacientes que estén recibiendo agonistas puros no deben recibir un opioide agonista-antagonista, pues al hacerlo se puede precipitar un síndrome de abstinencia y aumentar el dolor. (B).
20. La meperidina no debe ser usada cuando se requiere el uso continuo de opioides. (B)
21. La tolerancia y la dependencia física a los opioides son fenómenos previstos con un tratamiento prolongado de opioides. Estas no deben confundirse con adicción. (Consenso del Panel).
22. La vía oral es la vía preferida para la administración de analgésicos, pues es la más conveniente y más favorable relación costo/beneficio. Cuando los pacientes no pueden tomar medicación oral, la vía transdérmica o rectal deben considerarse pues son también relativamente no invasivas (Consenso del Panel).
23. La administración intramuscular de fármacos debe evitarse, ya que es una vía dolorosa e inconveniente, además la absorción no es confiable (B).
24. Antes de considerar el uso de técnicas analgésicas intraespinales se deben emplear dosis sistémicas máximas de opioides y de coanalgésicos. (Consenso del Panel).
25. Los clínicos deben buscar y evaluar de manera sistémica los efectos secundarios potenciales de los opioides. Los efectos secundarios de los opioides pueden variar significativamente de paciente a paciente (B).

26. El estreñimiento es un problema común asociado a la administración prolongada de opioides. Debe anticiparse y tratarse profilácticamente. (B).
27. La naloxona, cuando esta indicada para revertir la depresión respiratoria por opioides, debe ser dosificada para mejorar la función respiratoria sin revertir la analgesia (B).
28. Los placebos no deben usarse en el manejo del dolor por cáncer. (Consenso del Panel)
29. Los pacientes deben recibir el plan del manejo del dolor por escrito (A).
30. Se debe hacer una comunicación sobre el manejo del dolor cuando el paciente es transferido de un lugar a otro (B).

La terapia farmacológica es el pilar de las diferentes modalidades terapéuticas disponibles para el manejo del dolor por cáncer. Es efectiva, de relativo bajo riesgo, no es costosa y usualmente es de inicio rápido. **Un principio esencial al usar medicamentos para el manejo del dolor por cáncer es el de individualizar el tratamiento en cada paciente (Foley, 1985a).**

Tres diferentes clases de fármacos son usados solos o más comúnmente en combinación para el manejo del dolor en el paciente con cáncer:

- Anti inflamatorios no esteroides (AINES) y acetaminofén
- Opioides
- Analgésicos adyuvantes

Antes de seleccionar los fármacos para el manejo del dolor, identifique la(s) causa(s) del dolor, evalúe su intensidad y después titule la medicación de acuerdo con la intensidad del dolor y las otras características.

**Inicialmente debe usarse el horario de administración más simple y la modalidad de manejo de dolor menos invasiva.** Después de iniciar la terapia farmacológica se debe evaluar el dolor para determinar la eficacia analgésica. Si el alivio del dolor es inadecuado con los analgésicos opioides, las dosis deben aumentarse hasta que se logre alivio del dolor o aparezcan efectos secundarios inaceptables. En el caso de AINES y analgésicos adyuvantes (los cuales tienen efecto máximo para su eficacia analgésica) si se alcanza el límite superior de la dosis recomendada el medicamento debe suspenderse y debe recetarse un segundo agente de la misma clase.

En la mayoría de los casos, el dolor por cáncer puede ser manejado con la administración oral de medicamentos, sin embargo si existe dificultad en la deglución o alteraciones gastrointestinales que afecten la absorción del medicamento o la cantidad requerida es muy alta, se puede considerar vías alternas de administración ( Coyle, Adelhardt, Foley et al., 1990; Grond, Zech, Schug, et al., 1991). La tabla 8 resume algunas de las ventajas y desventajas de las terapias para el dolor por cáncer.

## La Escalera Analgésica de la OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) diseñó un método simple, validado y efectivo para asegurar una terapia razonable para el dolor por cáncer (World Health Organization, 1990 y 1996). Este método es efectivo para aliviar el dolor en aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer (Ventafridda, Caraceni, and Gamba, 1990) y en más del 75% de los pacientes terminales con cáncer (Grond, Zech, Schug, et al., 1991). Este manejo está basado en el concepto de una escalera analgésica. (figura 2)

Los cinco conceptos esenciales de la terapia farmacológica de la OMS para el dolor por cáncer son:

- Por vía oral.
- Por horario.
- Escalonada.
- De manera individual.
- Con atención al detalle.

**El primer peldaño de la terapia para el dolor leve a moderado es el uso de acetaminofén, aspirina u otro AINE.** Se pueden usar adyuvantes para aumentar la eficacia analgésica o bien para tratar síntomas asociados que exacerban el dolor y proporcionar una actividad analgésica adicional en los diferentes tipos de dolor.

**Cuando el dolor persiste o aumenta, se le debe agregar al AINE (no sustituir) un opioide, como la codeína o la hidrocodona.** Los opioides en este peldaño son comúnmente administrados en combinaciones fijas con acetaminofén y aspirina, dado que esta combinación proporciona analgesia adicional (Weingart, Sorkness, y Earhart, 1985). Pero los productos con combinaciones fijas pueden ser de utilidad limitada por la dificultad para manejar cada medicamento por separado. Por ejemplo algunas combinaciones tienen un contenido bajo de opioide pero un contenido elevado de acetaminofén o de AINE, pudiendo producir toxicidad relacionada con la dosis del AINE.

**Si el dolor es persistente o de moderada a severa intensidad debe tratarse con un opioide más potente o incrementando la dosis.** Drogas como la codeína o la hidrocodona pueden ser reemplazados con opioides más potentes (usualmente morfina, hidromorfona, metadona, fentanilo o levorfanol), como se describen a continuación.

**El tratamiento para el dolor persistente relacionado con el cáncer debe administrarse por horario con dosis adicionales según la intensidad del dolor, pues la administración por horario mantiene un nivel constante de fármaco y ayuda a prevenir la reaparición del dolor.** Cuando los pacientes con dolor moderado a severo son vistos por primera vez por el clínico deben iniciarse en el segundo o el tercer peldaño de la escalera.

**Tabla 8 Ventajas y Desventajas de las Terapias Analgésicas**

Intervenciones	Ventajas	Desventajas
<b>Analgésicos Orales</b> Acetaminofén Aspirina AINES	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Útiles en amplia variedad de síndromes dolorosos cuando el dolor es de intensidad leve o moderada</li> <li>2. Fácilmente disponibles, algunos son incluso de venta libre (ibuprofen, naproxen, ASA, y acetaminofén en dosis bajas).</li> <li>3. Proveen analgesia adicional cuando se combinan con los opioides y con otras técnicas analgésicas.</li> <li>4. Pueden ser administrados por el paciente o por la familia.</li> <li>5. En general son poco costosos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tienen efecto techo para la analgesia.</li> <li>2. Presentan efectos colaterales especialmente gastropatía inducida por AINES y toxicidad renal que pueden ser serios.</li> <li>3. Pueden incrementar el riesgo de sangrado en pacientes trombocitopénicos</li> <li>4. Algunos AINES pueden ser muy costosos.</li> </ol>
<b>Opioides Orales</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Son efectivos tanto en dolor localizado como en dolor generalizado.</li> <li>2. Se pueden prescribir incluso en dosis altas, atendiendo la posible presencia de efectos colaterales</li> <li>3. Existen amplias opciones terapéuticas</li> <li>4. Poseen propiedades ansiolíticas y sedantes que pueden ser útiles.</li> <li>5. Pueden ser administrados por el paciente o la familia.</li> <li>6. Son en general poco costosos.</li> <li>7. Algunos opioides están disponibles en forma de liberación controlada.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La presencia de efectos colaterales puede limitar la efectividad</li> <li>2. La mayoría de estas sustancias requiere prescripción especial.</li> <li>3. Existen mitos y temores muy arraigados ligados al empleo de los opioides.</li> </ol>
<b>Opioides Transdérmicos</b> (Fentanilo)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Larga duración de acción con un solo parche (48-72 h)</li> <li>2. Permite el empleo de un opioide potente en pacientes que no toleran la morfina o sus análogos.</li> <li>3. Algunos pacientes encuentran este sistema fácil de usar.</li> <li>4. Permite la administración continua de un opioide sin requerir de bombas o agujas.</li> <li>5. Puede ser administrado por el paciente o su familia.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Los efectos colaterales no son rápidamente reversibles.</li> <li>2. Es difícil titular las dosis rápidamente.</li> <li>3. El inicio de acción es relativamente lento.</li> <li>4. Requiere medicación adicional de acción rápida para el alivio de picos del dolor.</li> <li>5. Es un sistema relativamente costoso.</li> </ol>
<b>Opioides Rectales</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vía relativamente fácil de usar cuando la ruta oral no se puede emplear.</li> <li>2. Existen supositorios de otros opioides para pacientes que no toleran la morfina.</li> <li>3. Su aplicación es fácil por el propio paciente o por la familia.</li> <li>4. Esta vía de aplicación es menos costosa que la aplicación subcutánea o intravenosa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Existen limitaciones culturales para su aplicación.</li> <li>2. Los efectos colaterales pueden limitar su efectividad analgésica.</li> <li>3. Inicio de acción relativamente lento.</li> <li>4. Están contraindicados en pacientes con bajo recuento de leucocitos o de plaquetas (riesgo de infección o de sangrado).</li> </ol>

Intervenciones	Ventajas	Desventajas
<b>Aplicación Subcutanea</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proporciona alivio rápido del dolor en ausencia de ruta intravenosa.</li> <li>2. Cuando se debe administrar en casa medicamentos por esta ruta, los de elección son la hidromorfona y la morfina.</li> <li>3. Cuando se administran con técnica PCA permiten rápida titulación individual de la dosis y aportan al paciente sentido de autocontrol.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Existe la limitante del volumen que se puede infundir (2-4 mL/h)</li> <li>2. Pueden haber complicaciones en el sitio de aplicación como induración e irritación.</li> <li>3. Se requiere personal de enfermería entrenado y apoyo farmacéutico.</li> <li>4. Se puede requerir de bombas de infusión y de equipos desechables que incrementan costos.</li> </ol>
<b>Infusión Intravenosa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Puede proporcionar alivio rápido del dolor.</li> <li>2. La mayoría de los opioides pueden ser administrados por esa ruta.</li> <li>3. Prácticamente no hay limitación en los volúmenes de infusión.</li> <li>4. Cuando se emplea la técnica PCA se puede lograr una titulación rápida y el paciente mejora su sensación de autocontrol</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Entre las complicaciones potenciales se cuentan la infección y la infiltración en el sitio de la infusión.</li> <li>2. Se requiere enfermería entrenada y apoyo farmacéutico.</li> <li>3. Se puede requerir de equipos costosos y materiales desechables.</li> </ol>
<b>Ruta Epidural, Intratecal e Intraventricular</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Util en casos de dolor que no responde a terapias menos invasivas.</li> <li>2. Se pueden agregar anestésicos locales a los opioides espinales logrando así analgesia adicional.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Puede ocurrir tolerancia más rápidamente que por vía oral o rectal.</li> <li>2. La infección en el sitio del catéter puede ocasionar meningitis o abscesos peridurales.</li> <li>3. El prurito y la retención urinaria son mas frecuentes que con la aplicación oral o parenteral.</li> <li>4. Estos procedimientos están contraindicados cuando hay compresión aguda de la médula espinal.</li> <li>5. Se requiere entrenamiento especial</li> <li>6. Se requiere monitorización cuidadosa, especialmente al comienzo de la terapia o cuando se incrementan las dosis.</li> <li>7. Puede requerir equipos costosos, equipos desechables, además se recargan los honorarios.</li> </ol>
<b>Bloqueos Neurolíticos Regionales</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efectivos para alivio del dolor en casos específicos, p.e. cáncer pancreático.</li> <li>2. Puede ser útil en casos de dolor relacionado con el movimiento y en dolor visceral abdominal refractario a otras terapias.</li> <li>3. Puede disminuir los requerimientos de analgésicos (y los efectos secundarios) en casos de dolor localizado.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Existen riesgos como hipotensión postural, incontinencia intestinal vesical y debilidad en miembros inferiores.</li> <li>2. El procedimiento es irreversible.</li> <li>3. Requiere personal experimentado.</li> <li>4. Añade costos por honorarios y costos quirúrgicos.</li> </ol>

