
Dolor en cáncer

Albert Tuca, MD, PhD

Equipo de Soporte Hospitalario y Cuidados Paliativos

ICMHO

Hospital Clínic Universitari

Barcelona

Definición de dolor

“El dolor es una experiencia sensorial y afectiva desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial que se describe en los términos de dicha lesión.”



IASP

International Association fo the Study of Pain

- Previsión de la OMS para el año 2020:
 - 15.300.000 nuevos casos de cáncer
 - 9.800.000 de muertes por cáncer



- *Organización Mundial de la Salud. Programas nacionales de control del cáncer: políticas y pautas para la gestión. Washington, D.C. 2004.*
- *Ferlay J et al. GLOBOCAN 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC.*

- Prevalencia de dolor:
 - 50 % de enfermos oncológicos considerados globalmente
 - 75% en enfermos oncológicos avanzados
 - Intensidad:
 - Severa-moderada: 40-50%
 - Muy severa-intolerable: 25-30%.

- *Bonica. JPSM 1990*
- *Daut. Cancer 1982*
- *Elliot 1991*

Dolor versus dolores

Número de dolores	% pacientes
1	30
2	30
≥ 3	30

Grond et al. Pain 1996; 64: 107-14 (N=2266)

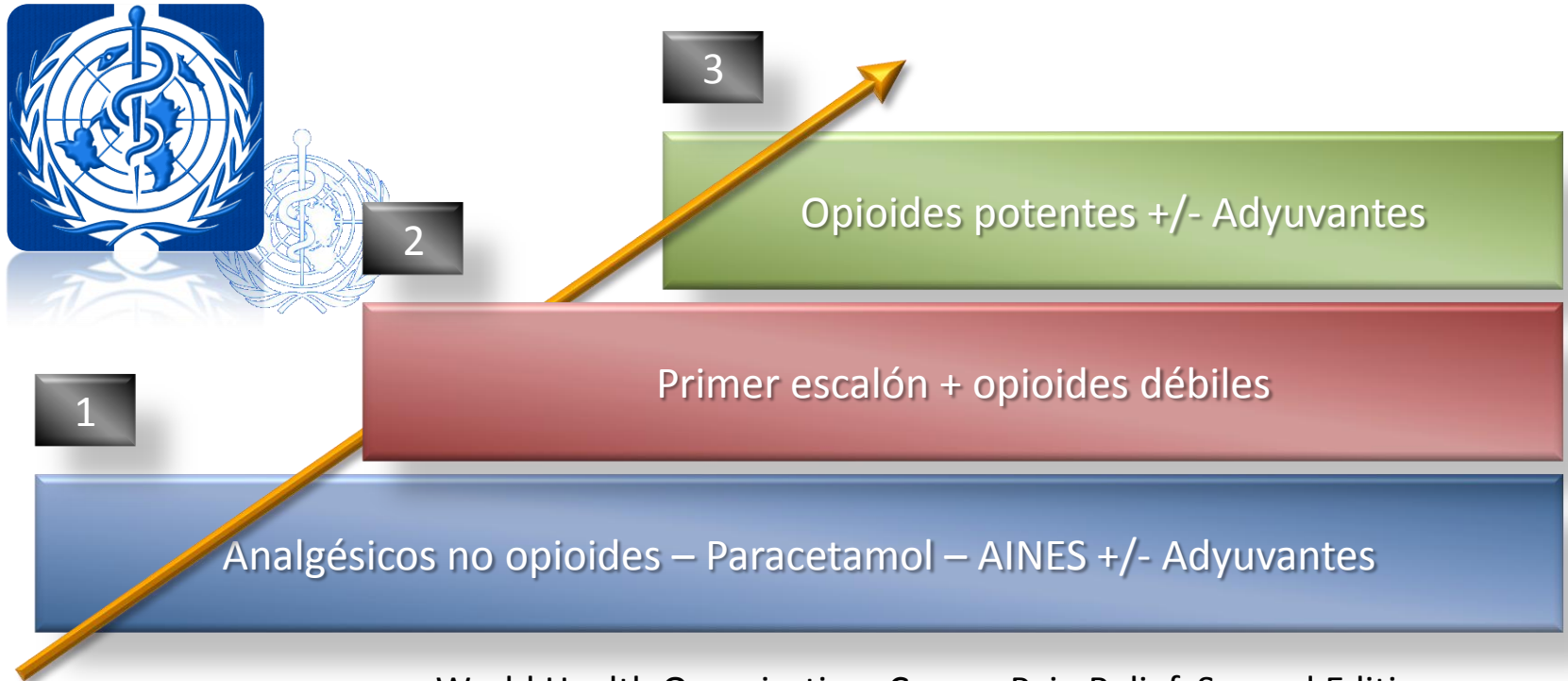
Prevalencia de dolor oncológico		
	Mundial	España
Global	> 7.000.000	> 215.000
Muy severo	> 2.000.000	> 64.000
Refractario	> 1.400.000	> 40.000
≥ 3 dolores	> 2.000.000	> 64.000

