



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

2.^a EDICIÓN

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO

Solicitada **acreditación** a la
Comisión de Formación Continua
de las Profesiones Sanitarias
de la Comunidad de Madrid-SNS



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontologia

2.^a EDICIÓN

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO

COORDINACIÓN

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

*Especialista en Geriatria. Director del Servicio de Geriatria del Hospital Quirón de Málaga.
Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología*

AUTORES

DR. CECILIO DEL ÁLAMO GONZÁLEZ

*Catedrático Universitario de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid*

DR. LUIS CABEZÓN-GUTIÉRREZ

Departamento de Oncología Médica. Hospital de Torrejón. Torrejón de Ardoz. Madrid

DR. PEDRO GIL GREGORIO

Jefe de Servicio de Geriatria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

DR. FRANCISCO LÓPEZ MUÑOZ

*Profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud. Unidad de Neuropsicofarmacología.
Universidad Camilo José Cela. Madrid*

DR. JUAN PÉREZ CAJARAVILLE

Director de la Unidad de Tratamiento del Dolor HM Hospitalares

DRA. AURORA VILORIA JIMÉNEZ

*Geriatra. Unidad de Cuidados Paliativos. Servicio de Geriatria. Hospital Clínico
San Carlos. Madrid*

DRA. CRISTINA ZARAGOZÁ ARNÁEZ

*Farmacóloga. Profesora investigadora. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá.
Alcalá de Henares. Madrid*



Test de evaluación para acreditación

Para realizar el test de evaluación y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a

www.segg.es/dolorirruptivo2

Disponibile a partir del día 13 de junio de 2017.

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es • segg@segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN:

Depósito Legal:

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

JUSTIFICACIÓN A LA EDICIÓN

El interés suscitado por la Guía de Buena Práctica Clínica en Geriátrica sobre “Dolor irruptivo en el anciano” entre las distintas especialidades que forman parte de la atención clínica de los pacientes que sufren esta patología, originó que se agotaran todos los ejemplares editados y, ante la incesante demanda, la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, con el patrocinio de Grünenthal, ha decidido realizar esta segunda edición y dar la oportunidad a los profesionales sanitarios interesados en el tema del dolor de obtener el certificado de acreditación como curso *on-line* de la guía sobre “Actualización en dolor irruptivo en el anciano” por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS, respondiendo el 80% de las preguntas tipo test que están alojadas en el sitio web www.segg.es/dolorirruptivo2

Este curso *on-line* sobre “Dolor Irruptivo en el Anciano” tendrá una duración equivalente a 40 horas lectivas y estará alojado en el sitio web www.segg.es/dolorirruptivo2.

El curso podrá realizarse desde el 13 de junio de 2017 hasta el 13 de noviembre de 2017.

ÍNDICE

■ PRÓLOGO E INTRODUCCIÓN 7

Dr. José Antonio López Trigo

■ DOLOR IRRUPTIVO. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA 9

Dr. Pedro Gil Gregorio

■ ¿ESTÁ INFRADIAGNOSTICADO EL DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO? CARACTERÍSTICAS Y VALORACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO EN GERIATRÍA 17

Dra. Aurora Viloría Jiménez

■ ¿ES EL DOLOR IRRUPTIVO UN DOLOR DE DIFÍCIL MANEJO? TRATAMIENTO EN GERIATRÍA 27

Dr. Luis Cabezón-Gutiérrez

Dr. Juan Pérez Cajaraville

■ DOLOR IRRUPTIVO Y TÉCNICAS INVASIVAS 39

Dr. Juan Pérez Cajaraville

■ ÚLTIMOS AVANCES EN INVESTIGACIÓN SOBRE DOLOR IRRUPTIVO. ¿INVESTIGACIÓN EN POBLACIÓN ANCIANA? 53

Dr. Cecilio del Álamo González

Dra. Cristina Zaragoza Arnáez

Dr. Francisco López Muñoz



PRÓLOGO

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

Esta *Guía de Buena Práctica Clínica sobre Dolor Irruptivo* pone colofón a una extensa dedicación de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología a un tema tan importante y que tanto impacta sobre la calidad de vida de las personas mayores, como es el dolor.

Efectivamente, este documento supone la quinta guía que a este tema dedica nuestra Sociedad. Ha seguido en el tiempo a las guías sobre dolor crónico, dolor neuropático, dolor oncológico y manejo de fármacos opioides. Supone, además, la expresión de un trabajo prolífico, continuado, extenso y profundo que el Comité de Expertos en Dolor de la SEGG viene realizando desde su creación.

En esta *Guía de Buena Práctica Clínica sobre Dolor Irruptivo*, los autores nos llevan, a lo largo de cinco capítulos muy enfocados en la practicidad, por elementos de la importancia de: el concepto y tipos de dolor irruptivo, su distribución epidemiológica, características y peculiaridades, el tratamiento farmacológico, las técnicas invasivas o los últimos avances en investigación sobre

este tipo de dolor, tan lacerante como invalidante, tan complejo de abordar y controlar como destructor de la calidad de vida de las personas que lo padecen.

El dolor, ya considerado por muchos autores como un síndrome geriátrico más, es uno de los grandes retos que los médicos que atendemos a personas mayores hemos de afrontar día a día. Sus peculiaridades desde el punto de vista fisiopatológico y etiopatogénico, la complejidad en el abordaje farmacológico que en los pacientes mayores encontramos, la polifarmacia que está presente en una parte muy importante de nuestros enfermos, las erróneas consideraciones sobre la disminución de la percepción del dolor en los ancianos o los “mitos” y malas costumbres arraigadas entre nosotros en cuanto a utilizar cierto tipo de fármacos, hacen que diagnosticar y tratar el dolor sea uno de los actos más complejos en la práctica geriátrica. Esto se hace más complicado aún en el caso particular del dolor irruptivo, de extraordinaria dificultad en el control en muchas ocasiones y de

enorme impacto en la calidad de vida y funcionalidad del paciente mayor.