**Tabla 8 Ventajas y Desventajas de las Terapias Analgésicas**

Intervenciones	Ventajas	Desventajas
<b>Neurocirugía Ablativa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Puede ser útil en dolor relacionado con el movimiento o dolor de la parte inferior del cuerpo refractario a otras terapias.</li> <li>2. Rápido inicio de la analgesia</li> <li>3. La cordotomía percutánea puede practicarse bajo anestesia local.</li> <li>4. Puede disminuir los requerimientos de analgésicos (y los efectos secundarios) en casos de dolor localizado.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A 6 meses de seguimiento el alivio del dolor por cordotomía es tan sólo del 50%.</li> <li>2. El procedimiento es irreversible.</li> <li>3. Se requiere entrenamiento especial</li> </ol>
<b>Corticoesteroides</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efectivos en dolor asociado a procesos inflamatorios p.e. dolor óseo.</li> <li>2. Pueden producir efectos citotóxicos en algunos tumores.</li> <li>3. Pueden ser administrados oralmente o por vía parenteral.</li> <li>4. Pueden incrementar el apetito.</li> <li>5. Pueden producir euforia en algunos pacientes.</li> <li>6. Pueden disminuir el dolor relacionado con tumores en la médula espinal o el sistema nervioso central.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El uso prolongado se asocia con supresión adrenal y alteraciones en fluidos y electrolitos.</li> <li>2. Aumenta el riesgo de gastritis.</li> <li>3. El uso prolongado incrementa el riesgo de infección y la inmunosupresión.</li> <li>4. Algunos pacientes experimentan inestabilidad emocional o psicosis.</li> <li>5. Pueden suprimir (enmascarar) la fiebre asociada a la infección.</li> </ol>
<b>Anticonvulsivos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Útiles en síndromes dolorosos periféricos asociados al dolor neuropático especialmente en dolor lacinante o quemante.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pueden incrementar la sedación.</li> <li>2. Se requiere monitorización para prevenir la toxicidad asociada a incrementos en los niveles séricos.</li> <li>3. Puede ocurrir mielosupresión idiosincrática o dosis dependiente, limitando su utilidad.</li> </ol>
<b>Antidepresivos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Útiles en síndromes dolorosos asociados al dolor neuropático y en dolor causado por cirugía, quimioterapia o infiltración nerviosa.</li> <li>2. Puede ser benéfica en pacientes con náusea y vómito inducido por opioides.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pueden incrementar la sedación.</li> <li>2. Los efectos anticolinérgicos de algunos antidepresivos pueden ser molestos para los pacientes.</li> <li>3. La toxicidad hepática, cardiovascular y del SNC pueden limitar su utilidad.</li> </ol>
<b>Hidroxicina</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cuando se administra en altas dosis (100 mg.) algunos antihistamínicos pueden producir analgesia adicional con dosis terapéuticas de opioides.</li> <li>2. Puede ser benéfica en pacientes con náusea y vómito inducido por opioides.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. En dosis altas tiene potencial de inducir depresión respiratoria adicional a la inducida por opioides, pero esta depresión no es reversible con naloxona.</li> <li>2. Puede causar sedación importante.</li> </ol>
<b>Radioterapia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trata el tumor directamente, especialmente útil en metástasis óseas.</li> <li>2. Puede proporcionar rápido alivio del dolor.</li> <li>3. Una sola dosis es efectiva en muchos pacientes.</li> <li>4. Fácilmente disponible.</li> <li>5. Los radiofármacos y algunas formas de radioterapia pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades diseminadas.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cuando se requieren varias sesiones puede aumentar el riesgo y la incomodidad para el paciente.</li> <li>2. Puede ocurrir mielosupresión especialmente en pacientes que previamente han recibido quimioterapia, teleterapia de campo amplio o radiofármacos.</li> </ol>

Intervenciones	Ventajas	Desventajas
<b>Relajación, Imaginería, Retroalimentación, Distracción y Reconceptualización</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pueden disminuir el dolor y la ansiedad sin los efectos colaterales propios de los fármacos.</li> <li>2. Pueden ser utilizados como adyuvantes de las otras terapias.</li> <li>3. Pueden incrementar en el paciente el sentido de autocontrol.</li> <li>4. En general son técnicas no costosas que no requieren equipo especial y son fáciles de utilizar.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El paciente debe ser motivado para emplear estas técnicas.</li> <li>2. Se requiere dedicación de tiempo por parte del personal profesional para enseñar estas técnicas.</li> </ol>
<b>Educación del Paciente</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efectivas para mejorar la capacidad de adhesión del paciente al tratamiento.</li> <li>2. Existe disponibilidad de materiales de enseñanza.</li> <li>3. Se promueve el autocuidado y el manejo de los efectos colaterales.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Requiere mucha dedicación de los profesionales para la enseñanza.</li> </ol>
<b>Psicoterapia, Ayuda Estructurada e Hipnosis</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pueden disminuir el dolor y la ansiedad en pacientes cuyo dolor es de difícil manejo.</li> <li>2. Pueden incrementar la capacidad de adaptación del paciente.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se requieren terapeutas entrenados.</li> </ol>
<b>Estimulación Cutánea (Calor Superficial, Frio y Masajes)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pueden reducir el dolor, la inflamación y/o el espasmo muscular.</li> <li>2. Pueden complementar otras modalidades terapéuticas.</li> <li>3. Relativamente fáciles de usar.</li> <li>4. Pueden ser usados por el paciente o por su familia.</li> <li>5. Relativamente bajo costo.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El calor puede incrementar el sangrado y el edema después del trauma agudo.</li> <li>2. El frío está contraindicado en tejidos isquémicos.</li> </ol>
<b>Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea (TENS)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Puede proporcionar alivio del dolor sin los efectos colaterales de los medicamentos.</li> <li>2. Puede complementar la mayoría de las modalidades analgésicas.</li> <li>3. Le da al paciente autocontrol sobre el dolor.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Para iniciar el tratamiento se requiere de personal entrenado</li> <li>2. Existe el riesgo de infección y sangrado.</li> </ol>
<b>Acupuntura</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Puede proporcionar alivio del dolor con muy pocos efectos colaterales.</li> <li>2. Puede complementar la mayoría de las terapias.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se requiere personal entrenado.</li> </ol>
<b>Grupos de Apoyo</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pueden mejorar la capacidad de lucha del paciente.</li> <li>2. Incrementan el sentido de control.</li> <li>3. Aportan ayuda a la familia y al paciente.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ninguna desventaja identificada.</li> </ol>
<b>Asistencia Religiosa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Incrementa la capacidad de lucha del paciente.</li> <li>2. Puede proveer el bienestar espiritual y emocional.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ninguna desventaja identificada.</li> </ol>

## Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINES)

Los AINES son usados como terapia inicial en dolor leve, porque son efectivos, usualmente son de venta libre y pueden ser usados en combinación con opioides y analgésicos adyuvantes si la intensidad del dolor aumenta. El acetaminofén está incluido en este grupo, a pesar que su efecto antiinflamatorio es escaso, tiene una potencia analgésica y características farmacológicas similares a los AINES. Una ventaja importante del acetaminofén en comparación con los otros AINES es que no afecta la función plaquetaria, lo que lo hace menos riesgoso cuando se usa en pacientes trombocitopénicos. Es también relativamente económico.

Los AINES disminuyen los niveles de mediadores inflamatorios que se generan en el sitio de la lesión tisular al inhibir la ciclooxigenasa, la cual cataliza la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas y leucotrienos (Sunshine and Olsen, 1989). Estos mediadores sensibilizan los nervios a los estímulos dolorosos. Aunque los AINES pueden también ejercer acciones en el sistema nervioso central, estos fármacos no activan los receptores opioides y por lo tanto producen analgesia por un mecanismo diferente. Por lo tanto:

- El uso simultáneo de opioides y AINES o acetaminofén usualmente proporciona más analgesia que la que puede lograr una individualmente.
- La adición de AINES o acetaminofén a los analgésicos opioides puede lograr un “efecto ahorrador” de forma que una dosis menor de opioides puede aliviar el dolor con menos efectos secundarios (Hodsmán, Burns, Blyth, et al., 1987; Weingart, Sorkness, and Earhart, 1985).

En comparación con los opioides, los AINES tienen un espectro diferente de toxicidad. Usados como agentes únicos los AINES tienen efecto máximo o tope en su potencial analgésico, y por lo tanto no se recomienda el uso de dosis más altas que las especificadas.

Los salicilatos no acetilados como el salsalato, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio colina no afectan marcadamente la agregación plaquetaria y no alteran el tiempo de sangrado. (Danesh, Saniabadi, Russell, et al., 1987; Day, Furst, Graham et al., 1987; Estes and Kaplan, 1980; Morris, Sherman, McQuain, et al., 1985; Stuart and Pisko, 1981; Zucker and Rothwell, 1978). La aspirina, el prototipo de los salicilatos acetilados, produce inhibición irreversible de la agregación plaquetaria, lo que puede prolongar el tiempo de sangrado varios días después de la ingestión, (Stuart, Murphy, Oski, et al., 1972; Sutor, Bowie, and Owen, 1971; Weiss, Aledont, and Kochwa, 1968). Los salicilatos no acetilados (salicilato de sodio y trisalicilato de magnesio colina), tienen efectos mínimos sobre la agregación plaquetaria y al parecer no alteran clínicamente el tiempo de sangrado (Day, Furst, Graham et al., 1987; Morris, Sherman, McQuain et al. 1985; Stuart, Murphy, Oski, et al., 1981; Zucker and Rothwell, 1978). Otros AINES producen inhibición reversible de la agregación plaquetaria, la cual persiste mientras el fármaco esté presente en la circulación sistémica (Schlegel, 1987). Por lo tanto con la excepción de los sali-

cilatos no acetilados mencionados, los AINES deben ser evitados en pacientes trombocitopénicos o con alteración en la coagulación.

Los AINES se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas y por lo tanto pueden desplazar otros medicamentos como la cumadina, metotrexate, digoxina, ciclosporina, hipoglicemiantes orales y derivados de las sulfas. Estas alteraciones pueden aumentar los efectos terapéuticos o tóxicos de cada uno de éstos medicamentos. El uso de AINES ha sido asociado con toxicidad gastrointestinal leve (dispepsia, ardor epigástrico, náusea, vómito, anorexia, diarrea, estreñimiento, flatulencia, sensación de llenura, dolor epigástrico y abdominal) y grave (sangrado, úlceras, perforación). Los efectos graves no siempre son precedidos por efectos gastrointestinales menores; los pacientes deben ser informados de la importancia de reportar cualquier síntoma gastrointestinal.

La toxicidad hepática y renal pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con AINES, pero es más común durante el uso crónico (Sunshine and Olsen, 1989). El riesgo de toxicidad renal es mayor en pacientes con edad avanzada, enfermedad renal preexistente, insuficiencia cardíaca, alteraciones en la función hepática, hipovolemia y terapia concomitante con otros fármacos nefrotóxicos como los diuréticos o con niveles altos de angiotensina II o catecolaminas. Los efectos antipiréticos y antiinflamatorios de los AINES pueden enmascarar los síntomas y signos usuales de infección.

Los efectos adversos de los AINES que pueden ocurrir en cualquier momento incluyen:

- Insuficiencia renal.
- Hepatotoxicidad.
- Sangrado.
- Úlcera gástrica

**Aunque los AINES son efectivos para aliviar el dolor leve y tienen “efecto ahorrador de opioides” en el dolor moderado a severo, su uso debe monitorearse cuidadosamente especialmente en ancianos para detectar tempranamente efectos secundarios.**

La mayoría de los AINES están disponibles en jarabes, tabletas y cápsulas y algunos están disponibles en solución oral. En casi todos los países se dispone de supositorios rectales de aspirina, acetaminofén y de otros AINES o pueden ser fabricados fácilmente por el farmacéutico. El ketorolaco es el único AINE actualmente autorizado como analgésico para administración parenteral por periodos cortos. La tabla 9 al final del capítulo proporciona la dosis del acetaminofén y de los AINES.