- Tratamiento analgésico:
 - 30-50% pacientes no reciben un tratamiento analgésico adecuado
 - Cleeland, N Engl J Med, 1994 / Larue, BMJ, 1995.

- Validación del Escalado Analgésico de la OMS (1986):
 - 90-80% Control analgésico adecuado
 - Ventafridda, Cancer 1999 / Zech, Pain 1995 / Mercadante, Cancer 1999.

Escalera analgésica de la OMS

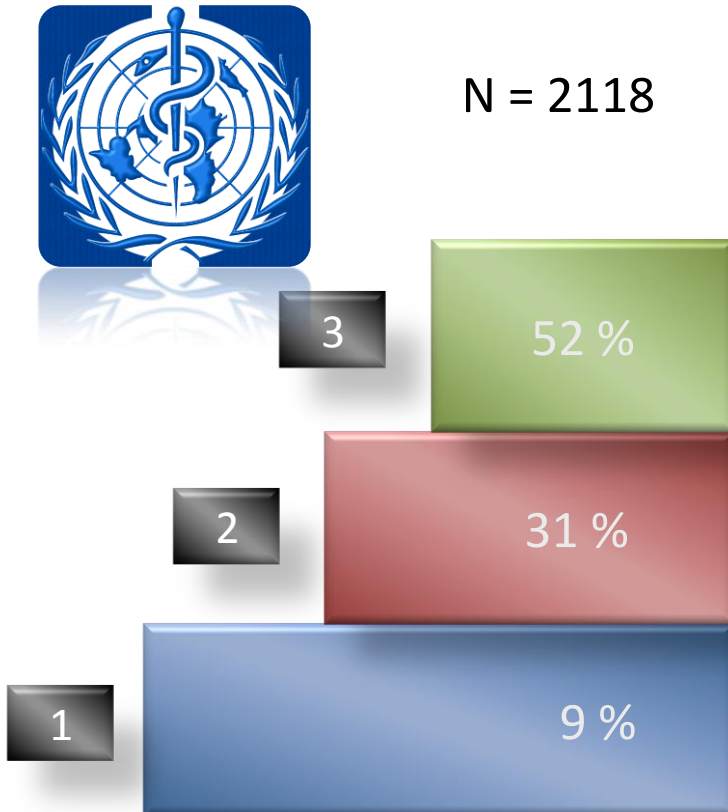
■ Escala analgésica OMS



- World Health Organization. Cancer Pain Relief, Second Edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996:1–69.

■ WHO guidelines:

3 Opioides potentes



- Dosis media (DEMO):
 - 69 mg (+/- 91)
- Tiempo tratamiento (días):
 - 66 dies (+/-115)
- Grado de respuesta analgésica:
 - 80 % - global -
- Necesidad de adjuvantes:
 - 83%

• Zech. Pain 1995

■ Escala analgésica OMS



- World Health Organization. Cancer Pain Relief, Second Edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996:1–69.

