

Dolor agudo o episódico por cáncer

Acute pain or episodic due to cancer

Dr. Jorge Luis Yera Nadal

Clínica del Dolor del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

Especialista de II Grado en Anestesiología, Reanimación. Verticalizado en Estudio y Tratamiento del Dolor. Profesor Consultante. Email: joyena@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: A partir del concepto introducido por la Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor, los conceptos de dolor agudo, subagudo, crónico e intermitente se consideran claves en la evolución del dolor en un paciente con cáncer, así como elementos relacionados con la fisiopatología del dolor.

Objetivos: identificar la incidencia y prevalencia del dolor episódico, conocido como *breakthrough pain*, las definiciones dadas por varios autores, las características clínicas y su control con opioides. **Desarrollo:** se alude a las características fisiopatológicas del dolor por cáncer y las causas que lo pueden originar en su interrelación con el dolor agudo por cáncer. Se destaca el papel jugado por la actividad osteoclástica y osteoblástica y las sustancias algogénicas producidas a partir del estroma tumoral para ocasionar el dolor incidental. Se analiza las definiciones de *breakthrough pain* dadas por varios autores. El empleo de opioides en el control basal del dolor por cáncer y la utilidad de los nuevos opioides de acción rápida son examinados como tratamiento ideal del dolor episódico por cáncer como definimos en castellano al término utilizado en inglés por años.

Conclusiones: se alerta sobre el buen uso de estas formulaciones de fentanyl con una buena titulación de las dosis a emplear.

Palabras clave: dolor por cáncer.

ABSTRACT

Introduction: From the concept introduced by the International Association for the Study and Treatment of Pain, the terms acute, subacute, chronic and intermittent pain are considered and key in the course of pain in a cancer patient, as well as the elements related to pain pathophysiology. **Objectives:** To identify the incidence and prevalence of episodic pain known as "breakthrough pain", the definitions of other authors, the clinical features and its control using opioids. **Development:** It is referred to the pathophysiological features of cancer pain and the causes that could originate it in its interrelation with acute pain due to cancer. It is emphasized the role played by the osteoclastic and osteoblastic activity and the allogenic substances produced from the tumor stroma causing the incidental pain. Authors analyzed the definitions of "breakthrough pain" mentioned by some authors. The use of opioids in the basal control of cancer pain and the usefulness of the new opioids of fast action are examined as the ideal treatment of episodic pain due to cancer how we define in Spanish language to the term used in English language during years. **Conclusions:** It is essential and important the appropriate use of the fentanyl formulas with a good titration of dose to be used.

Key words: cancer pain.

INTRODUCCIÓN

La IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño físico real o potencial, o descrito en términos de tal daño" (Merskey, 1979).¹ El dolor agudo se define como de reciente aparición y probable duración limitada, con relación causal y temporal y daño real desencadenado por estímulos nocivos, nociceptivos y neuropáticos, asociado con daño potencial y función anormal de músculos, tendones, huesos y vísceras, sin producir lesión física actual o real, mientras el dolor crónico persiste más allá del tiempo de curación de lesiones o enfermedades, sin identificar una causa para ello.² Bonica lo definía como aquel prolongado más de un mes después del curso habitual de un proceso agudo o del tiempo razonable para sanar una herida, o todo dolor asociado a un proceso patológico crónico causante de dolor continuo o recurrente.¹ El propio Bonica³ consideró al dolor por cáncer como el provocado por un tumor maligno o por la terapéutica sobre el mismo, o ambas causas. Este dolor tiene un debut agudo que transitará hacia la curación o la cronicidad y dependerá de la superficie física afectada y del estadio de la enfermedad. Se deben considerar las formas fisiopatológicas de presentación y las variantes sindrómicas evolutivas. El dolor por cáncer nunca debía conceptualizarse como un dolor agudo por "la duración limitada" propia de éste pero sus patrones temporales evolutivos se imponen. Se ha clasificado en la literatura como agudo, subagudo, crónico e intermitente. En Norteamérica, en 2007, 11.7 millones de ciudadanos sufrieron algún tipo de cáncer invasivo de los cuales 8.7 millones padecieron dolor severo que obligó a emplear opioides; 5.7 millones de ellos tenían más de 60 años. Estos pacientes transitaban por etapas agudas, crónicas y en ocasiones del tipo intermitente conocido como breakthrough pain, variedad que se mantiene hasta el final de sus días en algunos pacientes con toma ósea.⁴

El objetivo de esta revisión fue identificar la incidencia y prevalencia del dolor episódico conocido en la literatura como breakthrough pain, las definiciones que autores internacionales dan, las características clínicas, y el control con opioides.