No es posible predecir cual AINE será mejor tolerado por un paciente en particular, ningún AINE ha demostrado superioridad sobre otros para aliviar el dolor. Una vez un AINE ha sido seleccionado la dosis debe aumentarse hasta que el dolor haya sido aliviado o la dosis máxima recomendada haya sido alcanzada. La duración de la analgesia no siempre se correlaciona con la vida media plasmática de los AINES. Por lo tanto la respuesta del paciente debe

**Tabla 9 Guías de Dosificación para Acetaminofén y AINES**

Droga	Dosis Recomendada para Adultos y Niños <sup>1</sup> > 50 Kilos	Dosis Recomendada para Niños y Adultos <sup>2</sup> < 50 Kilos
<b>Acetaminofén y AINES de Prescripción Libre (O.T.C.)</b>		
Acetaminofén <sup>3</sup>	650 mg. cada 4 horas 975 mg. cada 6 horas	10 a 15 mg. /kg. c/4 h. 15 a 20 mg./kg. c/4 h (rectal)
Aspirina <sup>4</sup>	650 mg. cada 4 horas 975 mg cada 6 horas	10 a 15 mg./kg. c/4 h. 15-20mg/kg c/4 h (rectal)
Ibuprofeno (Motrin)	400-600 mg. cada 6 horas	10 mg./kg. c/6 a 8 h <sup>5</sup>
<b>AINES de Prescripción Médica</b>		
Carpofen (Rimadyl)	100 mg tres veces al día	
Choline magnesium (Trisalate)	1,000 – 1,500 mg tres veces al día	25mg/kg tres veces al día
Salicylate de Choline <sup>6</sup> (Arthropan)	870 mg cada 3-4 h	
Diflunisal (Dolobid) <sup>7</sup>	500 mg. cada 12 horas	
Etodolac (Lodine)	200 - 400 mg. cada 6 a 8 horas	
Fenoprofen Calcico	300 - 600 mg. cada 6 horas	
Ketoprofen (Orudis)	25-60 mg cada 6-8 h	
Ketoprofen trometamina <sup>8</sup> (Tromethamine)	10 mg. cada 4-6 horas hasta un máximo de 40mg/día	
Magnesium salicylate (Doan's, Magan, Mobidin, otras)	650 mg cada 4 h	
Meclufenamato Sódico <sup>9</sup> (Meclomen)	50- 100 mg. cada 6 horas	
Acido Mefenamico (Ponstan)	250 mg. cada 6 horas	
Naproxen (Naprosyn)	250 - 275 mg. cada 6-8 horas	5 mg. /kg. c 8 horas
Naproxen Sódico (Apronax)	275 mg. cada 6-8 horas	
Salicilato Sódico	325-650 c 3-4 h	
<b>AINES Parenterales</b>		
Ketorolaco Trometamina (Toradol)	60 mg para iniciar, luego 30 mg cada 6 h. La dosis IM no debe exceder 5 días.	

<sup>1</sup> Sólo se incluyen los medicamentos aprobados por la FDA como analgésicos en pediatría.

<sup>2</sup> El acetaminofén y los AINES deben ser ajustados por peso en niños y en adultos con menos de 50 kilos de peso.

<sup>3</sup> El acetaminofén a diferencia de los otros AINES carece de actividad antiinflamatoria y de actividad antiagregante plaquetaria.

guiar al clínico en seleccionar el intervalo de administración. Debido a que los AINES y los analgésicos adyuvantes tienen efecto tope en su eficacia, si un paciente no responde a la dosis máxima de un AINE, otro AINE debe iniciarse antes de suspender esta clase de analgésicos. La selección inicial de un AINE debe basarse en la eficacia, seguridad y costo relativo.

## Opioides

Por su efectividad, dosificación fácil y relación riesgo/beneficio, los opioides son la clase más importante de analgésicos en el manejo del dolor moderado a severo. Los opioides producen analgesia al unirse a receptores específicos dentro y fuera del SNC (Stein, 1993; Hargreaves and Joris, 1993). Los analgésicos opioides se clasifican en agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas, dependiendo del receptor específico al cual se unen y a la actividad intrínseca sobre el receptor.

Los agonistas puros comúnmente usados incluyen morfina, hidromorfona, codeína, tramadol, oxicodona, hidrocodona, metadona, levorfanol y fentanilo. Estos opioides se clasifican como agonistas puros porque no tienen tope en su eficacia analgésica y no revierten o antagonizan los efectos de los otros opioides dentro de su clase cuando se administran simultáneamente. Los efectos secundarios incluyen estreñimiento, náusea, retención urinaria, confusión, sedación y depresión respiratoria. La incidencia y severidad de los efectos secundarios son diferentes para cada producto.

La buprenorfina es un agonista parcial. Tiene una eficacia intrínseca relativamente baja en el receptor opioide en comparación con los agonistas puros y tiene un efecto tope para la analgesia.

Los agonistas-antagonistas en uso clínico incluyen pentazocina, butorfanol, dezocina y nalbufina. Estos fármacos tienen techo para la analgesia. En contraste con los agonistas puros, estos medicamentos bloquean la analgesia opioide en un tipo de receptor ( $\mu$ ) o son neutrales en este receptor, mientras que simultáneamente activan un receptor opioide diferente ( $\kappa$ ). **Pacientes que estén recibiendo agonistas puros no deben recibir un opioide agonista-**

---

<sup>4</sup> ASA es el estándar contra el cual son comparados los otros AINES. Puede inhibir la agregación plaquetaria por más de 1 semana y causar sangrado. ASA no se recomienda en niños con fiebre o enfermedades virales por su asociación con el síndrome de REYE.

<sup>5</sup> La FDA no aprueba el empleo de fármacos de venta libre en pediatría, su aprobación oficial es como fármacos de prescripción para la fiebre. Sin embargo los médicos tienen experiencia sobre el uso de estos fármacos como analgésicos en pediatría.

<sup>6</sup> Puede tener actividad antiplaquetaria.

<sup>7</sup> Su administración con antiácidos puede disminuir la absorción

<sup>8</sup> Para ser usado por corto tiempo solamente

<sup>9</sup> Se ha descrito anemia hemolítica autoinmune asociada con el uso prolongado de los fenamatos

<sup>10</sup> Tiene la misma toxicidad gastrointestinal que los AINES orales

**Nota:** Solamente los AINES arriba mencionados han recibido la aprobación del FDA, pero existe experiencia clínica con otras drogas.

**antagonista pues al hacerlo se puede precipitar un síndrome de abstinencia y aumentar el dolor.**

La morfina es el opioide más comúnmente usado en el tratamiento del dolor moderado a severo por su disponibilidad en una gama amplia de presentaciones, por su farmacocinética y farmacodinamia bien definidas y su relativo bajo costo.

La meperidina puede ser útil por periodos cortos (ej. Por pocos días) para tratamiento del dolor agudo y el manejo de los temblores inducidos por medicación, pero generalmente se debe evitar en pacientes con cáncer debido a su corta vida media de acción (2.5 a 3.5 horas) y a su metabolito tóxico, la normeperidina. Este metabolito se acumula, especialmente cuando la función renal esta alterada y produce estimulación del SNC que puede llevar a disforia, agitación y convulsiones (Kaiko, Foley, Grabinski, et al., 1983). **La meperidina no se debe usar cuando se requiere el uso continuo de un opioide.**

Ver dosis equianalgésicas de los opioides más comúnmente usados y las dosis iniciales para estos fármacos en las tablas 10 y 11.

## **Tolerancia y Dependencia Física** \_\_\_\_\_

**La tolerancia y la dependencia física son fenómenos esperados en tratamiento prolongado con opioides y no deben confundirse con la dependencia psicológica (“adicción”) manifestada con el abuso de drogas.** La confusión de estos términos lleva a prácticas inadecuadas en la prescripción, administración y suministro de opioides para el dolor por cáncer y contribuye al problema del subtratamiento.

**La presencia de tolerancia a los opioides y la dependencia física no equivalen a adicción.**

La dependencia física es evidente cuando los opioides se suspenden abruptamente o cuando se administra naloxona y se manifiesta típicamente como ansiedad, irritabilidad, escalofríos, oleadas de calor, dolor articular, lagrimeo, rinorrea, diaforesis, náusea, vómito, cólico abdominal y diarrea. La forma más leve del síndrome de abstinencia a los opioides puede confundirse con el resfriado común. Para los opioides con vida media corta (ej. Codeína, hidrocodona, morfina, hidromorfona), el inicio de los síntomas de abstinencia puede ocurrir dentro de las primeras 6 a 12 horas con un pico a las 24 a 72 horas después de la suspensión. Con los opioides con vida media larga (ej., Metadona, levorfanol, fentanilo transdérmico), el inicio del síndrome de abstinencia puede demorarse hasta 24 horas o más después de la suspensión del medicamento y puede ser de menor intensidad. La aparición del síndrome de abstinencia define la dependencia física a los opioides, la cual puede ocurrir con solamente dos semanas de terapia opioide, pero esto no implica dependencia psicológica o adicción. La mayoría de los pacientes con cáncer toman opioides por más de dos semanas y raramente muestran comportamiento de

abuso de drogas y la dependencia psicológica que caracteriza la adicción. (Portenoy and Payne 1992).

Los pacientes con cáncer requieren ocasionalmente la suspensión o disminución rápida de las dosis de opioides cuando la causa del dolor es eliminada efectivamente con los tratamientos antineoplásicos o cuando la percepción dolorosa es modificada por procedimientos neurolíticos o neuroablativos. En tales circunstancias, el síndrome de abstinencia puede ser evitado si se proporciona la mitad de la dosis que venía recibiendo el paciente (los primeros dos días) y luego se reduce la dosis un 25 % cada dos días, hasta que la dosis total sea de 30 mg/día (equivalente de morfina). El medicamento puede suspenderse después de estar recibiendo estas dosis por dos días (American Pain Society, 1992). La clonidina transdérmica (0.1 a 0.2 mg/día), puede reducir la ansiedad, taquicardia y otros síntomas autonómicos asociados con el síndrome de abstinencia.

La tolerancia a los opioides es definida como la necesidad de aumentar la dosis a través del tiempo para mantener el alivio del dolor. Para la mayoría de los pacientes con cáncer, el primer indicador de tolerancia es la disminución en la duración de la analgesia con la dosis administrada. El aumento en el requerimiento de la dosis se relaciona consistentemente con la progresión de la enfermedad, que produce un aumento en la intensidad del dolor (Foley, 1985a). Los pacientes con enfermedad estable usualmente no requieren un aumento en las dosis (Foley, 1993; Levy, 1989).

## Titulación de la Dosis

---

Los opioides deben ajustarse en cada paciente para lograr aliviar el dolor con un nivel aceptable de efectos secundarios. Generalmente se requiere hacer ajustes en el transcurso del tiempo. Con la excepción del fentanilo transdérmico, no existen dosis tope o dosis máximas recomendadas para los opioides agonistas puros, de hecho dosis muy grandes de morfina, por ejemplo varios cientos de miligramos cada 4 horas, pueden ser necesarios para el dolor severo en un paciente con cáncer (Foley 1985a).

El alivio efectivo puede ser logrado con la anticipación y prevención del dolor. **Debido a que muchos pacientes tienen dolor persistente o constante es importante usar los opioides con un esquema periódico, y no "según dolor"**. La administración de analgésicos por horario permite que cada dosis sea efectiva antes que la dosis previa haya perdido su efectividad. Cuando se inicia un nuevo fármaco el paciente debe recibir dosis adicionales según el dolor de las primeras 24 a 48 h para definir mejor el *requerimiento diario total*.

Además de la titulación de cada fármaco en particular se deben ajustar las diferentes modalidades analgésicas cuando el dolor es persistente y de intensidad moderada a severa. ( Ver Figura 3)

El manejo del dolor de intensidad moderada a severa debe iniciarse con opioides orales en combinación con un AINE o acetaminofén. La dosis ópti-

**Tabla 10 Dosis Equivalentes de Analgésicos Opioides para Adultos y Niños > 50kg de Peso<sup>1</sup> sin Exposición Previa a los Opioides**

Droga	Dosis Equianalgésica Aproximada		Dosis Inicial en Dolor Moderado a Severo	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral
<b>Opioides Agonistas</b>				
Morfina <sup>3,4</sup>	30 mg. c/3-4 h (repetir dosis x horario) 60 mg. c/3-4 h (como dosis única o como dosis intermitente).	10 mg. c/3-4 h	30 mg. c/3-4 h	10 mg. c/3-4 h
Morfina de Liberación Controlada <sup>3</sup> (MS Contin, Oramorph)	90-120 mg. c/12 h	N.D.	90-120 mg. c/12 h	N.D.
Hidromorfona <sup>3</sup> (Dialudid)	7.5 mg. c/3-4 h.	1.5 mg. c/3-4 h	6 mg. c/3-4 h.	1.5 mg. c/3-4 h.
Levorphanol (Levo-Dromoran)	4 mg c/6-8 h	2 mg c/6-8 h	4 mg c/6-8 h	2 mg c/6-8 h
Meperidina (Demerol)	300 mg. c/2-3 h	100 mg. c/3 h.	No recomendada	100 mg. c/3 h.
Metadona (Dolophine, Methadose, otros)	20 mg. c/6-8 h	10 mg. c/6-8 h	20 mg. c/6-8 h	10 mg. c/6-8 h
Orxymorpha <sup>3</sup> (Numorphan)	N/D	1 mg c /3-4 hr	ND	1 mg q /3-4 h
<b>Combinación de Opioides y AINES<sup>5</sup></b>				
Codeína (con aspirina o acetaminofén)	180-200 mg c/3-4 h	130 mg. c/3-4 h	60 mg. c/3-4 h	60 mg. c/2 h. (IM/SC)
Hydrocondona (en Lorcet, Lortab, Vocodin, y otras)	30 m c 3-4 h	ND	10 mg c 3-4 h	ND
Oxicodona (Roxicodone, también en Percocet, Percodan, Tylox y otras)	30 mg. c/3-4 h	ND	10 mg. c/3-4 h	ND

<sup>1</sup> Precaución: Las dosis recomendadas son aplicables en adultos o niños con más de 50 kg. de peso. Para niños o adultos con menos de 50 kg. ver Tabla No. 11.