Con la idea de ofrecer al clínico herramientas de apoyo y formación para ayudar a nuestros pacientes en el control del dolor irruptivo, nace esta guía que, como viene siendo común en toda la serie de Guías de Buena Práctica Clínica de la SEGG, se acompaña de la opción de realizar un curso *on-line*, con lo que el lector, además de poder estudiar y aprender, podrá certificar los conocimientos adquiridos por medio del citado curso.

Quisiera expresar, en nombre de la Sociedad Española de Geriatria

y Gerontología, nuestro reconocimiento a los autores de esta monografía por la calidad científica de la misma, por el compromiso mantenido que muestran con nuestra Sociedad y con las personas mayores, por poner al alcance de todos nosotros y de forma muy generosa todo su saber.

Una vez más, como a lo largo de toda esta serie de guías sobre dolor, un agradecimiento afectuoso a Grünenthal Pharma por su mecenazgo, siempre amable, para poder poner ante todos ustedes es guía, que deseo les sea muy provechosa.

DOLOR IRRUPTIVO. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

DR. PEDRO GIL GREGORIO

El dolor es una experiencia sensorial y emocional compleja, multidimensional, que abarca percepciones, emociones y comportamientos. El dolor crónico es un problema muy prevalente, afectando al 11% de la población, alcanzando el 25-40% de la población anciana que vive en la comunidad, pero llegando al 70% de la población institucionalizada (1). Este dolor contribuye a generar problemas de incapacidad funcional, está condicionado por aspectos mentales e influenciado por aspectos sociales del entorno, y su diagnóstico puede pasar desapercibido, perpetuándose en el tiempo, disminuyendo la calidad de vida e incrementando el consumo de recursos sanitarios y sociales.

En primer término, debemos incluir las diferentes definiciones del dolor crónico. Bonica define el dolor crónico como “dolor que persiste durante meses más allá del curso habitual en una enfermedad aguda o un tiempo razonable para cualquier lesión que se asocia a una patología crónica que causa dolor o dolor a intervalos durante meses o años” (2).

Otra definición es: “dolor que persiste más de 6 meses de una lesión y más allá del tiempo habitual; este dolor continúa en presencia o en ausencia de una patología demostrable” (3).

La American Society of Interventional Pain Physicians definió el dolor crónico: “dolor que persiste 6 meses después de la lesión y más allá del curso habitual de una enfermedad aguda que está asociada con un proceso patológico crónico, que causa dolor continuo o intermitente durante meses o años, que puede continuar en presencia o ausencia de una patología demostrable y que no puede ser controlada por las terapias habituales y cuya curación puede que no ocurra” (4).

Surge otro concepto del síndrome del dolor crónico que ha sido definido como una situación de dolor complejo con componentes físicos, psicológicos, emocionales y sociales (5). Tanto el dolor como el síndrome del dolor crónico están asociados a trastornos musculoesqueléticos, enfermedades degenerativas, procesos oncológicos, trastornos vasculares y enfermedades sistémicas. Este dolor

puede ser permanente y episódico o irruptivo.

Portenoy y Hagen describieron hace más de 25 años el cuadro de dolor irruptivo y lo definieron como una exacerbación transitoria del dolor experimentado por un paciente relativamente estable y con adecuado control del dolor basal (6). Desde entonces, y a pesar de un amplio cuerpo doctrinal, persisten preguntas sobre la definición, terminología, epidemiología y valoración sin una clara contestación y consenso (7). La definición de dolor irruptivo varía entre diferentes países, utilizando diferentes términos. El término utilizado en inglés (*breakthrough*) no tiene una traducción fácil en castellano o en italiano (8). La definición y nomenclatura de dolor irruptivo se basa en el dolor oncológico, posteriormente se ha trasladado al dolor no oncológico.

Más recientemente, Davies *et al.* definieron el dolor irruptivo como una exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de intensidad moderada o elevada, que ocurre de forma espontánea o en relación con un evento (trigger: gatillo) predecible o no predecible a pesar de existir un dolor basal estabilizado y controlado (9).

En ocasiones, tanto en la práctica como en la literatura científica, se utiliza el término de forma inadecuada al referirse a cualquier episodio de dolor que aparece en pa-

cientes con dolor crónico, e incluso para episodios dolorosos en pacientes que no lo padecen, debiendo utilizarse únicamente el término de dolor irruptivo para describir los episodios de dolor que cumplen los criterios diagnósticos (10).

Se ha propuesto algún algoritmo sencillo que en base a la respuesta afirmativa de tres preguntas pueda ayudarnos al diagnóstico (9):

1. ¿El paciente tiene un dolor basal (dolor presente más de 12 horas al día durante las semanas previas)?
2. ¿Está el dolor basal controlado de una forma adecuada (dolor definido como ausente o moderado durante más de 12 horas al día en las semanas previas)?
3. ¿Tiene el paciente exacerbaciones transitorias del dolor?

Las características clínicas del dolor irruptivo son enormemente heterogéneas y varían entre los diferentes individuos, e incluso, en el mismo individuo, entre los diferentes episodios. Entre sus principales características se consideran (11):

- Inicio rápido en forma de picos de 3 a 5 minutos.
- Intensidad de moderada a intensa.
- Duración entre 1 minuto y 4 horas, considerándose una duración media de 30 minutos.
- Frecuencia de uno a cuatro episodios al día.

- Se asocia a importantes repercusiones psicológicas, deterioro funcional del paciente e inquietud de sus cuidadores.