DESARROLLO

Para adentrarnos en el dolor agudo por cáncer se debe recordar los tipos fisiopatológicos que de dolor por cáncer se consideran ya que ambos conceptos están indisolublemente ligados, así como lo están las causas de dolor; así éste puede ser nociceptivo, con daño histórico por lesión somática o visceral que alerte sobre el comienzo de la enfermedad; y neuropático, con afectación mayor o menor del sistema nervioso central y/o del periférico, que puede identificar el debut de la enfermedad primaria, anunciar una metástasis, o una infiltración o invasión tumoral. Las causas que lo pueden originar son diversas.⁵ Entre ellas:

Relacionado con la enfermedad o tumoración:^{3,4,6,7,8} a) dependiente del tumor; b) a consecuencia de una lesión metastásica visceral, ganglionar o ambas; c) por una lesión metastásica musculoesquelética como colapso vertebral, fractura de huesos largos o planos, tejidos blandos, etc; d) por invasión y compresión o infiltración de otras estructuras como huesos, tejido neural, vísceras etc; e) por distensión o expansión de cavidades, órganos o miembros como ascitis, hidrotórax, linfedema, hidronefrosis hipertensión endocraneana, u obstrucción intestinal; f) por tenesmo rectal o vesical; g) en relación con el estado inmunológico o físico como neuralgia herpética, úlceras de decúbito, infecciones, osteoporosis de desuso, fibromialgia y otras.

En relación con la terapéutica establecida:^{3,6} a) por intervenciones quirúrgicas como mama, cuello, tórax, nefrectomías, amputaciones de miembros, etc; b) terapias antitumorales como radioterapia (radiodermatitis, fibrosis, mucositis, osteonecrosis, plexopatías, etc); quimioterapia (neuropatía tóxica, necrosis aséptica ósea, infección por inmunosupresión, estomatitis, etc.); radioisótopos; hormono e inmunoterapias; c) neuroablaciones; d) fármacos analgésicos (hiperalgesia inducida por opioides, constipación e) sepsis; f) intervenciones terapéuticas o diagnósticas (pleurocentesis, mielograma, embolización tumoral, tóracocentesis, paracentesis, mielografías).

Sin relación con la enfermedad ni con la terapéutica administrada:^{3,4,9,10} Lumbalgias de carácter no maligno, osteopatía hipertrófica, polimiositis, otros procesos reumatológicos u osteoartíticos, migraña, neuralgias faciales, etcétera.

Twycross⁹ encontró al cáncer como la causa de dolor, entre otras etiologías, en 63 % de los pacientes, con hasta 3 y 4 fuentes desencadenantes de dolor y citaba que Bonica halló una incidencia de 60 a 87 % entre varios autores.

El dolor por cáncer tiene una prevalencia del 50 al 70 % entre los pacientes que llevan tratamiento activo, de 70 a 90 % entre enfermos con edad avanzada y de 30 a 40 % en aquellos con diagnóstico reciente, mayormente causado por el tumor, pero como vimos antes, en ocasiones involucra otras estructuras anatómicas que causan toma del estado general, compromiso para la movilización, mala calidad de vida y amenaza para ésta, sobre todo, si las lesiones son óseas y surgen a partir de osteolisis que provocan hipercalcemia y compresión medular. Cerca de 70 % de las personas que mueren por cáncer -según algunos autores- lo hacen experimentando dolor sin alivio, a pesar de los esfuerzos que se realizan globalmente para lograr mejor calidad de vida y mejor calidad de muerte; esta situación se ve agravada

entre algunas minorías étnicas y raciales con poco poder adquisitivo, sin acceso a centros para el tratamiento del dolor, como lo denunció el U.S. Institute of Medicine en un documento referido a aquellas, los ancianos y las mujeres que padecen diferentes tipos de neoplasia que ocasionan dolor constante o irruptivo.¹¹

El hueso sano requiere del equilibrio entre la formación o reemplazo óseo por los osteoblastos y la resorción que ocasionan los osteoclastos. Un desorden de esto último ocasiona pérdida de sustancia u osteolisis con fracturas simples o por aplastamiento, o ambas, por debilidad de los huesos. Tanto las lesiones osteolíticas, como la formación ósea exagerada u osteoblastia, provocan dolor de difícil control conocido en la literatura como ***cancer breakthrough pain***.