<sup>2</sup> Precaución: Las dosis recomendadas no son aplicables en pacientes con falla hepática o renal u otras condiciones que afecten el metabolismo u otros parámetros farmacocinéticos.

<sup>3</sup> Precaución: Para morfina, hidromorfona y oxymorpha la vía rectal es una alternativa en pacientes que no toleran vía oral. Las dosis equianalgésicas pueden variar de las orales y parenterales por diferencias farmacocinéticas.

<sup>4</sup> El fentanilo transdérmico (Duragesic) es una opción. La dosificación del fentanilo transdérmico no se calcula como equianalgésico a una dosis única de morfina. Se recomienda revisar las especificaciones del fabricante. Dosis mayores a 25 µg/h no deben ser utilizadas en pacientes que no han recibido opioides.

<sup>5</sup> Precaución: Las dosis de aspirina y acetaminofén en combinación con preparaciones de AINES y opioides deben ser ajustadas al peso del paciente. La aspirina es contraindicada en niños con fiebre u otra enfermedad viral por su asociación al síndrome de REYE.

<sup>6</sup> Precaución: No se recomiendan dosis de codeína por encima de 65 mg por la disminución en el efecto analgésico y un incremento en los efectos colaterales como náusea, estreñimiento y otros efectos colaterales.

ma debe aliviar o controlar el dolor con mínimos efectos secundarios como sedación, confusión, náusea o estreñimiento.

Los medicamentos coadyuvantes pueden ser usados para contrarrestar los efectos secundarios predecibles de los opioides. Por ejemplo, la hidroxicina puede agregarse a los opioides y a los AINES para manejo de la ansiedad y la náusea, especialmente cuando ocurren simultáneamente y no son muy intensos. El suplemento de cafeína en la dieta puede proporcionar analgesia adicional y contrarrestar la sedación producida por los opioides. Los antieméticos como la fenotiazinas y la metoclopramida pueden adicionarse para el manejo de la náusea producida por opioides.

Es aconsejable observar en forma secuencial la respuesta del paciente a los diferentes opioides antes de cambiar las vías de administración o intentar un procedimiento invasivo anestésico, neuroquirúrgico u otro método para aliviar el dolor persistente o severo (Galer, Coyle, and Pasternak, et al., 1992). Por ejemplo en aquellos que presentan sedación, náusea o confusión con morfina oral la dosis del opioide debe cambiarse a dosis equianalgésicas de hidromorfona o fentanilo. La dosis del segundo opioide debe luego ajustarse. Las valoraciones analgésicas sucesivas deben basarse en evaluaciones periódicas del dolor y al mismo tiempo con atención continua de las terapias antineoplásicas y otras terapias no farmacológicas y no invasivas que el paciente recibe (Ver figura 1).

## Métodos de Administración

---

La rapidez de inicio y la duración de acción para cualquier opioide depende del fármaco escogido y su presentación (tabletas, elixir, etc.). La mayoría de los opioides son bien absorbidos después de la administración oral o rectal, aunque la absorción puede no ser completa. Los opioides absorbidos por el intestino están sujetos a metabolismo hepático de “primer paso” por lo tanto deben administrarse a dosis más altas que cuando se usan parenteralmente. Aunque las dosis de las diferentes vías parenterales (intravenosa, subcutánea e intramuscular) son comparables o equivalentes, el inicio de acción es más rápido después de la administración intravenosa pues no hay demora en la absorción. Por ende cuando se cambia la vía de administración o el tipo de prescripción, se debe ajustar la dosis y la frecuencia de administración, de acuerdo con la respuesta y las necesidades analgésicas de cada paciente.

**Oral. La vía oral es la vía preferida para la administración de analgésicos pues es la más conveniente y costo-efectiva.** Los opioides orales están disponibles en tabletas, cápsulas, formas líquidas y fórmulas de liberación controlada; se dispone de morfina en formas de liberación inmediata y de libe-

---

**Nota:** Las tablas publicadas varían en las dosis sugeridas equianalgésicas a la morfina. La respuesta clínica es el criterio que debe ser aplicado para cada paciente y la titulación de la respuesta clínica es necesaria. Puesto que no existe perfecta tolerancia entre las diferentes drogas, se hace necesario utilizar una dosis menor a la equianalgésica cuando se rotan los opioides y titrar de nuevo la respuesta.

**Códigos:** c = cada; ND = no disponible; NR = no recomendada; IM = intramuscular; y SC = subcutánea.

**Tabla 11 Dosis Equivalentes de Analgésicos Opioides para Adultos y Niños < 50kg de Peso<sup>1</sup> sin Exposición Previa a los Opioides**

Fármaco	Dosis Equianalgésica Aproximada		Dosis Inicial en Dolor Moderado a Severo	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral
<b>Opioides Agonistas</b>				
Morfina <sup>3</sup>	30 mg. c/3-4 h (repetir dosis x horario) 60 mg. c/3-4 h (como dosis única o como dosis intermitente).	10 mg. c/3-4 h	0.3 mg/kg c/3-4 h	0.1 mg/kg c/3-4 h
Morfina de Liberación Controlada <sup>3,4</sup> (MS Contin, Oramorph)	90-120 mg. c/12 h	N.D.	N.D.	N.D.
Hidromorfona <sup>3</sup> (Dialudid)	7.5 mg. c/3-4 h.	1.5 mg. c/3-4 h	0.06 mg/kg c/3-4 h.	0.015 mg/kg c/3-4 h.
Levorphanol	4 mg c/6-8 h	2 mg c/ 6-8 h	0.04 mg/kg c 6-8 h	0.02 mg/kg c 6-8 h
Meperidina (Demerol)	300 mg c/2-3 h	100 mg c/ 6-8 h	N/R	0.75 mg/kg c 2-3 h
Metadona (Dolophine, Methadose, otros)	20 mg c/6-8 h	10 mg c/6-8 h	0.2 mg/kg q 6-8 h	0.1 mg/kg c 6-8 h
<b>Combinación de Opioides y AINES<sup>5</sup></b>				
Codeína (con aspirina o acetaminofén)	180-200 mg c/3-4 h	130 mg. c/3-4 h	0.5 -1 mg/kg. c/3-4 h	NR
Hydrocodona (en Lorcet, Lortab, Vocodin, y otras)	30 mg c 3-4 h	N.D.	0.2 mg/kg c 3-4 h	N.D.
Oxicodona (oxicodona, también en Percocet, Percodan, Tylox y otras)	30 mg. c/3-4 h	N.D.	0.2 mg/kg. c/3-4 h	N.D.

<sup>1</sup> Precaución: Para niños o adultos con menos de 50 kg. Las dosis recomendadas no son aplicables en niños menores de 6 meses.

<sup>2</sup> Precaución: Las dosis recomendadas no son aplicables en pacientes con falla hepática o renal u otras condiciones que afecten el metabolismo ni otros parámetros farmacocinéticos.

<sup>3</sup> Precaución: Para la morfina, hidromorfona y oximorfona, la vía rectal es una alternativa en pacientes que no toleran la vía oral. Las dosis equianalgésicas pueden variar por diferencias farmacocinéticas.

<sup>4</sup> Precaución: El fentanilo transdérmico (Duragesic) es una alternativa. La dosificación del fentanilo no se calcula como equianalgésico a una dosis única de morfina. Se recomienda revisar las especificaciones del fabricante. Dosis mayores a 25 µg/h no deben ser utilizadas en pacientes que no han recibido opioides.

<sup>5</sup> Precaución: Las dosis de aspirina y acetaminofén en combinación con preparaciones de AINES y opioides deben ser ajustadas al peso del paciente. La aspirina es contraindicada en niños con fiebre u otra enfermedad viral por su asociación al síndrome de REYE.

<sup>6</sup> Precaución: No se recomiendan dosis de codeína por encima de 1.5 mg por kilo por el incremento en la incidencia de efectos colaterales con dosis mas altas.

**Nota:** Las tablas publicadas varían en las dosis sugeridas equianalgésicas a la morfina. La respuesta clínica es el criterio que debe ser aplicado para cada paciente y la titulación de la respuesta clínica es necesaria. Puesto que no existe perfecta tolerancia entre las diferentes drogas, se hace necesario utilizar una dosis menor a la equianalgésica cuando se rotan los opioides y titular de nuevo la respuesta.

**Códigos:** c = cada; ND = no disponible; NR = no recomendada; IM = intramuscular; y SC = subcutánea.

**Tabla 11A Nuevos desarrollos (Nota de los Editores)**

En los últimos cinco años han ocurrido múltiples avances en los tratamientos del dolor por cáncer, tanto en los medicamentos como en las vías de administración. Esta tabla incluye algunos de los más importantes desde la publicación de la Guía original, así como recomendaciones para su dosificación e información adicional que puede serle útil al clínico. Estas recomendaciones están basadas en las del American Pain Society<sup>1</sup>, las de la División de Farmacia del University of Texas M. D. Anderson Cancer Center<sup>2</sup>, y las del Texas Cancer Pain Initiative<sup>3</sup>.

Agonistas como la Morfina	Dosis Inicial Adultos 50 > kg	Dosis Inicial Niños 50 < kg	Comentarios	Precauciones y Contraindicaciones
Codeína	30-60 mg.	0.5-1 mg/kg	Muchas preparaciones incluyen combinación con otros analgésicos no narcóticos	Tener en cuenta las limitaciones de los agentes combinados
Oxycodona de liberación controlada (OxyContin)	10-30 mg c/12 hrs	N.D.	Las dosis pediátricas varían en la literatura y se deben administrar de acuerdo al caso	La consideración y riesgo en uso pediátrico queda a criterio del médico
Tramadol <sup>4</sup> (Tramal)	50-100 mg	N.R.	Dosis máxima 400 mg/día	Puede ocasionar convulsiones en muy pocas ocasiones
Citrato de fentanyl oral transmucosa (Actiq)	200 microgramos como dosis de rescate	5-15 mcg/kg	Aprobado en las EEUU en 1998 como medicamento de rescate en pacientes que están recibiendo opioides potentes	Los efectos colaterales son los mismos que los de otros opioides

NR: No recomendado

	Dosis	Comentarios	Precauciones y Contraindicaciones
Fentanyl transdérmico (Duragesic)	1 parche	Fentanyl transdérmico 25mcg/hora, equivalente a morfina de liberación prolongada 45 mg/día.	Por la reserva que se acumula de droga en la piel, se requieren 12 horas para el inicio o terminación del parche; la fiebre aumenta la tasa de absorción.

N.D. = Información No Disponible

N.R. = No Recomendada

<sup>1</sup> American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain (4th Ed.) APS, Glenview Illinois, 1998.

<sup>2</sup> The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. 1998/99 Pharmacy Formulary and Therapeutic Index. Lexi Comp Inc., Houston, Texas, 1998.

<sup>3</sup> Texas Cancer Pain Initiative. Oral and Parenteral Opioid Analgesic Equivalencies and Relative Potency of Drugs as Compared with Morphine (Table). Texas Cancer Pain Initiative, Houston, 1991.

<sup>4</sup> **Nota:** El tramadol es un opioide débil agonista del receptor mu ( $\mu$ ) que también inhibe la reabsorción de norepinefrina y serotonina. Este analgésico se administra típicamente en dosis de 50 mg cada 4-6 horas. En esta dosis el tramadol parece ser equivalente a la combinación de acetaminofén (300 mg) con codeína (30 mg). Los efectos colaterales más comunes asociados al tramadol son: mareo, náusea, estreñimiento y somnolencia. En dosis mayores a 400 mg/día, el tramadol está asociado con riesgo de convulsiones. Este analgésico ha sido utilizado extensivamente en Europa durante la última década, y tolerancia, dependencia física, y dependencia psicológica no han sido observadas en este periodo de tiempo.

ración controlada. Las tabletas de liberación controlada pierden esta condición cuando se maceran, por lo tanto no son apropiadas para los pacientes incapaces de deglutir tabletas enteras. Un pequeño porcentaje de pacientes puede requerir vías alternas para la administración de fármacos durante su enfermedad cuando son incapaces de deglutir, como en casos de pacientes con mucositis o en fases terminales. Coyle, Adelhardt, Foley, et al., 1990 encontraron que muchos pacientes requieren más de una vía de administración para mantener el control del dolor en las últimas cuatro semanas de vida. **Cuando los pacientes no pueden recibir tratamiento oral, se deben usar otras vías menos invasivas como la rectal o la transdérmica.** Durante la administración intravenosa y subcutánea se puede encontrar irritación local de la piel y de la vena, por lo tanto la vía parenteral debe ser usada solamente cuando los métodos menos complejos y menos costosos son ineficaces o inapropiados.