En el momento de tipificar el dolor irruptivo, este puede ser clasificado en base a su relación con eventos o sucesos específicos (12):

- Espontáneo o idiopático: es aquel que ocurre de forma inesperada.
- Incidente o precipitado por diversas circunstancias: suele tener una menor duración y un menor tiempo para alcanzar la máxima intensidad (13). Este tipo de dolor irruptivo puede ser subclasificado en tres categorías:
 - Volitivo: aquel precipitado por un acto voluntario, tales como tos, movimientos normales, caminar, sentarse o situaciones de calor y/o frío. Suelen tener una fuerte relación con la presencia de lesiones metastásicas, sobre todo óseas.
 - No volitivo: aquel precipitado por una situación involuntaria. Incluye distensión visceral con sensibilización de mecanorreceptores, isquemia o causas metabólicas.
 - Procedimental: relacionado con una intervención terapéutica.

Resulta importante diferenciar el dolor irruptivo del dolor debido al “fracaso de final de dosis” del tratamiento opioide pautado. Este último suele aparecer en el mismo

momento del día, habitualmente poco antes de la hora de administración pautada del opioide, siendo su causa una dosificación insuficiente del mismo, por lo que el problema se puede solucionar incrementando la dosis o disminuyendo el intervalo de tiempo entre las dosis (14).

El dolor irruptivo constituye un problema clínico significativo que puede tener un enorme impacto sobre la calidad de vida del paciente al alterar el sueño, afectar al estado de ánimo, inducir ansiedad y/o depresión, alterar las relaciones personales y las actividades diarias, interrumpir la concentración y el pensamiento e interferir la capacidad de trabajo (15).

■ EPIDEMIOLOGÍA

En un estudio multicéntrico (16) que incluía a 13 países y 1.000 pacientes con dolor irruptivo, el 44% indicaba un dolor de tipo incidente, el 41,5% era de tipo espontáneo y el 14,5% era de tipo mixto. El número medio de episodios de dolor irruptivo era de tres al día, el tiempo medio para alcanzar la máxima intensidad del dolor era de 10 minutos y aquellos de tipo incidente eran más lentos. La duración media del episodio era de 60 minutos. La intensidad del dolor era medio en el 4%, moderado en el 34% y severo en el 62% de los casos. Desde un punto de vista epidemiológico, se debe diferenciar la prevalencia e incidencia

del dolor irruptivo de tipo oncológico de aquel no oncológico.

La prevalencia de dolor irruptivo oncológico varía ampliamente entre el 40 y el 80% y esto es la consecuencia de una amplia variedad en la metodología utilizada (13). En un estudio de la International Association for the Study of Pain obtuvo una prevalencia del 64,8% en 1.095 pacientes con dolor oncológico, sobre todo en aquellos con un dolor basal de mayor intensidad y con deterioro funcional (15). Aunque es más frecuente en las fases avanzadas (89%) de la enfermedad neoplásica, tiene un mayor impacto en las fases iniciales (35%), donde debe ser evaluado de una forma más exhaustiva (17). El dolor irruptivo es consecuencia directa de la neoplasia en el 70-80% de los casos, como consecuencia del tratamiento en el 10-20%, y en el 10% restante es de otro origen no relacionado con el proceso neoplásico; además, es posible identificar el "trigger" en la mitad de los pacientes (18).

Recientemente se ha realizado una revisión sistemática de 27 artículos para conocer la prevalencia del dolor irruptivo en paciente oncológico. La prevalencia global era del 59,2%, obteniéndose la prevalencia más baja (39,9%) en pacientes ambulatorios y las más alta (80,5%) en los "hospice" (19).

En España, un estudio realizado en 2002 en pacientes oncológicos bajo cuidados paliativos presenta una

prevalencia de dolor irruptivo del 41%, con una frecuencia de uno a cinco episodios por paciente y día y una intensidad de 7,3 utilizando la escala analógica visual. Este estudio también objetivó cómo el 25% de los pacientes con dolor irruptivo no recibían tratamiento (20).

El *National Breakthrough Pain Study* (21) es un estudio observacional que, sobre un total de 1.278 pacientes con dolor crónico no oncológico, identifica a 1.023 (80%) con dolor irruptivo. Este dato es superior a la prevalencia del 48 y 74% obtenida en otros estudios (22). En un estudio sobre dolor irruptivo se encontró una prevalencia del 74% en el grupo no oncológico, que era superior a la prevalencia en el grupo oncológico (51-64%), pero la frecuencia del dolor era de dos episodios al día, que es ligeramente inferior a la del grupo oncológico, que se sitúa en cuatro al día. El tiempo hasta alcanzar la máxima intensidad y la duración media era similar en ambos grupos (23). La localización del dolor irruptivo no oncológico era en columna lumbar (52%), y en relación a sus características fisiopatológicas, eran somáticas (38%), neuropáticas (18%), viscerales (4%) o mixtas (40%).

Benentt *et al.*, en un estudio que evaluaba la prevalencia y características del dolor irruptivo en pacientes que reciben opioides por dolor de espalda, concluyeron que el 74% presentaba dolor irruptivo, con una

media de dos episodios al día y con una duración media de 55 minutos; en el 46% de los casos el comienzo era imprevisible (24).

En contraste con el dolor oncológico, que ha sido bien estudiado, no hay muchas evidencias sobre el impacto que el dolor no oncológico tiene sobre el estado general de salud. Un estudio (25) evaluó el impacto sobre la calidad de vida de pacientes con dolor irruptivo no oncológico, se objetivó su repercusión sobre la capacidad funcional, el incremento en las quejas somáticas, la presencia de depresión y ansiedad y, en general, sobre la disminución de la percepción de calidad de vida.

En un estudio de la American Pain Foundation se demostró que el dolor irruptivo afecta al estado emocional en el 82% de los pacientes, a la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria en el 76% y al 83% de los pacientes les impide participar de forma voluntaria en diversas actividades (26).

■ FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo patogénico que subyace en el comienzo del dolor irruptivo es, probablemente, heterogéneo. Puede depender de un estímulo a nivel de impulsos de nervios aferentes o alteraciones que se originan en el sistema somatosensorial (27).