El dolor producido por el cáncer óseo es un complejo mecanismo en estudio constante en cuya formación o desarrollo intervendría la relación entre la secreción de las células tumorales y los nervios periféricos que inervan el tumor; se considera integrado por dos componentes, el primero conocido como dolor progresivo, de carácter sordo y pulsante, y un segundo componente, de carácter agudo y generalmente evocado, que ocurre fuera del curso del anterior y se conoce como "breakthrough pain". En la producción del dolor por lesiones óseas malignas hay que considerar una cascada de sucesos significativos que comienza con el crecimiento del tumor primario, al cual sigue una fase de vascularización e invasión a estructuras vecinas, desprendimiento de fragmentos tumorales a modo de émbolos que se transportan a través del sistema circulatorio hasta el sitio de asiento de la metástasis, independizándose del tumor primario, y que violando los mecanismos de defensa del enfermo, crece en el sitio de instalación.^{12,13} Otros hechos que ayudan a comprender la producción de dolor óseo maligno son los siguientes (Fig. 1): diferentes tipos de células tumorales e inmunitarias del estroma óseo, como macrófagos, neutrófilos y linfocitos T, secretan un enorme cúmulo de variadas sustancias integrado por prostaglandinas, interleucinas 1 y 6, endotelinas, sustancia P, factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), citoquinas y distintos factores de crecimiento, para actuar como sustancias sensibilizadoras o excitatorias de la vasta población de neuronas aferentes primarias y fibras simpáticas que inervan el hueso; este proceso origina osteopenia y liberación de calcio que conduce a hipercalcemia. A los elementos anteriores se suma una alta concentración de protones, bradisinina y otros humores, que junto a la acción de los osteoclastos en la consecución de la resorción ósea, producen un medio ácido que contribuye a la activación de canales iónicos, expresados por nociceptores como el receptor transitorio potencial tipo vainilloide 1 (TRPV-1) y el ASIC-3, canales iónicos sensibles al ácido.^{14,15} El aumento de la presión intraósea, la formación de microfracturas, el estrechamiento del periostio, la producción de espasmo muscular reactivo y la infiltración de raíces nerviosas con colapso de huesos largos, vértebras, etc., son factores importantes en el mecanismo de producción del dolor óseo maligno, cuya desproporcionada sensación no guarda muchas veces relación con el tamaño de la lesión y en cuyo proceso juegan un importante papel las sensibilizaciones periférica (hiperalgesia) y central (alodinia),¹⁰ con expansión en tamaño y número de los campos receptivos y el acarreo y secreción de sustancias algogénicas en el asta posterior medular, para de esta manera, transducir y transmitir el dolor hacia la corteza.

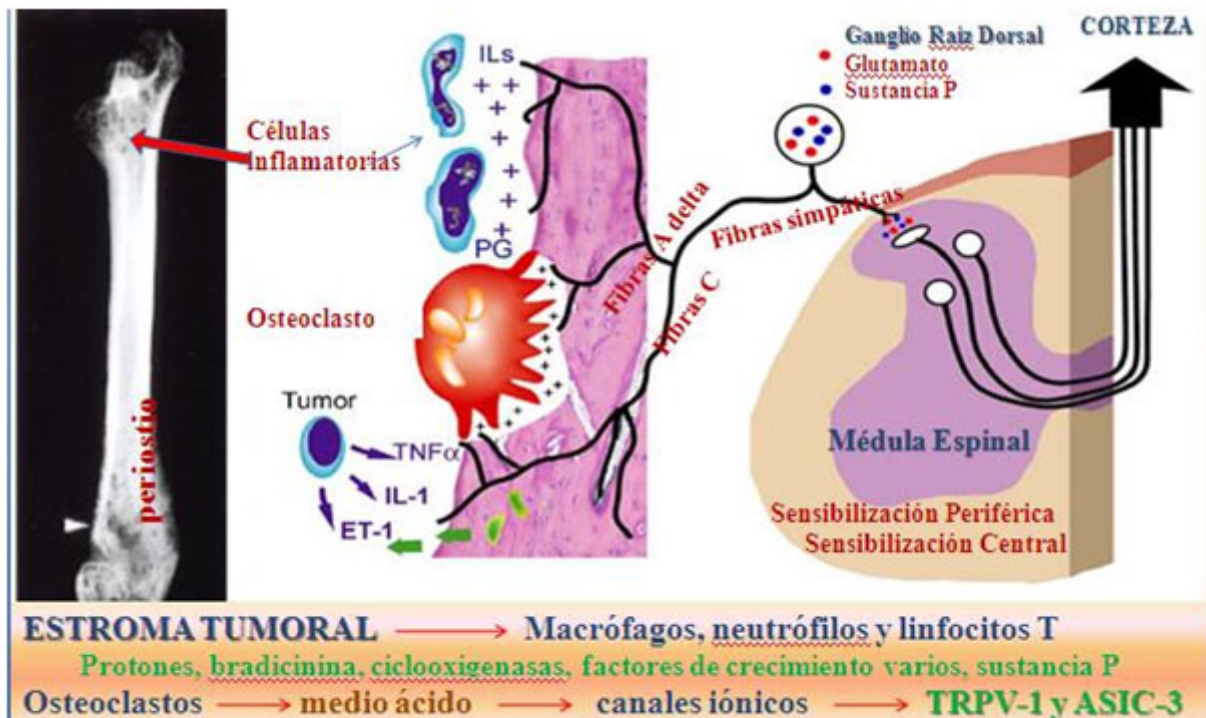


Figura 1. Conducción espinal en el dolor por cáncer óseo. Modificado de Mantyh P. *The science behind metastatic bone pain. EJC Supplements 2006; 4: 4-8*