Tipos de dolor

TIPOS DE DOLOR

Dolor		Características
Nocioceptivo	Somático	Activación de nociceptores piel, hueso, partes blandas Continuo Bien localizado
	Visceral	Activación de los nociceptores de vísceras torácicas, abdominales y pélvicas Continuo Difuso, mal localizado Espasmos – Cólico Áreas somáticas referidas (dolor referido)
Neuropático		Lesión neuronal central o periférica Actividad autónoma de neuronas lesionadas Hiperexcitabilidad de las neuronas indemne Alteración de los sistemas moduladores endógenos Disestesia / Parestesia / Hiperalgesia / Alodinia / Crisis lancinantes

Tipos de dolor

TIPOS DE DOLOR EN CÁNCER

Tipo de dolor	Zench. 1995 (N 2118) %	Caraceni. 2005 (N 1095) %
Somático	35	32
Somático-neuropático	21	23
Neuropático	9	8
Visceral	17	15
Somático-visceral	13	11
Visceral-neuropático	2	4

Evaluación clínica básica del dolor

EVALUACIÓN BÁSICA DEL DOLOR

Característica	Evaluación
Dolor / Dolores	Descripción de cada uno de los dolores (60% \geq 2 dolores)
Inicio	Horas / Días / Semanas / Meses (N)
Curso temporal	Continuo / Episódico / Paroxístico / Crisis
Localización/es	Descripción del área dolorosa primaria (útiles los homóculos)
Irradiación	Descripción detallada del área dolorosa secundaria o irradiada
Factores que mejoran	Descripción de maniobras o posiciones que mejoran el dolor
Factores que empeoran	Descripción de maniobras o posiciones que empeoran el dolor
Intensidad basal y crisis	EVA / ENK / Likert (5 puntos)
Tratamiento	Respuesta y tolerancia al tratamiento previamente establecido
Factores pronósticos	Estimación respuesta analgésica / Edmonoton (ESSCP) / NIPAC
Psicosocial	Evaluación psicosocial básica. Elemento modulador de la percepción.

Punto de partida: Factores predictivos de respuesta analgésica

CLASIFICACIÓN NIPAC

N: Tipo de dolor

N1: Nociceptivo

N2: Neuropático

N3: Mixto

I: Carácter incidental

I0: No incidental

I1: Incidental

P: Malestar emocional asociado (distres)

P0: No distres

P1: Distres

A: Adicción drogas o alcohol

A0: No adicción

A1: Adicción

C: Fallo cognitivo asociado

C0: No fallo

C1: Fallo

CLASIFICACIÓN NIPAC

N: Tipo de dolor

N1: Nociceptivo

I: Carácter incidental

I0: No incidental

P: Malestar emocional asociado (

P0: No distres

A: Adicción drogas o alcohol

A0: No adicción

C: Fallo cognitivo asociado

C0: No fallo

EDMONTON I

PROBABILIDAD DE RESPUESTA A
LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA
OMS