**Rectal.** La vía rectal puede ser usada cuando los pacientes tienen náusea o vomito o cuando la vía oral esta contraindicada como en el periodo pre o postoperatorio inmediato. La vía rectal esta contraindicada si hay lesiones en el ano o en el recto, pues la colocación del supositorio puede causar dolor. Tampoco debe utilizarse si el paciente tiene diarrea, ni en ancianos y pacientes debilitados e incapaces de colocarse el supositorio.

Existen comercialmente en algunos países supositorios de morfina, hidromorfona, y oximorfona. El medicamento puede ser colocado en la colostomía o en las estomas, siempre y cuando el flujo de salida sea lo suficientemente lento para permitir que el fármaco sea absorbido por la mucosa (McCaffery, Martin, and Ferrell, 1992). Cuando se cambia de la vía oral a la rectal, empiece con la misma dosis oral y ajuste como sea necesario.

**Transdérmica.** La administración transdérmica evita la absorción gastrointestinal. El fentanilo es en la actualidad el único opioide disponible comercialmente en forma transdérmica (TDS Duragesic). Se encuentra disponible en cuatro tamaños de parches que proporcionan una dosis de fentanilo de 25, 50, 75 o 100 g/hora; por lo tanto existe flexibilidad en la dosificación. La dosis máxima recomendada es de 300 g/hora. Pacientes que requieren dosis más altas deben ser cambiados a una dosis equianalgésica de un opioide oral o subcutáneo.

Cada parche libera fentanilo durante 72 horas, el opioide se absorbe pasivamente a través de la piel durante este período. Los niveles plasmáticos aumentan lentamente entre las 12 y 18 horas después de ser colocado el parche y tiene una vida media de eliminación de 21 horas. Por lo tanto a diferencia del fentanilo intravenoso la administración transdérmica del fentanilo no es conveniente cuando se requiere una dosificación rápida (Payne, 1992; Portenoy, Southam, Gupta et al., 1993). El fentanilo transdérmico debe considerarse como una alternativa útil cuando los pacientes que están recibiendo una terapia opioide oral, tienen un dolor relativamente constante o episodios infrecuentes de picos dolorosos, de tal manera que no se prevea aumento o disminución rápida de la intensidad del dolor. Como sucede con otros analgésicos de acción prolongada, a todos los pacientes se les debe pro-

porcionar un opioide adicional de liberación rápida y corta duración de acción oral o parenteral para el manejo de los picos de dolor (Portenoy and Hagen, 1990). Los efectos secundarios más frecuentes con la administración de fentanilo transdérmico son náusea, confusión mental e irritación local de la piel.

**Nasal.** La vía transnasal es un método alternativo de administración, que puede ser útil cuando los pacientes no son capaces de tolerar la vía oral. Aunque varios agentes son estudiados en la actualidad, la única formulación comercialmente disponible es un opioide agonista-antagonista, butorfanol, el cual es rápidamente tomado por la mucosa nasal. Su indicación más importante es la cefalea aguda. Esta formulación ha generado interés en virtud de su rápida acción. Debido a que es un agonista-antagonista, no se recomienda para uso de rutina en pacientes con dolor por cáncer.

**Vía Intravenosa y Subcutánea.** **Debe evitarse la administración intramuscular de fármacos por esta vía en pacientes con dolor por cáncer o por VIH/SIDA porque es dolorosa e inconveniente y la absorción no es confiable.** La administración intravenosa y subcutánea son alternativas efectivas. Los pacientes que se pueden beneficiar de las infusiones continuas de opioides incluyen:

- Aquellos con náusea y vómito persistente.
- Aquellos con disfagia severa o trastornos de la deglución.
- Pacientes con delirio, confusión, estupor u otros cambios mentales que contraindican la administración oral, por temor a la broncoaspiración en una vía aérea no protegida.
- Aquellos con altas dosis de medicación oral que requieren numerosas tabletas.
- Pacientes que experimenten efectos secundarios indeseables en relación con las dosis de medicación requeridas para el manejo de los picos de dolor.
- Aquellos que requieran incremento rápido en la dosis de analgesia.

Los beneficios de las infusiones continuas de opioides comparados con la administración intermitente según dolor por vía intramuscular o subcutánea, incluyen menos dolor a la inyección, menos demora en la espera de preparación y administración de la medicación y mayor efectividad (Bruera, Brenneis, and McDonald, 1987; Portenoy, 1986, 1987). La vía intravenosa ofrece un inicio más rápido de acción analgésica, aunque la duración de ésta, después de un bolo, es más corta que con las otras vías.

La infusión intravenosa continua proporciona un nivel de analgesia predecible y se puede iniciar fácilmente en los pacientes que tienen un acceso venoso permanente para otros propósitos como hidratación, alimentación, quimioterapia o para administración de antibióticos. Si el acceso intravenoso no está disponible o no es deseable, una infusión continua subcutánea de opioide es una alternativa práctica en el hospital y en la casa.

La administración subcutánea de opioides proporciona niveles en sangre comparables a los alcanzados por la vía intravenosa; por lo tanto se pueden

emplear las mismas recomendaciones de dosificación que para la vía intravenosa (tablas 10 y 11) (Moulin, Kreeft, Murray-Parson, et al., 1991)

**Intraespinal.** Los analgésicos pueden ser administrados intraespinalmente cuando el dolor no puede ser controlado por la vía oral, transdérmica, subcutánea o intravenosa, debido a que los efectos secundarios como confusión y náusea limitan un incremento en la dosis. **Antes de considerar la analgesia intraespinal se debe documentar la falla terapéutica con dosis máximas de opioides y de coanalgésicos administrados por otras vías.** Esta vía requiere experiencia, es una técnica meticulosa, requiere de importantes sistemas de apoyo profesional y familiar y un seguimiento sofisticado, los cuales no están disponibles en todas partes del mundo. Antes de la implantación del sistema, debe realizarse una evaluación para asegurar una respuesta adecuada a la terapia espinal. Una valoración terapéutica con administración percutánea de dosis graduales de opioides a través de un catéter epidural, generalmente indica si la terapia intraespinal será exitosa.

Al igual que con la administración sistémica de opioides, el rango de las dosis para la terapia intraespinal varía ampliamente, dependiendo del nivel del dolor y de la tolerancia, (Du Pen and Williams, 1992). Algunos de los preservativos y antioxidantes pueden producir neurotoxicidad cuando se administran intraespinalmente (Du Pen, Ramsey, and Chin, 1987; Wang, Hillman, and Spieholz, et al., 1984) por eso cualquier agente administrado en el espacio epidural o intrarraquídeo debe ser libre de preservativos. Todos los pacientes tratados con fármacos intraespinales deben tener disponible una medicación de rescate (oral o parenteral) para los periodos de picos de dolor o en el caso que el catéter o el sistema de administración no funcione. La coadministración de otros opioides sistémicos (la cual generalmente no es recomendada para manejo del dolor postoperatorio) es segura en la mayoría de los pacientes con cáncer, pues ellos son tolerantes a los efectos depresores respiratorios de estos fármacos.

La morfina es el fármaco más comúnmente usado por vía intraespinal. Opioides alternos como hidromorfona, fentanilo, y sufentanilo han sido usados intraespinalmente para manejar el dolor por cáncer y pueden ser útiles sustitutos cuando el paciente experimenta efectos secundarios severos con la morfina.

La morfina intraespinal puede producir los mismos efectos secundarios que la vía oral, rectal o parenteral como náusea, confusión mental y sedación, pues la morfina epidural o subaracnoidea llega a la circulación sistémica después de ser absorbida por el plexo vascular epidural y también es transportada por el líquido ceforraquídeo (LCR) desde los niveles espinales hasta el cerebro (Bromage, Camporesi, Durant, et al., 1982; Chauvin, Samii, Schermann, et al., 1982; Cousins, 1988; Max, Inturrisi, Kaiko et al., 1985). La administración epidural de una sola dosis de 10 mg de morfina produce niveles en sangre comparables con la inyección intramuscular de la misma dosis (Max, Inturrisi, Kaiko et al., 1985). Opioides muy lipofílicos como el fentanilo y el sufentanilo tienen distribución más limitada en el LCR, pero también tienen acceso a la sangre y son llevados al cerebro por la circulación sistémica.

**Tabla 12 Sistemas de Administración Intraespinal de Medicamentos**

Sistema	Ventajas	Desventajas
<b>Catéter Temporal Percutáneo</b>	Usado ampliamente en el intraoperatorio y en el postoperatorio. Util cuando su uso es menor de 1 mes.	Pueden problema mecánicos como migración del catéter, desalojamiento y torsión.
<b>Sistema Permanente Peridural Siliconado</b>	La implantación del catéter es un procedimiento de pequeña cirugía, el desalojo y la infección son menos frecuentes que con el catéter temporal. Se pueden aplicar bolos, infusión continua o PCA (con o sin aplicación continua).	
<b>Sistema de Reservorio Subcutáneo</b>	Reducción del riesgo de infección en comparación con los sistemas externos.	Mayor dificultad de acceso, puede ocurrir fibrosis después de inyecciones repetidas.
<b>Bombas de Implante (Infusión Continua o Programable).</b>	Menor riesgo de infección	Requiere un procedimiento quirúrgico más complejo. Los equipos son más sofisticados y costosos.

En algunos pacientes, es posible administrar dosis relativamente pequeñas de opioides espinales y aliviar el dolor evitando efectos secundarios que previamente se presentaban con dosis orales o parenterales. Sin embargo los pacientes con tolerancia a los opioides sistémicos también pueden requerir dosis altas de opioides espinales (Cousins and Bridenbaugh, 1987), pero los efectos secundarios pueden ser aún más importantes con dosis altas lo que puede anular las ventajas de esta vía.

El dolor intratable en la parte inferior del cuerpo, es la principal indicación para la administración a largo plazo de opioides espinales, especialmente cuando el dolor es bilateral o en la línea media (Du Pen and Williams, 1992). Con una selección y evaluación apropiadas se espera un alivio bueno o excelente del dolor hasta en un 90 % de los pacientes. (Krames, Gershow, Glassberg, et al., 1985; Onofrio and Yasko, 1990). Los opioides (coadministrados en algunas ocasiones con otros agentes como anestésico local diluido) son aplicados en el espacio epidural o subaracnoideo a través de catéteres percutáneos, conectados a reservorios o bombas de infusión (tabla 12). (Akerman, Arweström, and Post, 1988; Fraser, Chapman, and Dickenson, 1992; Maves and Gebhart, 1992; Tejwani, Rattan, and McDonald, 1992) Para tratamientos de corta duración (de semanas o algunos meses), se pueden emplear catéteres tunelizados o no tunelizados. Para tratamientos más prolongados, los sistemas de administración (catéter o bomba) pueden ser internalizados. Las secuelas incluyen el desarrollo de tolerancia, retención urinaria, estreñimiento, prurito, falla del equipo e infección ( Du Pen, Peterson, Williams, et al., 1990; Hogan, Haddox, Abram, et al., 1991).

**Intraventricular.** La experiencia con la administración intraventricular de morfina aumenta progresivamente y los resultados con esta vía se comparan favorablemente con aquellos obtenidos con la administración intraespinal, más del 90 % de los pacientes en las series publicadas se benefician significativamente (Choi, Ha, Ahn, et al., 1989). La morfina intraventricular es beneficiosa para aliviar o controlar el dolor recalcitrante en pacientes con tumores de cabeza y cuello (tumores del surco posterior, carcinoma de seno) que afectan el plexo braquial. Se necesitan dosis pequeñas de mantenimiento de morfina (menores de 5 mg/día) para lograr máximo alivio. Las complicaciones son raras, la más importante es la infección. En forma similar a la administración intraespinal, la tolerancia y depresión respiratoria no parecen ser problemas importantes (*Guías de Manejo del Dolor Agudo*, 1992). La morfina intraventricular requiere la colocación de un catéter ventricular conectado a un reservorio subcutáneo (ej. Ommaya) para administración intermitente o en infusión continua con bomba. (Lazorthes, Verdier, Bastide, et al., 1985; Obbens, Hill, Leavens et al., 1987).

**Analgesia Controlada por el Paciente (PCA).** La PCA permite a los pacientes controlar la cantidad de analgésico que reciben (Ferranti, Ostheimer, and Covino, 1990). La PCA puede lograrse por vía oral o con el uso de bombas especiales con parámetros programables de formulación para la administración intravenosa, subcutánea o epidural de fármacos. En contraste con el uso de PCA para manejo del dolor postoperatorio, la mayoría de la dosis de opioide es usualmente administrada en infusión continua. Los bolos administrados por el paciente son usados para tratar los picos de dolor y para proporcionar un ajuste más rápido y seguro del incremento en la infusión continua.