Un primer mecanismo puede estar relacionado con un incremento tran-

sitorio de los estímulos aferentes secundario a la lesión neoplásica o secundario a un estímulo alógeno adicional originado en los tejidos oncológicos (28).

Un segundo mecanismo es el incremento en la sensibilización periférica de terminales nociceptores o sitios ectópicos originados en los cambios anatómicos-funcionales, que afectan al umbral tanto de los nociceptores como de los sitios ectópicos (29).

Un tercer mecanismo es el incremento en la sensibilización de las neuronas espinales que sigue al incremento espacio-tiempo de estímulos aferentes originado desde receptores periféricos no activados en condiciones normales. Esto puede ocurrir en casos donde el “input” sensitivo liberado desde las fibras C se incrementa siguiendo el compromiso de los denominados nociceptores silentes. Basado en este último mecanismo, se podría explicar cómo el dolor irruptivo es más frecuente en tumores gastrointestinales, urológicos, pulmón y mama debido a que son estructuras anatómicas ricas en receptores silentes y fibras A-δ activados por estímulos químicos y mecánicos ligados a la presencia de estímulos neoplásicos (30).

El mecanismo subyacente del dolor irruptivo puede ser nociceptivo, neuropático o mixto, y puede estar asociado a la liberación de citoquinas (31). Sin embargo, el conocimiento fisiopatológico es insuficiente. La

endotelina-1 es un residuo de un péptido vasoactivo producido por células endoteliales vasculares y tiene carácter de potente vasoconstrictor. Varios estudios en modelos animales y en humanos indican que esta endotelina-1 puede estar involucrada en la patogénesis del dolor (32). En un reciente estudio se han objetivado unos niveles plasmáticos elevados de este péptido en pacientes con dolor irruptivo y con una buena correlación con la intensidad del mismo; esta circunstancia puede abrir alguna vía terapéutica (33).

BIBLIOGRAFÍA

- Breivik H, Collet B, Ventafrida V. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
- Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. En Bonica JJ, Loessor JD, Chapman CR, Fordyce WE (eds.). *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990;18-27.
- Smith BH, Gribbin M. Etiology, prevention, treatment and disability management of chronic pain. Introduction. *Clin J Pain*. 2001;17:S1-4.
- Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. Comprehensive review of epidemiology, scope and impact of spinal pain. *Pain Physician*. 2009;12:E35-70.
- Coccharella L, Anderson GB. *Pain. Guides to the evaluation of permanent impairment*. Fifth Edition. Chicago: American Medical Association; 2000;565-91.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41:273-81.
- Velluci R, Fanelli G, Pannuti R, Peruselli C, Adamo S, Alongi G, et al. What to do and what not to do, when diagnosing and treating breakthrough cancer pain. *Expert Opinion Drugs*. 2016;76:315-30.
- Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic noncancer pain: fact, fiction or abuse. *Pain Physician*. 2011;14:E103-17.
- 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. *Eur J Pain*. 2009;13:331-8.
- Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgard T, Nauck F, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain*. 2011.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. Edinburgh. 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
- Davies AN. Breakthrough cancer pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:420.
- Mercadante S. Breakthrough pain in cancer patients: prevalence, mechanisms and treatment options. *Curr Opin Anesthesiol*. 2015;28:559-64.
- Dickman A. Integrated strategies for the successful management of breakthrough cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(1):8-14.
- Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med*. 2004;18:177-83.

16. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manag.* 2013;46:619-28.
17. Margarit C, Julia L, López R, Anton A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain-still a challenge. *J Pain Res.* 2012;5:559-66.
18. Breuer H, Fleishman SB, Cruciani RA, Portenoy R. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. *J Clin Oncol.* 2011;29:4769-75.
19. Deandrea S, Corli O, Consonni D. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manag.* 2014;47:57-76.
20. Gómez-Batiste J, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trelis J, Nabal M, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manag.* 2002;24:45-52.
21. Narayana A, Katz N, Shillington A, Stephenson J, Harshaw C, Frye CB, Portenoy RK. National Breakthrough pain study: prevalence, characteristics and association with health outcomes. *Pain.* 2015;156:252-9.
22. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community dwelling patients with cancer pain and noncancer pain. Part 1: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag.* 2010;6:97-108.
23. Portenoy R, Bennett DS, Rauck R, Simon S, Taylor D, Brennan M, Shoemaker S. Prevalence and characteristics breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain.* 2006;7:583-91.
24. Bennett DS, Simon S, Brennan M, Shoemaker SA. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients receiving opioids for chronic back pain in pain speciality clinics. *J Opioid Manag.* 2007;3:101-6.
25. Taylor DR, Webster LR, Chun SY, Reinking J, Stegman M, Shoemaker S, Fortner B. Impact of breakthrough pain on quality of life in patients with chronic, noncancer pain. *Pain Med.* 2007;8:281-8.
26. American Pain Foundation. Breakthrough cancer pain: mending the break in the continuum of care. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25:252-64.
27. Dickenson A. The neurobiology of chronic pain states. *Anaesth Intensive Care Med.* 2013;14:484-7.
28. Zucco F, Bonezzi C, Fornasari D. Breakthrough cancer pain: a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy and good clinical practice in adults patients in Italy. *Adv Ther.* 2014;31:657-82.
29. Wordliczek J, Zajaczkowska R. Mechanisms in cancer pain. In: Hanna M, Zyllicz Z, editors. *Cancer pain.* London: Springer; 2013.
30. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl.):S2-15.
31. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, Arnér S, Breivik H, Heiskanen T, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain.* 2005;9(2):195-206.
32. Gokin AP, Faredé MU, Pan HL, Hans G, Strichartz GR, Davar G. Local injection of endothelin-1 produces pain-like behavior and excitation of nociceptors in rats. *J Neurosci.* 2001;21(14):5358-66.
33. Yan X, Peng T, Huang O. Correlations between plasma endothelin-1 levels and breakthrough pain in patients with cancer. *Oncol Targets and Therapy.* 2015;8:3703-6.