93%

CLASIFICACIÓN NIPAC

EDMONTON II

PROBABILIDAD DE RESPUESTA
A LA ESCALERA ANALGÉSICA
DE LA OMS

55 %

N2: Neuropático

N3: Mixto

I1: Incidental

I2: Distres

I1: Distres

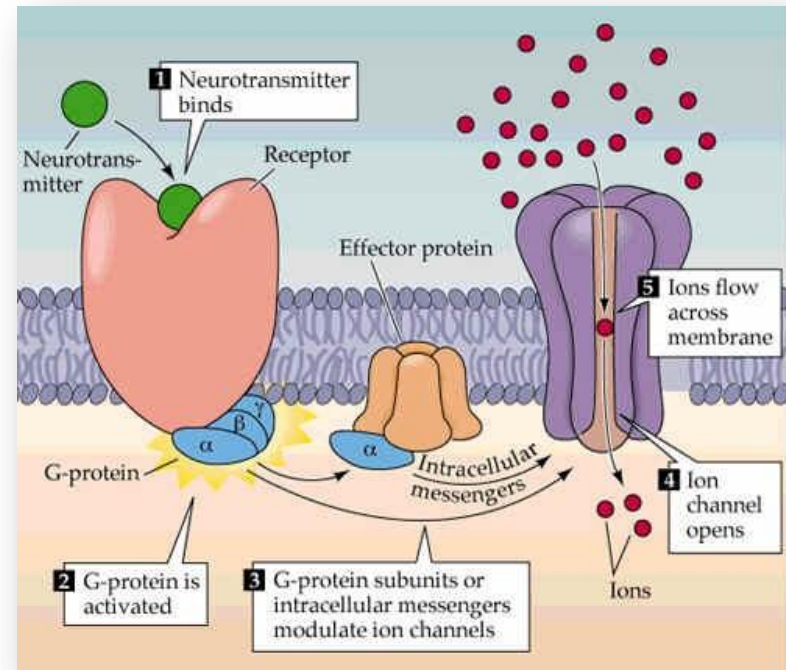
P1: Adicción

C1: Fallo

ANALGESIA OPIOIDE

■ OPIOIDES

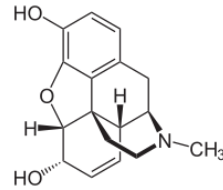
- Substancia química de origen natural o sintético que presente una afinidad y actividad intrínseca por los receptores de los péptidos opioides endógenos (endorfinas, encefalinas, dinorfina,...)



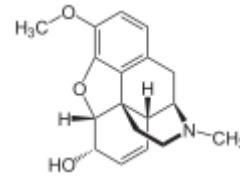
Receptor neuropéptidos

■ Opioides naturales – alcaloides

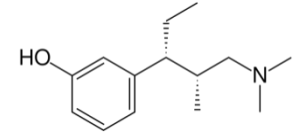
- MORFINA
- CODEINA



Morfina



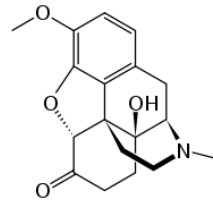
Codeina



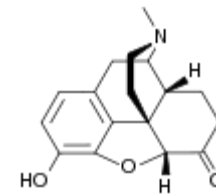
Tapentadol

■ Semi-sintéticos

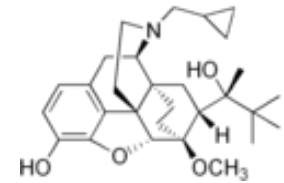
- OXICODONA
- HIDROMORFONA
- BUPRENORFINA



Oxiconona



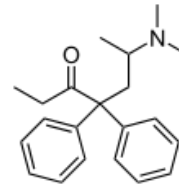
Hidromorfona



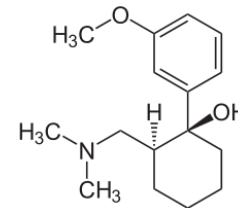
Buprenorfina

■ Sintéticos

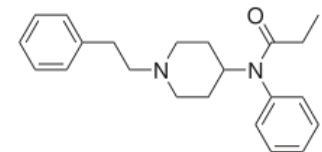
- METADONA
- TRAMADOL
- FENTANILO
- TAPENTADOL