La PCA intravenosa y subcutánea permite a los pacientes acomodarse a cambios transitorios en los requerimientos analgésicos (como los ocurridos durante cambios de vendajes o de posición) y para ajustar las dosis de analgésicos de acuerdo a sus necesidades. La PCA es también útil para controlar el dolor rápidamente en el paciente que ingresa al hospital específicamente para tratamiento analgésico y para determinar los requerimientos de opioides en la conversión a un régimen oral una vez se alcance un nivel satisfactorio de analgesia (Baumann, Batenhorst, Graves et al., 1986). La PCA intravenosa o subcutánea es segura para los pacientes en la casa y en los hospitalizados (Baumann, Batenhorst, Graves et al., 1986; Citron, Johnston-Early, Bulich, et al., 1986; Kerr, Sone, Deangelis et al., 1988; Swanson, Smith, Bulich, et al., 1989), pero esta contraindicada en pacientes sedados y confusos ( Ferrell, Cronin Nash, and Warfield, 1992).

## Manejo de Efectos Colaterales

---

El estreñimiento y la sedación son los efectos secundarios más comúnmente asociados con los opioides, otros efectos indeseables incluyen confusión, náusea y vómito, depresión respiratoria, sequedad oral, retención uri-

na, prurito, mioclonos, alteración de la función cognoscitiva, disforia, euforia, alteraciones del sueño, de la función sexual, dependencia física, tolerancia y secreción inapropiada de hormona antidiurética. (Tabla 13).

**Debido a la gran variación en los efectos secundarios de los opioides, los clínicos deben detectar y tratar profilácticamente las reacciones adversas que son previsible e inevitables.**

**Estreñimiento.** El estreñimiento es un problema común asociado a la administración de opioides. La tolerancia al efecto de estreñimiento de los opioides puede no presentarse o presentarse muy lentamente durante la terapia crónica. El estreñimiento puede empeorar con el tiempo debido al proceso de la enfermedad (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico por compresión de la medula espinal, disminución de la ingesta de alimentos y bebidas por anorexia); por lo tanto debe realizarse una cuidadosa búsqueda etiológica (Glare, 1992). El estreñimiento leve puede manejarse usualmente con un incremento en el consumo de fibra y con el uso de laxantes débiles como la leche de magnesio. Estos agentes catárticos deben administrarse regularmente, cuidando las contraindicaciones. El estreñimiento severo ocurre como resultado de la inhibición del peristaltismo intestinal producido por los opioides y puede ser tratado con laxantes como bisacodilo, concentrado de sen o agentes hipertónicos (ej. lactulosa o sorbitol). Los laxantes orales pueden administrarse al acostarse y los supositorios rectales en la mañana si es necesario.

Los ablandadores de materia fecal o emolientes como docusato son de limitada utilidad por la reabsorción colónica de agua de la materia fecal formada. Ellos no deben usarse como régimen único, pero pueden ser útiles para facilitar la defecación, cuando se dan en combinación con laxantes estimulantes especialmente en pacientes que permanecen acostados (Levy, 1991).

**Sedación.** La sedación transitoria es común cuando las dosis de opioides se aumentan sustancialmente, pero usualmente se desarrolla tolerancia rápidamente. La sedación persistente relacionada con el fármaco es tratada reduciendo la dosis y aumentando la frecuencia de administración. Esta estrategia disminuye las concentraciones pico en sangre (y cerebro) mientras mantiene la misma dosis total. El cambio del opioide en algunos pacientes, puede reducir los efectos sedantes. Estimulantes del SNC como la cafeína, dextroanfetamina (2.5 a 7.5 mg dos veces al día, vía oral), pemolina (18.5 a 37 mg vía oral), o metilfenidato (5 a 10 mg, vía oral) (Bruera, Brenneis, and Paterson, 1989) se pueden agregar para aumentar el estado de alerta si la estrategia anterior es ineficaz para reducir la sedación (Forrest, Brown, Brown, et al., 1977).

Estos agentes también mejoran la función cognoscitiva de los pacientes que reciben opioides, probablemente al contrarrestar la sedación. En estos pacientes, el metilfenidato ha demostrado mejorar el funcionamiento en un número de exámenes neurofisiológicos, incluyendo valoración de la memoria, rapidez mental y concentración ( Bruera, Miller, Macmillan, et al., 1992).

**Náusea y vómito.** No existen estudios controlados que establezcan indicaciones, eficacia y requerimientos de agentes antieméticos para el tratamiento

**Tabla 13 Comentarios Generales y Precauciones con relación a la Utilización de Analgésicos Opioides**

- Son los fármacos de elección para el manejo del dolor moderado a severo. Los opioides en su mayoría no tienen efecto techo para la analgesia, por lo tanto pueden ser titulados hasta alcanzar el máximo alivio del dolor.
- El estreñimiento se presenta con prácticamente todos los opioides (con diferentes perfiles de incidencia) por lo tanto los pacientes deben recibir laxantes profilácticamente a menos que su empleo esté contraindicado como es el caso del paciente con diarrea crónica.
- La sedación es un efecto colateral frecuente al comienzo del tratamiento con opioides, sin embargo los pacientes desarrollan rápidamente tolerancia para el efecto sedante de los opioides.
- La depresión respiratoria es un fenómeno muy raro, excepto en aquellos pacientes que no han sido previamente expuestos a los opioides y en quienes padecen enfermedad pulmonar importante.
- Reacciones de hipersensibilidad a los opioides son raras. En caso de que el paciente experimente una reacción de hipersensibilidad es posible cambiar de una a otra clase de opioides.
- Las subclases de opioides son:
  - Derivados del Fenantreno: morfina, codeína, hidromorfona, oxycodona.
  - Derivados Fenilpiperidínicos: meperidina, fentanilo.
  - Derivados Difenilheptano: metadona
- El empleo de antagonistas opioides como la naloxona puede revertir en forma inmediata todos los efectos de los opioides incluyendo el efecto analgésico. Tal reversión puede resultar en un síndrome de abstinencia agudo, que se puede complicar con severa exacerbación del dolor y convulsiones. Por lo tanto, los antagonistas de los opioides se recomiendan únicamente y exclusivamente en situaciones que comprometan la vida del paciente (depresión respiratoria o hipotensión) y se deben titular cuidadosamente.
- La ruta oral debe ser la preferida para la administración de opioides, excepto en aquellos pacientes que no pueden utilizar la vía oral o que no la toleran. Cuando se emplean dosis adecuadas la vía oral es tan efectiva como la vía parenteral.
- Las vías rectal y transdérmica son alternativas no invasivas y tan efectivas como la vía oral cuando esta no es posible. Los supositorios están contraindicados si existen lesiones anales o rectales.
- Las inyecciones subcutáneas o intramusculares repetidas se deben evitar porque son dolorosas y porque la absorción por estas vías no es predecible.
- La administración intravenosa se debe emplear cuando no es posible utilizar rutas menos invasivas o estas son ineficaces. Los opioides intravenosos pueden ser administrados mediante bolos o administración continua incluyendo PCA. Sin embargo esta vía requiere monitorización cuidadosa durante la titulación. Dosis excesivamente altas conllevan el riesgo de depresión respiratoria, especialmente en pacientes sin exposición previa a los opioides o aquellos con patología pulmonar asociada. La infusión subcutánea continua de bajos volúmenes puede ser útil cuando no se cuenta con acceso venoso.
- Las vías IV o SC con técnica PCA permiten un buen nivel de analgesia estable. Son procedimientos muy bien tolerados por los pacientes, pero requieren equipos especiales y entrenamiento del personal. Pueden no ser útiles en pacientes con alteración del estado mental o agitación.
- Las vías peridural e intratecal proporcionan muy buena analgesia cuando es necesario recurrir a ellas. Estas rutas tienen mayor riesgo de depresión respiratoria la cual se puede presentar en forma tardía, requiriendo por lo tanto monitorización cuidadosa. Se deben emplear formulaciones libres de preservativos cuando se requieran estas vías

de la náusea y vómito provocadas por el uso de opioides. Al igual que otros efectos secundarios, es importante determinar la causa. La experiencia clínica sugiere que la náusea y vómito inducidos por opioides pueden ser manejados con antieméticos escogidos de acuerdo a su mecanismo de acción. La metoclopramida es útil cuando neurolépticos como proclorperazina, clorpromazina o haloperidol fallan en el control de la náusea y el vómito. La escopolamina o hidroxicina pueden aliviar síntomas como resultado de sus efectos sobre el sistema vestibular. La escopolamina, (antagonista del receptor de acetilcolina), puede ser administrada transdérmicamente para reducir la náusea por cinetosis (Ferris, Kerr, Sone, 1991) o la relacionada con el cáncer. Cuando los pacientes se quejan de náusea después de la administración de opioides, es de utilidad administrar un antiemético por horario durante algunos días, después de lo cual una administración según necesidad es usualmente adecuada (Portenoy, 1988). Dependiendo del antiemético escogido, los pacientes deben vigilarse ante la posibilidad de un aumento de la sedación.

**Depresión respiratoria.** Los pacientes en terapia con opioides por tiempo prolongado usualmente desarrollan tolerancia a los efectos depresores respiratorios de estos agentes. Ocasionalmente ocurre depresión respiratoria cuando el dolor es aliviado abruptamente y los efectos sedantes de los opioides no son contrarrestados por el efecto estimulante del dolor. (Hanks, Twycross, and Lloyd, 1981). En un paciente sintomático, la estimulación física puede ser suficiente para prevenir hipoventilación importante. Los antagonistas de los opioides (ej. naloxona) deben darse cuidadosamente a los pacientes que están recibiendo opioides por tiempo prolongado. Dado que los pacientes que se tornan tolerantes a los opioides muestran una sensibilidad mayor a los efectos de los antagonistas, debe tratarse cuidadosamente la depresión respiratoria sintomática, usando una solución de naloxona diluida (0.4 mg en 10 ml de solución salina) administrada en bolos de 0.5 ml (0.02 mg) cada minuto. La dosis de naloxona debe dosificarse de acuerdo a la frecuencia respiratoria del paciente. Una recuperación completa del estado de conciencia se acompaña frecuentemente de un síndrome severo de abstinencia y reaparición abrupta del dolor. **Cuando se indica naloxona para la reversión de la depresión respiratoria inducida por opioides, debe administrarse en dosis progresivas para mejorar la función respiratoria sin revertir la analgesia.** Se pueden requerir dosis repetidas (American Pain Society, 1992; Portenoy, 1988) o emplear alternativamente, una infusión de dos ampollas (total 0.8 mg) en 250 mL de dextrosa al 5% en agua y ajustarse continuamente para alcanzar este objetivo. Mucho más común que la depresión respiratoria aguda es una sobredosificación subaguda, en la que la sedación se presenta progresivamente y es seguida por una disminución de la frecuencia respiratoria y después por una insuficiencia ventilatoria. El grado de sedación, más que la frecuencia respiratoria es el mejor indicador de la aparición inminente de una depresión respiratoria (Kaiko, Kanner, Foley, et al., 1987). El riesgo de esta complicación es más alto durante la titulación con opioides de vida media plasmática larga como la metadona y el levorfanol y es mejor manejarla suprimiendo la administración

de una o dos dosis y luego reduciendo la dosis un 25% hasta que los síntomas hayan desaparecido. En ese momento se debe reiniciar una cuidadosa dosificación. Se ha encontrado adecuado el mantenimiento con un 25 % de la dosis para prevención de un síndrome de abstinencia. (American Pain Society, 1992).

A los clínicos frecuentemente les preocupa que el uso de dosis altas de opioides en cuidados paliativos puede ocasionar daño o producir la muerte de un paciente, particularmente cuando se incrementan las dosis para aliviar el dolor (Cain y Hammes, 1994). Esta dualidad entre el beneficio deseado y el daño potencial (Reich, 1992) se observa en situaciones clínicas cuando el tratamiento seleccionado tiene efectos secundarios inevitables. La administración de una medicación tiene siempre un balance riesgo-beneficio. Cuando la muerte del paciente es inminente por la progresión de la enfermedad primaria, el incremento en el riesgo de muerte más temprana cuenta muy poco en contra del beneficio del alivio del dolor y de una muerte sin dolor. La obligación ética de beneficiar al paciente con el alivio del dolor es razón suficiente para apoyar el incremento de las dosis de opioides, aún asumiendo el riesgo de efectos secundarios o de muerte. Debido a que muchos pacientes en fase terminal vienen recibiendo medicación opioide para el dolor por períodos largos de tiempo, el temor a que la medicación acorte la expectativa de vida no es usualmente fundada. La depresión respiratoria no es un factor limitante en el manejo del dolor porque con dosis repetidas se desarrolla tolerancia, permitiendo así un adecuado tratamiento del dolor con dosis progresivas sin compromiso respiratorio (Foley, 1991). A la persona que esta muriendo por cáncer no debe permitírsele una vida con dolor por el temor a los efectos secundarios; es más, debe darse un apoyo paliativo apropiado y agresivo (Shapiro, 1994; Cain y Hammes, 1994).