La incidencia del dolor óseo por cáncer es citada recientemente por Portenoy¹⁶, con un rango de 33 a 95 % de esta población, mientras que la prevalencia varía ampliamente a nivel mundial y se sitúa entre 19 y 93 % como lo indica un reporte hecho por Zeppetella de 89 % en pacientes admitidos en hospicios. Un reporte basado en la experiencia de 13 autores sitúa la prevalencia entre 24 y 95 % con diferentes denominaciones del término. Desde hace años, el vocablo inglés **breakthrough pain** define los estados dolorosos súbitos y transitorios que presentan los pacientes con tumores óseos, primarios o metastásicos; las ambigüedades con el término crean una situación difícil y controvertida que suscita discusiones y dudas importantes en los estudiosos del tema y en los últimos tiempos se ha traducido al castellano por algunos autores como **dolor episódico o transitorio**. Portenoy y Hagen,¹⁰ en 1989, lo definieron como "el aumento transitorio del dolor, de mayor a moderada intensidad, que ocurre sobre una base de dolor de moderada intensidad o menor". Un año después, el propio Portenoy¹⁰ lo describió como "una exacerbación transitoria del dolor que ocurre sobre un fondo de dolor estable, controlado con una terapéutica crónica de opioides". Mc Quaid y Jadad,¹⁰ en 1994 lo describen como "dolor que penetra a través de un régimen analgésico existente... subtipo de dolor eventual con incremento episódico en la intensidad del dolor..." y poco después, en 1998, Colluzi¹⁰ hizo la observación del dolor episódico (*episodic pain*) como "el dolor transitorio que se presenta en un paciente que lo tiene controlado" (*The Am J Hospice and Palliative Care 1998; 15:13-22*). Otra definición dada sobre el dolor episódico por Hanks et al¹⁰ en 1998 fue: "algún dolor transitorio agudo que destella sobre una línea basal". Recientemente, ha tomado fuerza en la literatura, el empleo del término **dolor episódico o transitorio** en sustitución de breakthrough pain, al considerar su facilidad para traducirlo a diferentes idiomas.¹⁷ Davies¹⁸ critica que el término breakthrough pain sea utilizado tanto en el dolor irruptivo con una base de dolor, como en aquel donde no existe este basamento y sugiere que debe emplearse solamente en el primer caso. Así mismo plantea que el término "breakthrough medication", medicación para el dolor episódico, debe ser exclusivamente referida

al tratamiento de los episodios dolorosos irruptivos basados en un dolor controlado, y denominada "medicación de rescate" que se verá adelante. Ya el propio Colluzi¹⁹ había establecido el término de dolor episódico, como un título general que abarcaba 3 variables diferentes de estos "episodios": a) incidental, transitorio y predecible, en respuesta a un estímulo, causa o situación evidente precipitante, como los movimientos o diferentes actividades, con rango de aparición de 50 a 60 %; b) de final de dosis, con una variación entre 17 y 30 %, anticipado al momento de administración de una dosis programada de opioides ocasionado por la disminución sanguínea del nivel del medicamento que se suministra progresivamente; no es considerado por algunos autores, como verdadera situación de dolor episódico por cáncer, sino como "un estado de analgesia inapropiada"; c) irruptivo, idiopático o espontáneo, en crisis, nombres que anteriormente se incluían como "breakthrough pain" y que corresponden al dolor de aparición súbita y transitoria, severo, sin horario preestablecido ni eventos precipitantes o estímulos evidentes, con una incidencia de 20 a 60 %, ^{8,11,18,20} que en una encuesta dirigida, los pacientes, lo calificaron como transitorio y bien caracterizado con "destellos o ataques temporales de dolor sobre una línea de referencia de dolor tratado o no tratado". Mientras tanto Davies¹⁸ lo considera como generalmente controlado con opioides y otros fármacos al reposo, que al comienzo tiene carácter aislado y sordo, para irse incrementando a 3 y 4 episodios diarios, lancinante, espontáneo, precipitado o idiopático, localizable o referido a varias áreas del cuerpo, con exacerbaciones a los movimientos, a veces predecibles, y picos típicos de pocos minutos, duración total de no más de 45 minutos, presentación a veces mixta que produce espasmos musculares y compromiso de estructuras nerviosas. La prevalencia de 65% de las diferentes expresiones del dolor episódico se modifica según el asiento de la enfermedad.^{18,21} (Caraceni A, Martini C, Zecca E et al. Working group of an IASP task force on breakthrough cancer pain). Skinner en 2006¹⁸ describe que el dolor episódico se reporta usualmente como agudo en comienzo, frecuente en ocurrencia, corto en duración y moderado a severo en intensidad.