Metadona



Tramadol

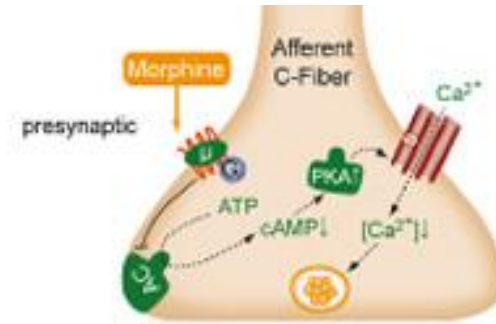


Fentanilo

■ Farmacodinámica

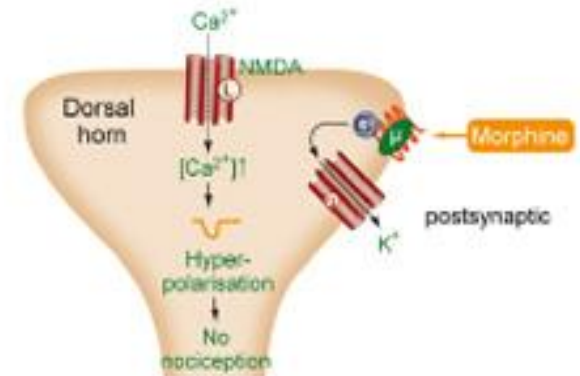
• Presináptica

- Reducción AMPc
- Reducción canales iónicos – Ca –
- Inhibición de neurotransmisores excitadores (glutamato, sustancia P)



• Postsináptica

- Hiperpolarización de la membrana que aumenta el umbral de activación



Receptor opioide	Subtipos	Localización	Función
μ MOP	μ ₁	SNC	μ ₁ Analgesia
	μ ₂	SNP sensitivo	Dependencia física
	μ ₃	Médula espinal Aparato digestivo	μ ₂ Depresión respiratoria Miosis Euforia Disfunción intestinal Dependencia física μ ₃ Desconocida
κ KOP	K ₁	SNC	Analgesia
	K ₂	SNP sensitivo	Sedación
	K ₃	Médula espinal	Miosis Disforia Inhibición liberación ADH
δ DOP	δ ₁	SNC	Analgesia
	δ ₂	SNP sensitivo	Efecto antidepressivo Dependencia física

Stein C, Schäfer M, Machelska H (2003) Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. Nature Med;9(8):1003-1008.

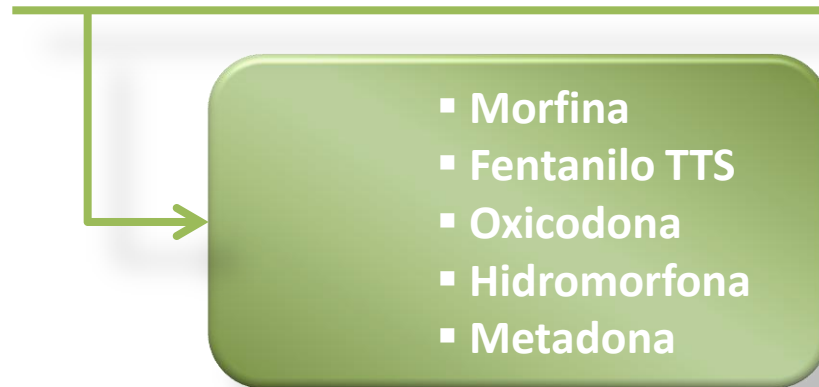
Fármaco opioide	Afinidad por el receptor (Actividad intrínseca)					
	μ		κ		δ	
CODEINA	+++	(++)	++	(++)	+	(+)
TRAMADOL	+++	(+++)	++	(+++)	+	(+)
MORFINA	+++	(++++)	++	(+++)	+	(+)
METADONA	+++	(++++)	++	(+++)	+	(+)
FENTANILO	+++	(++++)	++	(+++)	+	(+)
BUPRENORFINA	++++	(++++)	++	(0)	+	(+)
HIDROMORFONA	+++	(++++)	++	(+++)	+	(+)
OXICODONA	+++	(++++)	++	(+++)	+	(+)
NALOXONA	++++	(0)	++++	(0)	+	(+)
NALTREXONA	++++	(0)	++++	(0)	+	(+)