**Otros efectos colaterales.** Los opioides ocasionalmente causan mioclonos, convulsiones, alucinaciones (Bruera, Schoeller, and Montejó1992), confusión, alteraciones sexuales y del sueño, y prurito (Thangathurai, Bowles, Allen et al. 1988). Es bien conocido que el uso prolongado de opioides afecta la función sexual y la libido en hombres y mujeres. Las mujeres experimentan amenorrea e infertilidad, mientras que los hombres desarrollan incapacidad para alcanzar y mantener la erección. Se describen cambios en los niveles sanguíneos de testosterona y otras hormonas sexuales que pueden ser responsables por algunos de estos efectos secundarios. (Abel, 1984).

También puede ocurrir retención urinaria, especialmente con la aplicación espinal de opioides (Cousins and Mather, 1984; Dray, 1988; Moulin, Kreeft, Murray-Parson, et al., 1991; Rawal, Möllefors, Axelsson, et al., 1983), en los hombres con prostatismo o en pacientes con tumores pélvicos y con obstrucción del flujo vesical. El manejo de la retención urinaria puede incluir suspender la medicación coadyuvante con efectos secundarios potenciadores (ej. Antidepresivos tricíclicos), o el cambio a otro analgésico opioide o el uso de otra vía de administración. La difenhidramina, un antihistamínico, puede reducir el prurito en algunos pacientes. El síndrome de secreción inadecuada

de hormona antidiurética es excepcional y usualmente transitorio, asociado más frecuentemente con el uso de morfina y metadona; más comúnmente es una complicación paraneoplásica.

## Medicamentos Coadyuvantes

Los medicamentos adyuvantes son usados para aumentar la eficacia analgesia de los opioides, para prevenir o tratar los síntomas concomitantes que exacerban el dolor y proporcionar analgesia independiente para tipos específicos de dolor. Pueden ser usados en todos los pasos de la escalera analgésica. Los agentes más comúnmente empleados y sus rangos aproximados de dosis diarias están descrito en la tabla 14.

## Corticoesteroides

---

Los corticoesteroides producen gran variedad de efectos que incluyen mejoramiento del estado de ánimo, actividad antiinflamatoria, actividad antiemética y estimulación del apetito. Estos efectos pueden ser benéficos en el manejo de la caquexia y de la anorexia en enfermedades terminales (Bruera, Roca, Cedaro, et al., 1985). Los corticoesteroides también reducen el edema cerebral y espinal y son esenciales en el manejo de urgencias ocasionadas por aumento de la presión intracraneal y por compresión epidural de la medula espinal. Los esteroides son parte de la terapia estándar para el tratamiento de la compresión de la medula espinal por tumor (Byrne, 1992) y también son efectivos para reducir el dolor secundario a edema perineural y compresión de las raíces nerviosas. La dexametasona (16 a 24 mg/día) o la prednisona (40 a 100 mg/día) pueden ser añadidos a los opioides para el manejo del dolor en la plexopatía braquial o lumbosacra. Los efectos indeseables que pueden ocurrir durante la terapia prolongada con esteroides son miopatía, hiperglicemia, aumento de peso y disforia.

## Anticonvulsivos

---

Los anticonvulsivos son usados para el manejo del dolor neuropático, especialmente cuando el dolor es de tipo lacinante o quemadura. La fenitoina, carbamazepina, valproato y clonazepan suprimen la descarga neuronal espontánea y son usados para controlar el dolor lancinante que complica a la lesión neural (Swerdlow, 1984). La mielosupresión transitoria dosis-dependiente inducida por carbamazepina (Horowitz, Patwardhan and Marcus, 1988; Pellock, 1987), requiere uso cuidadoso en pacientes con cáncer que están recibiendo terapias que produzcan mielosupresión como quimio y radioterapia. La toxicidad se correlaciona con concentraciones plasmáticas altas, los niveles sanguíneos de fenitoina, valproato y carbamazepina deben vigilarse rutinariamente (por ejemplo mensualmente). Se usan anestésicos locales administrados

**Tabla 14 Analgésicos Adyuvantes para el Dolor por Cáncer**

Fármaco	Rango de dosificación diaria aprox. en Adultos	Vía de Administración	Tipo de Dolor
<b>Corticoesteroides</b>			
Dexametasona	16-96 mg.	PO, IV	Dolor asociado con metástasis cerebrales y compresión peridural de la médula espinal.
Prednisona	40-100 mg.	PO	
<b>Anticonvulsivos</b>			
Carbamazepina	200-1.600 mg.	PO	Dolor neuropático
Fenitoina	300-500 mg.	PO	
<b>Antidepresivos</b>			
Amitriptilina	25-150 mg.	PO	Dolor neuropático.
Doxepina	25-150 mg.	PO	
Imipramina	20-100 mg.	PO	
Trazodone	75-225 mg.	PO	
<b>Neurolepticos</b>			
Metotrimeprazina	40-80 mg.	IM	Efecto analgésico, sedante y antiemético.
<b>Antihistaminicos</b>			
Hidroxicina	300-450 mg.	IM	Adyuvante de los opioides en dolor postoperatorio y otros tipos de dolor. Alivio de síntomas complicantes como la ansiedad, el insomnio y la náusea.
<b>Anestésicos Locales y Antiarrítmicos</b>			
Lidocaina	5 mg./kilo	IV/SC	Dolor neuropático
Mexiletina	450-600 mg.	PO	
Tocainida	20 mg./kilo	PO	
<b>Psicoestimulantes</b>			
Dextroanfetamina	5-10 mg.	PO	Mejora la analgesia opioide, disminuye la sedación
Metilfenidato	10-15 mg.	PO	

<sup>1</sup> PO = Por vía Oral. IV = Intravenosa. IM = Intramuscular. SC = Subcutánea

<sup>2</sup> French and Galicich, 1964; Greenberg, Kim and Posner, 1980; Weissman, 1988.

<sup>3</sup> Lindstrom and Lindblom, 1987

sistémicamente (lidocaina intravenosa, mexilitina oral y tocainida) y agentes antiarrítmicos para tratar el dolor neuropático (Brose and Cousins, 1991; Dejgard, Petersen, and Kastrup, 1988), aunque esta no es una indicación aprobada para estas medicaciones.

## Antidepresivos

---

Los antidepresivos tricíclicos son útiles como analgésicos adyuvantes en el manejo farmacológico del dolor por cáncer, especialmente el dolor neuropático. Estos fármacos aumentan los efectos analgésicos de los opioides en modelos animales (Botney and Fields, 1983; Spiegel, Kalb, and Pasternak, 1983) y tienen propiedades analgésicas propias (Kishore-Kumar, Max, Schafer et al., 1990; Max, Culnane, Schafer et al., 1987).

Son efectivos por mecanismos que incluyen: 1) mejoramiento del estado de ánimo (France, 1987), 2) aumento de la analgesia opioide (Ventafridda, Bianchi, ripamonti et al., 1990). y 3) efectos analgésicos directos (Max, Schafer, Culnane, et al., 1988).

La mayor experiencia reportada en la literatura es con amitriptilina; por lo tanto es el agente tricíclico de elección, aunque produce efectos secundarios anticolinérgicos en muchos pacientes como resequedad oral, estreñimiento y retención urinaria. La fallas en el tratamiento analgésico con amitriptilina pueden ser debidas a niveles sanguíneos bajos (Max, Schafer, Culnane, et al., 1987, Max, Schafer, Culnane, et al., 1988). Se pueden requerir dosis de amitriptilina de 150 mg diarios o más altas para obtener efectos terapéuticos (Kvinesdsal, Molin, Froland, et al., 1984; Watson and Evans, 1985). En el tratamiento del dolor por neuropatía diabética, los efectos terapéuticos analgésicos de la amitriptilina al parecer se correlacionan con concentraciones sanguíneas por encima de 100 ng/ml. Sin embargo en los pacientes con cáncer no se ha reportado una correlación entre las concentraciones plasmáticas de amitriptilina y el nivel de analgesia obtenido.

El inicio de los efectos analgésicos ocurre en la primera o segunda semana después del inicio de la terapia con un pico a las 4 a 6 semanas (Max, Schafer, Culnane, et al., 1988; Pilowsky, Hallet, Bassett, et al., 1982). El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas de amitriptilina (10 a 25 mg al acostarse), espe-

---

<sup>4</sup> Yajnik, Singh, et al., 1992.

<sup>5</sup> Max, Culnane, Schafer, et al., 1987; Max Schafer, Culnane et al., 1988; Onghena and Van Houdenove, 1992; Turkington, 1980; Ventafridda, Bonezzi, Caraceni, et al., 1987; Watson and Evans, 1985, Reed et al., 1982; Young and Clarke, 1985.

<sup>6</sup> Cohn, Machado, Bier et al., 1988.

<sup>7</sup> Kvinesdal, Molin, Froland, et al., 1984; Turkington, 1980; Young and Clarke, 1985.

<sup>8</sup> Khurana, 1983; Ventafridda, Bonezzi, Caraceni, et al., 1987.

<sup>9</sup> Beaver, Wallenstein, Houde et al., 1966; Rogers, 1989.

<sup>10</sup> Beaver and Faise, 1976; Bellville, Dorey, Capparell, et al., 1979; Glazier, 1990.

<sup>11</sup> Bach, Jensen, Kastrup, et al., 1990; Cousins and Brose, 1991.

<sup>12</sup> Dejgard, Petersen, and Kastrup, 1989.

<sup>13</sup> Lindstrom and Lindblom, 1987.

<sup>14</sup> Joshi, deJongh, Schnapper, et al., 1982.

<sup>15</sup> Bruera, Chadwick, Brennies, et al., 1987.

cialmente en pacientes debilitados, e incrementarse lentamente de 10 a 25 mg cada 2 a 4 días hasta 150 mg. Este plan aprovecha los efectos sedantes del medicamento y minimiza el riesgo de caídas (especialmente en pacientes ancianos) debidas a hipotensión ortostática. La amitriptilina es también de utilidad cuando las alteraciones de sueño acompañan al dolor y a la depresión, pues su uso inicial se asocia comúnmente con sedación.

## **Agentes Neurolépticos**

---

Los neurolépticos, (que incluyen los tranquilizantes mayores) generalmente usados para el tratamiento de la psicosis y otros trastornos psiquiátricos, son también usados como analgésicos adyuvantes. Metotrimeprazina es una fenotiazina que tiene propiedades analgésicas. Dosis intramusculares de 15 mg de metotrimeprazina y 10 mg de morfina son equianalgésicas (Lasagna and Cornfield, 1961). Su analgesia no tiene efecto inhibitor de la motilidad gastrointestinal como los opioides y probablemente produce analgesia a través de un bloqueo alfa adrenérgico (Beaver, Wallenstein, Houde, et al., 1966). En pacientes tolerantes a los opioides o que sufren efectos secundarios relacionados con las dosis de opioides, especialmente estreñimiento intratable, la metotrimeprazina es un alternativa analgésica. Tiene también efectos antieméticos y ansiolíticos.

La metotrimeprazina puede producir sedación e hipotensión y debe administrarse cuidadosamente. Aunque esta aprobada solamente para administración intramuscular, los clínicos tienen experiencia con vía oral e infusión intravenosa lenta para manejar delirio, inquietud, agitación en pacientes moribundos. Otras fenotiazinas no han demostrado tener propiedades analgésicas (Maltbie, Cavenar, Sullivan, et al., 1979).

## **Hidroxicina**

---

La hidroxicina es un agente ansiolítico débil con propiedades sedantes y analgésicas usado en el tratamiento del paciente ansioso con dolor (Beaver and Feise, 1976). Este antihistamínico también tiene actividad antiemética débil.

## **Bifosfonatos y Calcitonina**

---

El dolor óseo severo es una complicación frecuente de las metástasis óseas. Por ejemplo, Galasko (1972) informa que el 65% de los pacientes con metástasis óseas por cáncer de seno experimentan dolor óseo. El dolor óseo es probablemente causado por reabsorción ósea por osteoclastos inducida por el tumor, que puede también producir osteoporosis, hipercalcemia, microfracturas o fracturas patológicas (Ascari, Attardo-Parrinello, and Merlini, 1989).