El dolor agudo no maligno no se caracteriza como el producido por cáncer, como Portenoy²² lo describe en 228 pacientes con diversos dolores crónicos no malignos de 9 programas de dolor y verificar 168 casos que aquejaron "breakthrough pain" severo de 189 variedades, una media de 2 episodios por día (4 a 7 para otros autores) y una duración media de máxima intensidad de 10 minutos (15 a 30 min para diferentes autores), así como una duración promedio máxima de 60 min para una variación de 1 a 720 min.

Con el ánimo de clasificar mejor al dolor agudo por cáncer, *Haugen y cols*²⁰ revisaron 51 artículos de 375 títulos y resúmenes, donde 38 trabajos fueron denominados breakthrough pain, 3 artículos usaron incident pain; uno, incidental pain; otros 3 fueron episodic pain y uno transitory pain; 5 artículos mas emplearon diferentes combinaciones de estos términos.

El dolor episódico por cáncer parece ser el tipo más frecuente y de más difícil control con más de dos tercios de carácter severo; Portenoy y Hagen en 1990 y Zeppetella y cols, en 2000 estiman el dolor episódico por neoplasias de 70 a 80 % mientras los antineoplásicos originan 10 a 20 %. Entre 60 y 80 % de los pacientes con metástasis óseas tendrán dolor por microfracturas no visibles a los rayos X⁴, algunos autores consideran que las metástasis óseas causan la muerte en 90 % de los pacientes y producen el mayor número de dolores episódicos, 27 %, como lo citan Hwang et al en 2003, después del 21 % de la invasión tumoral local de partes blandas.

El hueso es asiento de metástasis en 95% de los pacientes con mieloma múltiple, en 65 a 75 % con cáncer de mama y próstata, en 30 a 40 % de los portadores en pulmón y riñón y en 60 % de los primarios de tiroides.¹³ La mayor parte de ellos

sufrirá episodios agudos de dolor severo transitorio volitivos, cuyo desencadenante más común será el movimiento al ejecutar las actividades diarias, como voltearse en la cama, toser, estornudar, defecar, a veces por distensión de una víscera vacía, lo que ocasionará un gran stress psicológico y una pésima calidad de vida. Se considera de mal pronóstico y está asociado a costos más elevados de los cuidados de salud y peor calidad de vida.²³ El tratamiento se basará en su carácter de dolor transitorio incrementado, de rápido comienzo e intensidad moderada a severa y duración corta en un paciente que se mantiene con dolor debido a metástasis óseas generalmente, u otras partes del sistema músculo-esquelético, o ser visceral, algo menos probable, pero controlado por un régimen basal de opioides encaminado a insertar drogas analgésicas tipo, o reforzar las que se están empleando para aliviarlo, por lo que se descartan como drogas útiles los anticonvulsivantes, antidepressivos, AINEs, corticosteroides, hormonas, radiofármacos, así como la radioterapia y técnicas psicológicas, tratamientos que requieren un período largo de tiempo para conseguir sus efectos.

Según las estadísticas, 74 % de pacientes con cáncer del Reino Unido y 70 % en Norteamérica tienen 60 ó más años y más de un tercio de ellos pasan de 75 años;⁴ esto hace que las decisiones para el empleo de ciertas drogas se rijan por las variaciones que fisiológicamente experimentan estos pacientes, sobre todo aquellos con dolor episódico por cáncer. Por varios años las opciones para el tratamiento farmacológico han sido muy limitadas para aquellos que controlaban su dolor con opioides y la utilidad y seguridad de estos ha sido considerada muy variable, sin olvidar que la respuesta a los analgésicos puede modificarse por diferentes factores como la ausencia del gen codificador de la enzima Citocromo P-450, 2 D6, ausente en 7 a 10 % de los individuos caucásicos y que interfiere para convertir codeína en morfina.²⁴ El consenso establecido por el Panel Internacional de Expertos de 2008 para emplear opioides en el dolor crónico severo en ancianos, estimó que los 6 más empleados son morfina, oxicodona, buprenorfina, fentanyl, hidromorfona y metadona, tomando en consideración eficacia y perfil de efectos adversos globales, comienzo de acción del agente, interacción con otras drogas, abuso potencial, severidad y tipo de dolor, disponibilidad y costos del medicamento, así como el poder emplear varias rutas de administración tales como transdérmica, sublingual, y otras no gastrointestinales.²⁴