Gandara del Castillo A. Analgésicos opioides. En Gonzalez Barón, "Tratado de Medicina Paliativa", 2ª Ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2007: 333-350

Fármaco opioide	Biodisponibilidad oral (%)	C _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Metabolización
MORFINA	30-40	2	3-4	G3 Morfina (60%) Δ G6 Morfina (10%) ⊠
METADONA	80	2	8-18	Metabolitos inactivos Muy variable
FENTANILO	33 _{VO} *90 _{TTS}	*0,1 _{EV Y} TRASNMUCOSO	*3-4 _{EV}	Norfentanilo > 90%
BUPRENORFINA	* 50 _{TTS}	* 6 _{TTS}	*30 _{TTS}	Norbruprenorfina ⊠
HIDROMORFONA	60	1	3-4	G3 hidromorfona
OXICODONA	60-87	1	3-4	Oximorfona ⊠
TAPENTADOL	40	1	4	G Tapentadol

⊠ Activo analgésico Δ Tóxico Inactivo

- La eficacia analgésica es equivalente en todos los opioides mayores estudiados (Nivel evidencia 1ª. Recomendación A)
 - Más de 1 ensayo clínico que no demuestra inferioridad (equivalencia) por cada fármaco en estudio



- Perfil de seguridad similar

- Mayor frecuencia de náuseas (más de un ensayo clínico)



▪ *Morfina*

- Menor frecuencia de estreñimiento (más de un ensayo clínico)



▪ *Fentanilo TTS*

-
- No existe un opioide de primera elección
 - Todos muestran un perfil de eficacia y seguridad similar en las condiciones de inicio de tratamiento (primera línea opioide mayor).

Dolor refractario en cáncer: Rotación de opioides

Albert Tuca, MD, PhD

Equipo de Cuidados de Soporte Hospitalario y Paliativos

ICMHO

Hospital Clínico Barcelona

Dolor con un control inadecuado con opioides potentes dados en una dosis que provoque efectos adversos intolerables a pesar de las medidas rutinarias para controlarlos.



Cherny N, et al; Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. J Clin Oncol. 2001 May 1;19(9):2542-54.

Dolor con un control inadecuado con opioides potentes dados en una dosis que provoque efectos adversos intolerables a pesar de las medidas rutinarias para controlarlos.