Los bifosfonatos (e.j. etidronato, pamidronato, clodronato) son análogos de los pirofosfatos endógenos, los cuales inhiben la reabsorción ósea in vivo (Fleish, Russell, and Francis, 1969). El etidronato, el clodronato y el

pamidronato están disponibles para manejo de la hipercalcemia por neoplasias. Reportes anecdóticos y ensayo clínicos demostraron una mejoría en el dolor óseo y disminución en el uso de analgésicos después de la iniciación de un bifosfonato (Delas, Charhon, Chapuy, 1982; Elomaa, Blomqvist, Grohnm et al., 1983). Otros investigadores han descrito hallazgos similares (Ascari, Attardo-Parrinello, and Merlini, 1987; van HoltenVerzantvoort, Zwinderman, Aaronson, et al., 1991). Aun así, Smith (1989) reportó ninguna diferencia en el alivio sintomático o en el requerimiento de analgésicos en 57 pacientes con cáncer prostático avanzado refractario a tratamiento hormonal que recibieron etidronato o placebo.

La calcitonina es también un potente inhibidor de la reabsorción ósea inducida por osteoclastos y como los bifosfonatos, es usada en el manejo de la hipercalcemia por neoplasias. Un ensayo doble ciego aleatorizado comparó la calcitonina de salmón con placebo y demostró que 100 IU/día por vía subcutánea produjeron disminución del consumo de analgésicos, menor duración del dolor y en mejoramiento subjetivo (Roth and Kolaric, 1986).

Aunque los agentes que inhiben la reabsorción ósea parecen ser benéficos en algunos pacientes con metástasis óseas dolorosas, otros pacientes no responden. Son necesarios estudios adicionales para definir los criterios que puedan predecir una respuesta clínica a estos medicamentos y definir su uso óptimo en esta condición.

## Placebos

---

Es importante mencionar el efecto placebo para señalar los malentendidos que rodean este fenómeno. La respuesta al placebo es común y la analgesia derivada del placebo puede ser mediada en gran parte a través de las vías de los opioides endógenos. Debe evitarse el uso engañoso de la respuesta placebo para distinguir el dolor psicógeno del dolor "real". **Los placebos son efectivos solamente en una porción de pacientes y por un periodo corto de tiempo y no deben usarse en el manejo del dolor por cáncer (American Pain Society, 1992; Foley, 1985a; World Health Organization, 1990).**

## Terapias Antineoplásicas

Los tratamientos antineoplásicos en cáncer incluyen quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica y radioterapia. La quimio y hormonoterapia son usualmente usadas para tratar todas las localizaciones del cáncer y no específicamente como tratamiento del dolor. Sin embargo cuando el dolor por cáncer es causado directamente por el tumor, los tratamientos antineoplásicos pueden producir analgesia si producen disminución significativa del tamaño del tumor. El principal objetivo del tratamiento antineoplásico es el de curar mediante la completa eliminación del cáncer o en situaciones en que la curación no es posible, prolongar la vida y lograr paliación de los síntomas

**Tabla 15 Medicamentos y vías de Administración No Recomendados para el Tratamiento del Dolor por Cáncer**

Clase	Medicamento	Fundamentos para su No Recomendación
Opioides	Meperidina	Corta duración de acción (2-3 h). Su administración repetida puede conducir a toxicidad del SNC (temblor, confusión, convulsiones). (Cleeland, 1985; Kaiko, Foley, Grabinski, et al.; Szeto, Inturrisi, Houde, et al., 1977). Se requieren altas dosis orales para aliviar el dolor severo y esto puede incrementar el riesgo de toxicidad en el SNC (American Pain Society, 1992; Weissman, Burchman, Dindorf, et al. 1992).
Misceláneos	Canabinoides	Los efectos colaterales como disforia, somnolencia, hipotensión y bradicardia excluyen su empleo rutinario como analgésicos (American Pain Society, 1992.).
	Cocaína	No ha demostrado eficacia como analgésico o como coanalgésico en combinación con los opioides. (American Pain Society, 1992).
Opioides Agonistas — Antagonistas	Pentazocina Butorfanol Nalbufina	Existe el riesgo que precipiten el síndrome de abstinencia en pacientes opioide dependientes. Poseen efecto techo para la analgesia. Pueden producir efectos psicomiméticos desagradables p.e. disforia, alucinaciones (American Pain Society 1992, Martin, 1984; Weisman, Burchman, Dinndorf, et al., 1992).
Agonistas Parciales	Buprenorfina	Posee efecto analgésico techo. Puede precipitar síndrome de abstinencia (American Pain Soc. 1992, Weismann, Burchman, dindorf, et al., 1992).
Antagonistas	Naloxona Naltrexona	Pueden precipitar síndrome de abstinencia. Su uso se debe limitar al manejo de la depresión respiratoria que amenaza la vida (Ellison, 1993).

producidos por el tumor. Aún más importante, el paciente y el clínico deberían discutir abierta y profundamente los objetivos esperados y los potenciales efectos secundarios de estas terapias.

## Efecto de las Condiciones Médicas Concomitantes en la Farmacoterapia

La presencia de otras condiciones médicas en pacientes con cáncer y los medicamentos que están tomando para su tratamiento, pueden influir en la selección del régimen analgésico. Hay medicamentos que producen interacciones clínicamente significativas con los analgésicos opioides como el alcohol (en los elixires) y otros depresores del SNC como fenitoina, rifampicina (Kreek, Garfield, Gutjahr, et al., 1976) e inhibidores de la monoaminoxidasa como sulfato de fenilzina e isocarboxazida (Breitbart and Holland, 1988).

Algunas condiciones concomitantes también pueden influir sobre el tipo y la dosis del analgésico opioide administrado. Por ejemplo, pacientes con dolor

Clase	Medicamento	Fundamentos para su No Recomendación
Combinaciones	Cóctel de Brompton	No existe evidencia de un mayor beneficio analgésico en comparación con los opioides solos. (Twycross,1977; Wisconsin Cancer Pain Initiative 1988).
	DPT (Meperidina, Prometazina, Clorpromazina).	Su eficacia comparativa es menor comparada con otros analgésicos. Alta incidencia de efectos adversos. (Nahata 1985, Cotz, and Krogg, 1985).
Ansiofíticos Solos	Benzodiacepinas	No se ha demostrado que tengan propiedades analgésicas excepto en algunos casos de dolor neuropático. La sedación adicional inducida por ansiofíticos puede limitar las dosis de los opioides (American Pain Society; Weissman, Burchman, Dinndorf, et al., 1992).
Sedantes/Hipnóticos como Única Medicación	Barbitúricos Benzodiacepinas	No se ha demostrado que tengan propiedades analgésicas. La sedación adicional puede limitar la dosis de los opioides (American Pain Society, 1992).
Rutas de Administración		Justificación para la No Recomendación
Intramuscular		Es una vía dolorosa. La absorción es errática e impredecible (American Pain Society 1992) No debe ser empleada en niños ni en pacientes que tienden a desarrollar edemas, ni en pacientes con trombocitopenia (Weismann, Burchman, Dinndorf, et al., 1992).
Transnasal		El único medicamento aprobado para utilización por esta vía es el butorfanol, un opioide agonista-antagonista el cual generalmente no es recomendado en cáncer.

por cáncer quienes han sido tratados recientemente con opioides por otra razón, como cirugía, pueden requerir dosis iniciales más altas que las recomendadas por tolerancia a los opioides. Las coagulopatias, la neutropenia y la sepsis pueden contraindicar el uso de catéteres epidurales o de técnicas anestésicas regionales debido al aumento en el riesgo de sangrado o de infección.

Muchos pacientes con cáncer son sometidos a cirugía como parte de su tratamiento y procedimientos gastrointestinales como gastrectomía y colostomía pueden alterar marcadamente la absorción de medicamentos y aumentar la intolerancia gastrointestinal a ciertos medicamentos orales. La farmacocinética de los medicamentos se puede modificar después de cirugía por cambios en la absorción y distribución causados por alteraciones en el peso corporal, gasto cardíaco, capacitancia venosa, cambios en los líquidos extravasculares y en la unión a proteínas. La fiebre y la sepsis en el periodo postoperatorio pueden afectar la distribución del fármaco como también el choque o el trauma. Los pacientes con estas patologías pueden requerir dosis más altas de opioides que las esperadas en dolor agudo severo. Además puede que no se alcancen concentraciones clínicas en el plasma después de inyecciones intramusculares o subcutáneas debido a las alteraciones farmaco-

cinéticas descritas. El cáncer con frecuencia se presenta en ancianos, quienes usualmente tienen disminución de la función renal como resultado del envejecimiento. Una insuficiencia renal leve relacionada con la edad (disminución en la tasa de filtración glomerular) puede impedir la excreción de metabolitos biológicamente activos de varios opioides, produciéndose sedación importante y depresión respiratoria (Sear, Hand, Moore, et al., 1989) y también náusea (Hagen, Foley, Cerbone, et al., 1991). En pacientes con alteraciones hepáticas o renales aumenta la biodisponibilidad de la meperidina, metadona, levorfanol, pentazocina, propoxifeno y tramadol, sus vidas medias son más largas y la depuración es menor, por lo tanto se acumulan. La excreción renal es la principal vía de eliminación para los opioides y para sus metabolitos farmacológicamente activos como norpropoxifeno, normeperidina, morfina 6 glucuronido y dihidrocodeína. Por consiguiente en pacientes con alteración renal, la dosis del compuesto madre debe disminuirse o administrarse menos frecuentemente.

## **Tratamientos Farmacológicos No Recomendados**

Los medicamentos y vías de administración que no se recomiendan para el alivio del dolor por cáncer se resumen en la Tabla 15.

## **Planeación de la Medicación al Momento de la Salida**

Los pacientes y sus familias pueden tener dificultades para entender y recordar los detalles del plan de manejo del dolor. Por lo tanto **debe dársele a los pacientes un plan por escrito**, (fig. 5). Las instrucciones pertinentes relacionadas con el manejo del dolor incluyen la designación genérica y la marca registrada de cada uno de los medicamentos recetados, el tipo y el propósito de las medicaciones para el dolor ( e.j. opioides, antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos); la frecuencia de la administración, en la mayoría del casos con énfasis en la toma por horario en vez de “según dolor”; los efectos secundarios potenciales de cada medicamento (especialmente el estreñimiento ocasionados por opioides) y un plan para su prevención o tratamiento, descripción sucinta de las interacciones potenciales entre los medicamentos; precauciones específicas a seguir cuando se tomen medicamentos para el dolor, como limitaciones en la actividad física y restricciones dietéticas; e información clara y precisa de la “persona contacto en el equipo de salud” para que el paciente o sus allegados informen los problemas o inquietudes acerca del medicamento y del curso del dolor.

El plan debe revisarse con el paciente, además el paciente y el encargado del cuidado, deben tener oportunidad para discutir los temores o preocupaciones acerca del uso de analgésicos opioides; para clarificar conceptos relacionados con la tolerancia, la dependencia y la adicción; para expresar las pre-

ocupaciones sobre efectos secundarios y para discutir acerca de cuando es apropiado comunicar al clínico la necesidad de un cambio en el plan.

Para garantizar la continuidad en el tratamiento del dolor cuando el paciente es transferido de un centro a otro, como cuando se transfiere de una unidad de cuidado agudo y a un hospicio, los planes de salida deben aconsejar a los pacientes y clínicos comunicar por escrito los planes de manejo a los otros clínicos. El Anexo B contiene ejemplos de proformas que el paciente puede utilizar en casa para documentar el dolor.

## Figura 5 Plan de Manejo del Dolor

Plan para el manejo del Dolor para: \_\_\_\_\_

En el hogar debe usted tomar los siguientes medicamentos para el control del dolor:

Medicamento	Como Tomarlo	Que Cantidad	Con que Frecuencia	Comentarios
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Medicamentos que debe tomar para tratar los efectos colaterales:

Efecto Colateral	Medicamento	Como Tomarlo	Que Cantidad	Con que Frecuencia	Comentarios
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

El estreñimiento puede ser un problema cuando se toman medicamentos opioides. Si esto ocurre, siga las siguientes instrucciones:

- Aumente la cantidad de líquido (8 a 10 vasos de líquido)
- Haga ejercicio regularmente.
- Incremente la fibra en su dieta (hortalizas, frutas frescas, salvado).
- Emplee un laxante como leche de magnesia, si no hay movimiento intestinal en 3 días:
- Tome \_\_\_\_\_ cada día a las \_\_\_\_\_ (tiempo) con un vaso de agua.
- Aplíquese un supositorio de glicerina cada mañana, esto le puede ayudar a tener deposiciones menos dolorosas.

Métodos no farmacológicos para el control del dolor:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Instrucciones Adicionales:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Números telefónicos importantes:

Tel. de su Médico \_\_\_\_\_ Tel. de la Farmacia \_\_\_\_\_  
Tel. de la Enfermera \_\_\_\_\_ Tel. de Urgencias \_\_\_\_\_

Llame al médico o enfermera en forma inmediata si el dolor aumenta o si aparece un nuevo dolor. Llame al médico antes que se terminen los medicamentos para obtener una nueva fórmula con la suficiente anticipación. No espere que le quede la cantidad necesaria para solo 3 o 4 días.