Opioides orales. Dosis de rescate. Los opioides se consideran el tratamiento idóneo para el dolor por cáncer en general, y para el dolor episódico por cáncer (DEPC) controlado, en particular, debido a las enormes posibilidades de actuación de ellos a diferentes niveles del sistema nervioso central y periférico y el sistema gastrointestinal, dado por una alta población de receptores opioides. En el DEPC, se valora su utilidad en el mantenimiento basal de la analgesia con que diariamente controla el dolor, y la dosis de rescate cuando se trata de un "destello" de dolor episódico. Hallar un pico de concentración terapéutico adecuado con los opioides orales simples antes mencionados, toma 30 a 60 min debido al efecto del primer paso en el hígado que inactiva una fracción equivalente en la morfina a más del 50 %, ⁴ como se demostró en un estudio de 50 pacientes oncológicos donde estos fármacos demoraron un promedio de 30 min entre su administración y la analgesia conseguida, mientras la crisis dolorosa duró 35 minutos con un rango de 15 a 60 min. Portenoy et al¹⁶ encontraron que las fórmulas orales de oxicodona y morfina de corta duración demoran unos 20 min en actuar y su efecto pico se alcanza en una hora mas o menos.

Zeppetella²¹ halló que las dosis-rescate de morfina, oxicodona, hidromorfona, metadona y fentanyl oral transmucoso consiguieron un promedio de alivio en 31 minutos; no hubo diferencias entre morfina, hidromorfona y oxicodona, aunque el rescate con metadona fue más rápido que con morfina ($p < 0,01$), pero no más que la oxicodona o la hidromorfona. Freye, Levy y Braun (Pain Practice 2007;7(4):324-331)

señalaron que la morfina efervescente logró alivio más rápido que la morfina de liberación inmediata al alcanzar rápidamente el intestino delgado donde se absorbe.^{6,25} La administración de opioides orales se recomienda un tiempo antes de la movilización del paciente cuando es predecible la incidencia desencadenante. Solo con opioides por vía parenteral o transmucosa se obtiene un rápido comienzo de acción.^{17,23}

La vía parenteral. La vía parenteral ha sido por años un método único e idóneo de rescate analgésico. Para ello se recomienda un por ciento de la dosis diaria de opioide que el enfermo recibe como régimen basal de tratamiento analgésico; la morfina endovenosa se considera en las unidades de dolor agudo un medicamento muy efectivo, seguro y de pocos efectos secundarios, aun en pacientes ancianos; Mercadante^{17,23} recomendó hace tiempo el empleo de opioides por vía parenteral o transmucosa como método efectivo. En un estudio prospectivo a largo plazo, este autor^{17,23} estudió los efectos de la morfina endovenosa en 945 eventos de dolor episódico de 99 pacientes tratados en 116 admisiones, con un promedio de 8 episodios por pacientes y recomendó que la dosis de rescate endovenosa debía corresponder a un quinto (1/5) de la dosis total diaria calculada a través de un cociente equianalgésico de 1:3 (endovenoso: oral), administrada tan frecuente como fuera necesario. La dosis media de rescate de morfina EV fue 12 mg con una disminución del dolor de más de 33 % y 50 % con una media de intensidad de dolor de 7.2 al administrarse el analgésico y 2.7 a los 15 minutos. La Asociación Europea de Cuidados Paliativos recomienda un sexto de la dosis diaria de morfina como comienzo. Se reportaron náuseas, vómitos, confusión y somnolencia, pero a pesar de ello se considera que una dosis EV de morfina, equivalente al 20 % de la dosis basal oral, resulta efectiva y segura en la mayoría de los pacientes, además de barata. A pesar de ello, el método ha tenido detractores en muchos hospitales y en los domicilios; algunos autores recomiendan la vía subcutánea como la hidromorfona utilizada en los hospicios empleando un aditamento llamado "pain pen", que contiene un cartucho de ésta para administración subcutánea en bolos. (Enting et al 2005).

La vía intratecal también se ha propuesto como rescate utilizando morfina a dosis pequeñas para conseguir una duración terapéutica mayor además de menores efectos secundarios pero sus inconvenientes son obvios.