¿ESTÁ INFRADIAGNOSTICADO EL DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO? CARACTERÍSTICAS Y VALORACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO EN GERIATRÍA

DRA. AURORA VILORIA JIMÉNEZ

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico debe ser considerado como una enfermedad en sí mismo, un síndrome geriátrico y el quinto signo vital.

Dentro del dolor crónico cobra especial relevancia el dolor irruptivo, por la dificultad de su manejo. El dolor irruptivo se asocia con un mal pronóstico, y un manejo adecuado depende de la combinación de una correcta valoración, un tratamiento individualizado apropiado y una adecuada reevaluación.

El dolor irruptivo, aunque más estudiado y caracterizado en el paciente oncológico, ha sido igualmente identificado en patologías no oncológicas.

Se trata de una entidad heterogénea, pero quizá la definición más ampliamente aceptada sea la siguiente: “agudización transitoria del dolor que sucede espontáneamente o en relación con un desencadenante específico, predecible o no, pese a un dolor crónico relativamente estable y adecuadamente tratado” (1).

En España, en el documento de Consenso de la Sociedad Española

de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española del Dolor (SED) de 2010 se recoge la siguiente definición: “exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (normalmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de fármacos opioides” (2).

Con frecuencia no es correctamente valorado y abordado y tiene gran impacto en la calidad de vida del paciente.

BARRERAS PARA LA VALORACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO

Se han identificado varios aspectos que dificultan una adecuada valoración del dolor irruptivo, lo que conduce al infradiagnóstico e infratratamiento en muchos pacientes, y este riesgo incluso es mayor en la población anciana (3). Según un

estudio de Gómez Batiste, el 25% de los pacientes con dolor irruptivo no reciben tratamiento alguno para dicha condición (4).

Dentro de las barreras para una correcta valoración del dolor irruptivo en el anciano, podemos establecer las siguientes:

1. La primera referencia data de 1984 para tratar de definir un fenómeno frecuente pero escasamente estudiado en los enfermos con cáncer y que afectaba de forma negativa al éxito terapéutico en el control del dolor crónico. Desde la definición de Portenoy en 1990 (exacerbación transitoria de dolor, que ocurre en un paciente con cáncer con dolor basal estable y en tratamiento crónico con opioides) (5), se han sucedido diferentes descripciones, los estudios posteriores no han sido homogéneos en su definición y han sido descritas diferentes condiciones en cuanto a intensidad del dolor basal, analgesia pauta habitual e intensidad de los episodios de dolor irruptivo.
2. Se trata de un dolor heterogéneo, con variaciones intra e interindividuales, lo que dificulta su adecuada identificación y valoración.
3. Existe, en líneas generales, una falta de consistencia en el uso del término dolor irruptivo en la práctica clínica y en la literatura. De hecho, dicho término es ampliamente empleado para describir

cualquier exacerbación del dolor en pacientes con dolor basal o incluso episodios intermitentes de dolor en pacientes sin dolor basal.

4. Con frecuencia se emplean otros términos para hacer referencia al dolor irruptivo, como puede ser exacerbación del dolor o crisis de dolor.
5. En el momento actual no disponemos de instrumentos de valoración específicos plenamente validados y de uso generalizado para el dolor irruptivo.
6. Al igual que ocurre en otras patologías en el paciente anciano, la presentación atípica del dolor, la presencia de deterioro cognitivo y otras condiciones que puedan dificultar su adecuada valoración, contribuyen a un mayor riesgo de infradiagnóstico del dolor irruptivo en esta población.
7. Además no existen apenas estudios específicos sobre el dolor irruptivo en ancianos, lo que dificulta aún más la caracterización de esta entidad en la población geriátrica (6).

■ CONSECUENCIAS DEL INFRADIAGNÓSTICO DEL DOLOR IRRUPTIVO

El dolor irruptivo constituye un factor de mal pronóstico. Su infravaloración e infradiagnóstico tiene múltiples y terribles consecuencias (7):

■ TABLA 1. CONSECUENCIAS DEL DOLOR IRRUPTIVO

1. Deterioro funcional e inmovilidad.
2. Sufrimiento psicológico y trastornos del ánimo (ansiedad, depresión). Insomnio.
3. Deterioro de la calidad de vida.
4. Limitación de las relaciones sociales y tendencia al aislamiento.
5. Insatisfacción con la terapia analgésica y menor adherencia al tratamiento.
6. Incremento en los costes sociosanitarios: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de las prescripciones, consultas, visitas al Servicio de Urgencias y hospitalizaciones. Estancias medias más largas. • Mayor uso de servicios sociales.

■ TIPOS DE DOLOR IRRUPTIVO

Dentro de la valoración del dolor irruptivo, debemos considerar dos tipos (8):

- **Dolor incidental:** se desencadena tras realizar un movimiento (voluntario o involuntario) o una actividad física. Incluye tres subtipos:
 - Predecible o volitivo: aquel en el que hay una clara relación causal con el movimiento (al levantarse, cambiar de postura, masticar...).
 - Impredecible o no volitivo: desencadenado por factores involuntarios, como espasmos vesicales o intestinales.
 - Procedimental: relacionado con un procedimiento terapéutico (al curar una herida...).

El dolor incidental constituye un factor predictor de pobre respuesta farmacológica.

- **Dolor idiopático o espontáneo:** no existen desencadenantes identificados, aparece sin previo aviso. Su duración suele ser mayor que el incidental, interfiere más con la funcionalidad y el manejo resulta más complejo, debido a que no es posible prevenir su aparición.