Dosis plenas opioides mayores

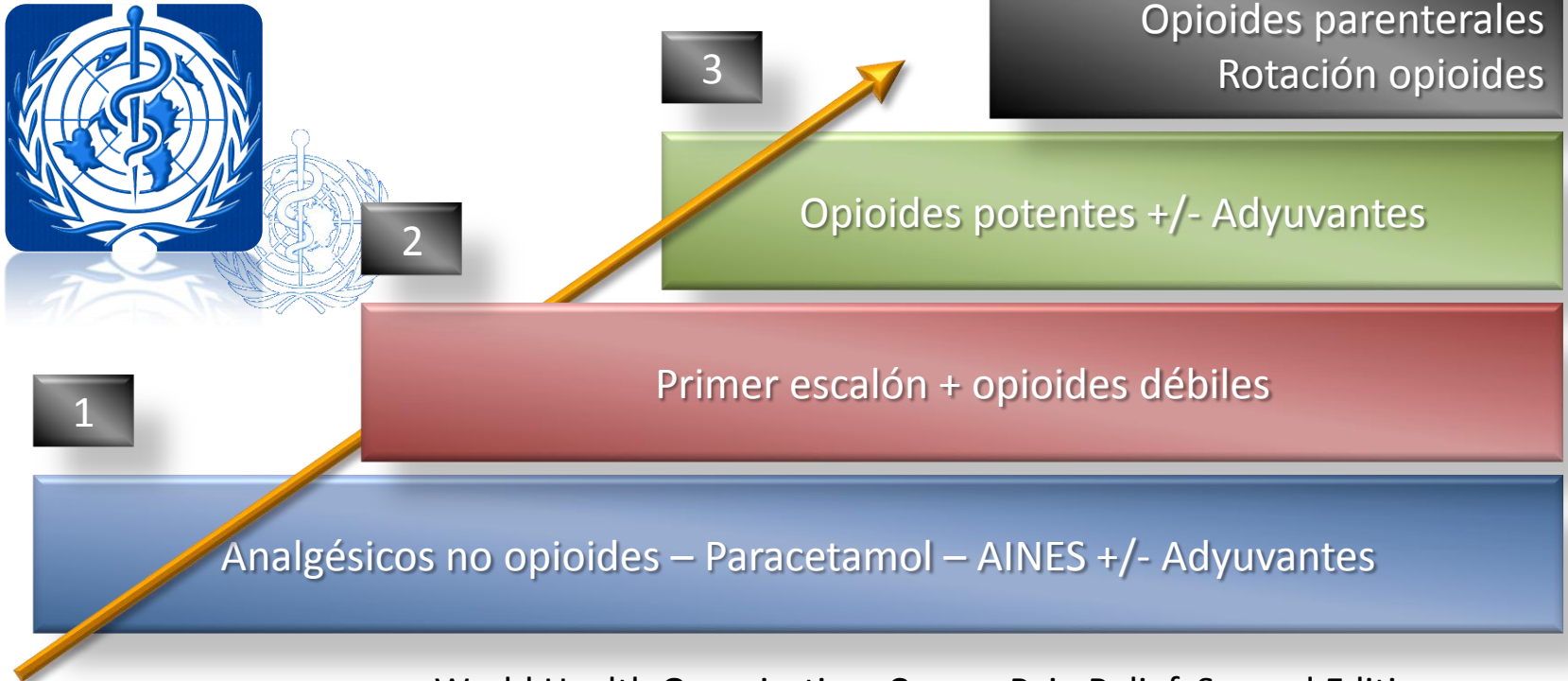
Toxicidad opioide



Cherny N, et al; Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. J Clin Oncol. 2001 May 1;19(9):2542-54.

Medidas de 4º escalón

■ Escala analgésica OMS



- World Health Organization. Cancer Pain Relief, Second Edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996:1–69.

- Substitución del opioide previo por otro con el objetivo de obtener una respuesta más favorable.
 - Mercadante, Am Cancer Society, 1999

- Indicaciones de ROP
 - Toxicidad
 - Rápido desarrollo de tolerancia
 - Dolor resistente

- Observación clínica:
 - Variabilidad individual en la respuesta a los opioides.
 - Respuesta analgésica determinada por el tipo de dolor.
 - Variabilidad en tolerancia farmacológica de los diferentes opioides.
 - Asimetría en la tolerancia analgésica y tóxica.
 - Tolerancia cruzada impredecible.

Factores que determinan la respuesta a opioides

- Farmacodinámicas
 - Actividad intrínseca sobre receptores opioides.
 - Tolerancia
 - Receptores NMDA
 - Fracción de ocupación de receptores
- Farmacocinéticas
 - Biodisponibilidad
 - Interacciones farmacológicas
 - Metabolismo

■ ROP

- Eficacia analgésica y reducción de los efectos secundarios en el 60-70% de los casos
- Limitaciones de los estudios
 - N limitada
 - La mayoría de estudios son series de casos
 - Escasos estudios observacionales prospectivos bien diseñados
 - No existen ensayos clínicos controlados
 - Situación compleja sintomáticamente
 - Ausencia de fármaco control
 - Fallo a primera línea opioidie (referencia de control)
 - No admisible placebo como control
- Nivel de evidencia IIb – Recomendación C (favorable, no concluyente; necesarios ensayos clínicos controlados)



Unitat de Cures de Suport i Pal·liatives
Institut Clínic Malalties Hematològiques
i Oncològiques