Opioides de rápido comienzo. Actualmente el desarrollo y aparición en los mercados de los Opioides de Comienzo Rápido, fórmulas transmucosas de Fentanyl, pronostica un mejor control de las dosis a emplear y una analgesia más rápida en pacientes con cáncer. Ellos poseen gran liposolubilidad que les facilita atravesar la mucosa bucal o nasal y la pulmonar así como la barrera hemato-encefálica y les otorga un comienzo de acción analgésico estimado en 10 a 15 min. Estas drogas se administrarán a pacientes que consumen dosis equivalentes a 60 miligramos de morfina oral.^{16,17,18,23}

Citrato de fentanyl transmucoso oral (OTFC).^{8,16,17,23,25} Es la formulación mas antigua de este grupo, que elaborada en forma de una especie de gragea o pastilla impregnada de fentanyl, se frota suavemente contra la mucosa oral por 15 min hasta su total disolución y aprovecha las características de la mucosa oral de alta permeabilidad y gran vascularización, un área de superficie muy grande y de mantener una temperatura estable. Proporciona un índice de absorción y una biodisponibilidad mayor y mucho más rápida que el Fentanyl oral. Se presenta en dosis de 200, 400, 600, 800, 1 000 y 1 200 microgramos con una disponibilidad aproximada de 50 %, aunque solo se consiga disponibilidad de 25 % del producto absorbido por la mucosa para que alivie el dolor episódico, con niveles séricos proporcionales a la dosis administrada. Su absorción se interfiere por mucositis, infección bucal o boca seca. Varios estudios controlados o al azar elogian su rápido

comienzo y mayor grado de alivio en 15, 30 y 60 min con los efectos adversos típicos de los opioides, otros señalan que la cantidad utilizada de OTFC como dosis de rescate, contradice el hecho anecdótico, de que la dosis efectiva para controlar el dolor episódico guarda estrecha relación -como un por ciento- con la dosis basal diaria empleada, independientemente del opioide utilizado; algunos estudios plantean^{17,18,23,25} que la relación dosis OTFC/morfina intravenosa, en el rango de 1:10, lo coloca en relación 1:30 al convertirlo a morfina oral y que debe tomarse en consideración que la dosis de ésta, calculada como rescate para Fentanyl, podría resultar más potente en pacientes que toman éste, que en los que tomaban morfina oral debido al fenómeno de tolerancia asimétrica entre diferentes opioides.¹⁷ De acuerdo a estos estudios, las dosis efectivas de OTFC son independientes de las dosis basales de opioides empleadas y requieren de una titulación. Zeppetella²¹ encontró que el OTFC actuó más rápido que morfina, oxycodona, hidromorfona y metadona ($P < 0.001$).

Tabletas bucales de fentanyl (FBT).²⁵ Producen efervescencia al cambiar el pH, proporcionando una rápida penetración a través de la mucosa bucal con mejor superficie de absorción del producto. La tableta se coloca entre la encía y la mejilla y se frota gentilmente por fuera de ésta, hasta su disolución total. Se absorbe rápidamente, alcanza una concentración pico plasmática media en 35 a 90 min y posee una biodisponibilidad absoluta mayor que el OTFC. La disponibilidad para tratar el dolor episódico es cerca del doble de aquel por su absorción por la mucosa oral y el tracto gastrointestinal, y ésta no se ve afectada por la presencia de una mucositis ligera al utilizarse sublingual. En estudios controlados se ha demostrado la seguridad y eficacia en pacientes con DEPC que toleran los opioides sin que parezca haber relación entre las dosis efectivas de FBT y la dosis basal del régimen de opioides administrado.

Fentanyl sublingual (SLF).²⁵ Método novedoso de administración de este opioide para tratar el DEPC que utiliza la gran vascularidad y buena permeabilidad de la mucosa sublingual para absorber sustancias lipofílicas. Se presenta en dosis de 100, 200 y 400 microgramos, su concentración plasmática aumenta linealmente; las dosis de 400 microgramos produjeron marcada disminución del dolor comparadas con placebo mientras que las de 100 y 200 microgramos mejoraron ligeramente. Otro estudio demostró alivio significativo a los 10 min (sin especificar dosis), por un período de 60 min. Los efectos adversos no aumentan con el incremento de las dosis.

Fentanyl nasal intranasal o spray nasal de fentanyl y pectina (FPNS).^{16,25} Es otra variedad que aprovecha la gran vascularidad y permeabilidad de la mucosa nasal y la propiedad del sistema de entrega transmucoso basado en la pectina. Se libera como una fina neblina de pequeñas gotas que forman un gel al contacto con los iones de calcio de las secreciones de la mucosa nasal. Supera al OTFC al alcanzar rápidamente una concentración plasmática pico en 10 a 15 min que permite un comienzo de acción de la analgesia entre 5 y 10 min, un incremento significativo en la biodisponibilidad y una mejoría significativa mantenida en el alivio del dolor por más de 60 min luego de una fácil administración, además de poderse emplear en personas con disminución de la producción de saliva y ocasionar mínima irritación nasal. Su rápida absorción fue demostrada con mediciones farmacocinéticas que encontraron una T_{max} arterial corta y una significativa diferencia de concentración de fentanyl arterio-venosa; además esta vía limita las grandes inconsistencias farmacocinéticas que conducen a variados efectos derivadas de la deglución continua de las diferentes dosis transmucosas empleadas¹⁶. En formulaciones de 100, 200, 400 y 800 microgramos este nuevo spray de Fentanyl posee una alta seguridad, eficacia y tolerabilidad que lo hacen superior a la fórmula transmucosa oral.