En líneas generales, los episodios de dolor incidental tardan menos tiempo en alcanzar una intensidad severa y aquellos episodios no tratados tienen una duración menor. Los pacientes con dolor incidental suelen reportar con más frecuencia interferencia con las actividades de la vida diaria, particularmente con la habilidad para caminar y para la actividad laboral. En contraste, los pacientes con dolor espontáneo, con mayor frecuencia tienen interferencia con el sueño y el humor.

Previamente se consideraba también el término dolor fin de dosis, que actualmente ha sido retirado de la clasificación, ya que ocurre por una reducción en los valores de analgesia al final del intervalo de dosis, ya sea por una dosis inadecuada o por un intervalo de dosis demasiado prolongado. Por lo tanto, el dolor fin de dosis supone un dolor basal no controlado adecuadamente. Se trata de una infradosificación o falta de ajuste de la dosis o del intervalo del tratamiento opioide de base.

■ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL DOLOR IRRUPTIVO

Se trata de un dolor heterogéneo, con variaciones intra e interindividuales. Los episodios, incluso en el mismo individuo, pueden tener características muy diferentes, lo que dificulta su adecuada identificación y valoración.

La clásica descripción del dolor irruptivo es agudo en su desarrollo, corto en duración y de severidad moderada-severa. Los episodios se caracterizan por (9):

- Comienzo rápido y de intensidad severa (EVA \geq 7).
- Alcanza la máxima intensidad en un tiempo breve (3-5 minutos).
- Duración media: 15-30 minutos.
- Suele presentarse en la misma localización que el dolor basal y, en general, es provocado por el mismo mecanismo fisiopatológico.
- Varios episodios a lo largo del día (media 1-4).
- Parece haberse identificado un patrón circadiano del dolor irruptivo, el 60% ocurre entre las 10-18 horas, lo que supone una reducción del uso de medicación de rescate durante la noche o primeras horas de la mañana (10).
- En la mayoría de los pacientes, los episodios de dolor irruptivo interfieren con sus actividades diarias (11).
- Según un estudio realizado en 1.000 pacientes (en 13 países europeos), el mayor estudio hasta la fecha en este tipo de dolor (12), las características son las siguientes: 44% dolor incidental, 41,5% espontáneo, 14,5% mixto. El número medio de episodios: tres al día. El tiempo medio hasta que alcanza la intensidad máxima: 10 minutos (en el dolor incidental: 5 minutos). La duración media de los episodios no tratados es de 60 minutos. En líneas generales, interfiere con la actividad que se está realizando (solo 107 pacientes no reportaron interferencia). Los pacientes con dolor espontáneo refieren mayor interferencia con el estado de ánimo y el sueño, el 65% identificó una in-

tervención que mejoraba su dolor. La intensidad del dolor en el 60% de los pacientes fue severa.

■ ¿QUÉ NO DEBEMOS CONSIDERAR DOLOR IRRUPTIVO?

A la vista de lo expuesto, cuando nos planteemos la valoración de un posible episodio de dolor irruptivo, no debemos considerar como tal:

- Episodios de dolor intenso sin la existencia de dolor basal previo (dolor transitorio).
- Episodios de dolor intenso en un paciente con dolor basal inadecuadamente controlado (dolor no controlado).
- Episodios de dolor durante la titulación de una analgesia opioide.
- Dolor fin de dosis.

■ VALORACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO. INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN

Una valoración muy exhaustiva debe identificar la presencia de dolor basal controlado e igualmente reconocer si en dichas circunstancias el paciente experimenta episodios de dolor irruptivo (13).

En líneas generales, en todo paciente con dolor (oncológico/no oncológico) debe ser valorada la presencia o no de dolor irruptivo.

Es fundamental diferenciar aquellos pacientes con dolor de base mal controlado, que experimentan exacerbaciones transitorias de su dolor, de aquellos con dolor irruptivo. El manejo óptimo de uno y otro escenario es diferente y depende en gran parte de una adecuada valoración. Lo que es más, el adecuado control del dolor de base en el primer supuesto puede conducir a la eliminación de las exacerbaciones transitorias del dolor.

Los objetivos de la valoración son determinar la etiología del dolor, su fisiopatología y los factores que pueden indicar o contraindicar intervenciones específicas. Una valoración inadecuada puede conducir a la utilización de un tratamiento inapropiado o inefectivo (14).

Una adecuada valoración depende de las habilidades del clínico para su detección, realizando una historia detallada y una exploración física exhaustiva.

En el momento actual, no existe un instrumento de valoración validado en la clínica. De hecho, la mayor recomendación es el uso de cuestiones estándar para el dolor, para determinar las características clínicas del dolor irruptivo.

En las diferentes guías, y basándonos también en la valoración geriátrica integral (VGI), se recomienda interrogar sobre los siguientes aspectos (13):

TABLA 2. ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO

- Cualidad del dolor.
- Frecuencia
- Localización.
- Irrradiación del dolor.
- Intensidad.
- Interferencia con actividades de la vida diaria, ánimo, sueño...
- Patrón temporal (momento de inicio y duración).
- Factores que lo desencadenan y exacerbaban.
- Factores que lo alivian.
- Tratamiento previo empleado.
- Respuesta a otras intervenciones.
- Signos y síntomas asociados.

Los instrumentos de valoración se emplean rutinariamente en investigación y cada vez cobran mayor importancia en la práctica clínica diaria como herramientas de apoyo al diagnóstico y para reevaluar la respuesta a las intervenciones terapéuticas. El instrumento de valoración ideal debe ser de fácil manejo, reflejar los aspectos multidimensionales del dolor, ser válido, reproducible y con capacidad de respuesta al cambio.