Se concluye que las dosis de estos opioides rápidos resultan aun controversiales y requieren de individualización y titulación para un mejor control, lo que puede ser engorroso para pacientes ambulatorios en sus domicilios. Las diferentes formulaciones precisan considerar comienzo y duración del dolor, farmacodinamia y farmacocinética del medicamento a escoger, eficacia y tolerabilidad previa a la droga, así como las preferencias de los pacientes para con las preparaciones existentes, tomando en consideración factores que los diferencian como etiología y fisiopatología del dolor, así como rasgos clínicos, estadio de la enfermedad, estado general del paciente, factores que indiquen o contraindiquen una terapéutica específica, así como el costo de los fármacos.¹⁸ Es necesario continuar estos estudios a fin de hallar las relaciones entre dosis basales de opioides y dosis de rescate durante los episodios irruptivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Australian and New Zealand College of Anesthetists and Faculty of Pain Medicine. Physiology and Psychology of Acute Pain. In: Acute pain management: scientific evidence. National Health and Medical Research Council, 2005.
2. Spacek A. Modern concepts of acute and chronic pain management. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 60 (2006):329-335.
3. Whizar-Lugo VM y Ochoa-Ortíz G. Conceptos Actuales en Dolor por Cáncer. *Anestesia en México* 2005;17:(1):53-69.
4. Plantea GE and Van Itallie TB. Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. *Metabolism Clinical and Experimental* 2010;59(Suppl 1):S47-S52.
5. Alexopoulos EC, Koutsogiannou P, Moratis E, Mestousi A, Jelastopulu E. Pain in cancer patients: The Greek experience. *European Journal of Oncology Nursing* xxx (2010):1-5 doi:10.1016/j.ejon.2010.10.008.
6. Mercadante S and Vitrano V. Pain in patients with lung cancer: pathophysiology and treatment. *Lung Cancer* 2010;68:10-15.
7. Saxena A Kr, Kumar S. Management Strategies for Pain in Breast Carcinoma Patients: Current Opinions and Future Perspectives. *Pain Practice* 2007;7(2):163-177.
8. Reyes-Chiquete D. Dolor agudo en el paciente con cáncer. *Rev Mexicana de Anestesiología* 2005;28(1):175-76.
9. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain* 1982;14:303-310.
10. Svendsen K, Andersen S, Arnason S, Arn S et al. *European Journal of Pain* 2005;9:195-206.
11. Green CR, Montague L, and Hart-Johnson TA. Consistent and breakthrough pain in diverse advanced cancer patients: A longitudinal examination. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009;37(5):831-847.
12. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69(1-2):1-18.

13. Rades D, Schild SE and Abraham JL. Treatment of Painful Bone Metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(4) Nature Publishing Group. Medscape Anesthesiology Education.
14. Sabino MAC, and Mantyh PW, Pathophysiology of Bone Cancer Pain. *J Support Oncol* 2005;3: 15-24.
15. Mantyh P. The science behind metastatic bone pain. *EJC Supplements* 2006;4:4-8.
16. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N and Taylor D. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151:617-624.
17. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Bianchi M et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004;27(4):352-359.
18. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *European Journal of Pain* 2009;13:331-338.
19. Nabal M y Madrid F. Dolor episódico: definición, etiología y epidemiología. *Rev Soc Esp Dolor* 2001;9(2):88-93.
20. Haugen DF, Hjerstad MJ, Hagen N, Caraceni A, et al. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: A systematic literature review. *Pain* 2010;149:476-482.
21. Zeppetella G. Opioids for Cancer Breakthrough Pain: A Pilot Study Reporting Patient Assessment of Time to Meaningful Pain Relief. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008;35(5):563-567.
22. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, Simon, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006;7(8):583-91.
23. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S and Mangione S. Intravenous Morphine for Breakthrough (Episodic) Pain in an Acute Palliative Care Unit: A Confirmatory Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008;35:(3):307-313.
24. Looi YC and Audisio RA. A review of the literature on postoperative pain in older cancer patients. *European Journal of Cancer* 2007;43:2222-2230.
25. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing *Crit Rev Oncol/Hematol* (2011), doi:10.1016/j.critrevonc.2010.12.002.

Recibido: 5 de junio de 2011.

Aprobado: 1 de Agosto de 2011.