Las escalas habituales de valoración de dolor no son adecuadas para el dolor irruptivo, porque fracasan en evaluar las características temporales que son únicas para el dolor irruptivo, por ejemplo, la duración y frecuencia de los episodios y la presencia de factores precipitantes (as-

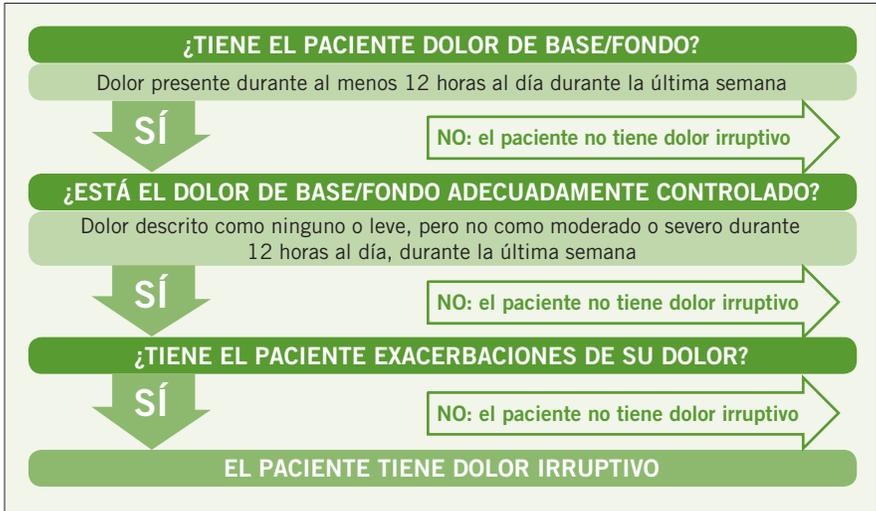
pectos fundamentales en el manejo de este tipo de dolor).

Se ha propuesto un algoritmo diagnóstico para la identificación y valoración del dolor irruptivo. Las guías proponen una versión actualizada del algoritmo desarrollado por Portenoy en 1999. El algoritmo actualizado utiliza criterios más estrictos para definir el concepto de dolor basal controlado (11, 14).

Como refleja el estudio de Weber (15), existen dificultades para encontrar el “*gold standard*” para el diagnóstico de una entidad compleja como es el dolor irruptivo.

No existe en el momento actual un instrumento de valoración para el dolor irruptivo en la práctica clínica. Se han desarrollado varias he-

FIGURA 1. ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL DOLOR IRRUPTIVO



ramientas, que han demostrado en parte su eficacia, pero son necesarios más estudios para su validación internacional.

Dentro de las escalas de valoración específicas, identificamos las siguientes:

1. *Breakthrough Pain Questionnaire* (BPQ): desarrollado por Portenoy y Hagen. Se desarrolló empleando los principios de la valoración del dolor oncológico y las características del dolor irruptivo. No ha sido validado formalmente, aunque ha sido empleado en un número no desdeñable de ensayos clínicos.
2. *Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool* (ABPAT) (16):

desarrollado en colaboración con pacientes y expertos para valorar específicamente el dolor irruptivo en investigación, es demasiado complejo para la práctica clínica rutinaria. Aunque se están llevando a cabo nuevos estudios para su total validación, su longitud (22 páginas) limita mucho su posible uso en la práctica diaria. Recientemente se ha propuesto una versión abreviada del test por Mercadante (17).

3. *Breakthrough Pain Assessment Tool* (BAT) (18): se desarrolló para simplificar la valoración del dolor irruptivo. El BAT incluye dos páginas con 14 cuestiones en relación con características temporales, cualitativas y terapéuticas

del dolor irruptivo que intentan facilitar el diagnóstico, manejo y monitorización periódica. Existe evidencia inicial para la validación de esta herramienta para facilitar el manejo de los pacientes con dolor irruptivo en la práctica diaria. De las 14 cuestiones, nueve se relacionan con el dolor per se y cinco se relacionan con el tratamiento del dolor.

En conclusión, existen herramientas específicas para valorar el dolor irruptivo no aplicables todavía a día de hoy de forma generalizada en la práctica clínica. Es de esperar que en el futuro puedan ser ampliamente validadas, sobre todo aquellas que puedan ser aplicadas en pacientes no angloparlantes.

En este contexto complejo, se debería recomendar a los pacientes un diario del dolor para monitorizar las fluctuaciones y las características del mismo.

Recientemente se han propuesto varios aspectos a tener en cuenta siempre en el diagnóstico del dolor irruptivo (19):

- Valorar la posibilidad de dolor irruptivo idiopático e incidental en todos los estadios de la enfermedad.
- Valoración exhaustiva de las características del dolor irruptivo (desencadenantes, intensidad, duración y frecuencia de los episo-

dios). Valorar los factores psicológicos y sociales.

- Considerar el diagnóstico diferencial entre dolor irruptivo y dolor fin de dosis.
- Utilizar instrumentos de apoyo para apoyar el diagnóstico de dolor irruptivo (algoritmo diagnóstico).
- Valorar la adherencia del paciente al tratamiento para el dolor de base.

En definitiva, el dolor irruptivo constituye una entidad heterogénea, de complejo diagnóstico y manejo, que debe ser siempre considerado en los pacientes ancianos con dolor, tanto en aquellos con patología oncológica como no oncológica, para poder realizar un abordaje óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002;94:832-9.
2. Documento de Consenso SEOM, SECPAL, SED. Porta-Sales, Garzón Rodríguez C, Julià Torras J, Casals Merchán M. Dolor irruptivo en cáncer. *Med Clin*. 2010;135:280-5.
3. Carceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al. Breakthrough pain characteristics and Syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliative Medicine*. 2004;18(3):177-83.

4. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trelis J, Nabal M, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(1):45-52.
5. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990;41:273-81.
6. Mercadante S, Giarratano A. Assessing age and gender in studies of breakthrough pain medications. *Current Medical Research & Opinion.* 2014.
7. American Pain Foundation. Breakthrough cancer pain: mending the break in the continuum of care. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(3):252-64.
8. Zeppetella G. Breakthrough pain in cancer patients. *Clin Oncol.* 2011;23:393-8.
9. Haugen DF, Hermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Ksa S. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain.* 149:46-482.
10. Saini A, Tucci M, Tampellini M, Maina D, Bouraouia K, Giuliano PL, et al. Circadian variation of breakthrough pain in cancer patients. *Eur J Pain.* 2013;17:264-70.
11. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgard T, Nauck F, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain.* 2011;15:756-63.
12. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough Cancer Pain: An Observational Study of 1000 European Oncology Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46:619-27.
13. 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. *Eur J Pain.* 2009;13:331-8.
14. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Accuracy of a Diagnostic Algorithm to Diagnose Breakthrough Cancer Pain as Compared with Clinical Assessment. *J Pain Symptom Manage.* En prensa.
15. Lavery D, Davies A. Assessment. In: Davies A, editor. *Cancer-related breakthrough pain.* Oxford: Oxford University Press; 2006;23-30.
16. Hagen N, Stiles C, Nekolaichuk C, Biondo P, Carlson LE, Fisher K, et al. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer patients: a validation study using a Delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage.* 2009;35:136-52.
17. Mercadante S. Managing breakthrough pain. *Current Pain and Headache Reports.* 2011;15(4):244-9.
18. Webber K. Development and validation of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT). *J Pain Symptom Manage.* 2014.
19. Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, Peruselli C, Adamo S, Alongi G, et al. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion Working Group Nientemale DEI. *Drugs.* 2016;76:315-30.

¿ES EL DOLOR IRRUPTIVO UN DOLOR DE DIFÍCIL MANEJO? TRATAMIENTO EN GERIATRÍA

DR. LUIS CABEZÓN GUTIÉRREZ
DR. JUAN PÉREZ CAJARAVILLE

INTRODUCCIÓN

Definir y tratar el dolor en el anciano es en muchas ocasiones complicado por la existencia de múltiples problemas médicos asociados (1). Los ancianos son más susceptibles a presentar efectos secundarios con los opioides, precisando habitualmente menor dosis para obtener un mismo beneficio analgésico, debiendo ser cautelosos con la titulación (2). El problema fundamental es la escasa representación de la población anciana en los ensayos clínicos en los que se evalúa el beneficio-riesgo de los opioides en el dolor irruptivo (DI), y por tanto, la imposibilidad de extrapolar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos a dicha población. En este capítulo se intentará sintetizar/resumir el tratamiento del DI en los ancianos en base a las escasas publicaciones existentes en dicho grupo poblacional.

Las consideraciones generales para un correcto tratamiento del DI se podrían resumir en (3-6):

- El DI es un síntoma que puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad

y debe de ser tratado y controlado tan pronto como aparezca.

- Es importante identificar y actuar sobre el agente específico que provoca el DI, pudiendo hacerlo de manera preventiva (por ejemplo, el DI tipo incidental con la deambulación programada del aseo o de las curas).
- El tratamiento analgésico del DI es específico y no sustituye al tratamiento del dolor basal (con opioides).
- El DI varía de una persona a otra, por lo que no se puede establecer una terapia generalizada. Cada anciano recibirá un tratamiento individualizado, acorde a su situación funcional, mental y social, y especialmente de acuerdo a su adherencia terapéutica, para evitar una inadecuada dosificación y aparición de efectos secundarios.

Son muchos los autores (4, 7-9) que, con los resultados que disponemos, consideran como mejor opción para optimizar el tratamiento del DI bien la morfina parenteral, bien los fentanilos transmucosos, adecuando siempre uno u otros a las caracterís-

tics del paciente en relación con su cavidad bucal, su capacidad de comprensión del tratamiento a seguir y su ubicación (domicilio, unidad hospitalaria), que condicionará su mayor o menor gravedad clínica y adherencia al tratamiento.

TRATAMIENTO DEL DI

El fármaco analgésico ideal para el tratamiento ambulatorio del DI ha de ser un analgésico potente capaz de mimetizar las características del episodio de DI. Por tanto, el **fármaco analgésico ideal** debería cumplir los siguientes requisitos:

1. Ser un analgésico potente (opioide mayor): para poder aliviar la gran intensidad del DI (EVA \geq 7).
2. Ser un fármaco de absorción rápida y con alta biodisponibilidad: el inicio del DI suele ser generalmente rápido y súbito, alcanzando su máxima intensidad en menos de 5 minutos, por lo que su tratamiento requiere un fármaco con inicio de acción rápido y con una buena biodisponibilidad para producir un alivio rápido y clínicamente significativo del DI.
3. La vía de administración del fármaco ha de ser sencilla, cómoda y con gran aceptación por parte de los pacientes.
4. No debe añadir efectos secundarios adicionales al tratamiento analgésico de base con opioides mayores.

5. La duración de acción ha de ser corta (< 60-120 minutos).

Clásicamente se ha recurrido a las formulaciones orales de liberación rápida de morfina y oxycodona para el tratamiento del DI. Sin embargo, estas formulaciones orales no son capaces de mimetizar las características del episodio de DI, ya que tras su administración por vía oral el inicio de acción es lento y se sitúa en unos 30-40 minutos. La duración de acción de estos dos analgésicos es más larga (vida media entre 4 y 6 horas) que la duración del episodio de DI (habitualmente inferior a las 2 horas). Además, tanto la morfina como la oxycodona son fármacos hidrofílicos, lo que dificulta su administración por vía transmucosa. La metadona administrada por vía oral tendría un inicio de acción más rápido (de unos 10-15 minutos), sin embargo, su duración de acción es prolongada y la posología y su farmacocinética no están bien establecidas, siendo su manejo complicado, sobre todo en la población anciana.

Posteriormente se han incorporado al arsenal terapéutico las **formulaciones transmucosas orales de fentanilo**, con un inicio de acción más rápido (en torno a los 5-10 minutos) cuando son administrados correctamente y con una vida media más corta (de 1-2 horas). Con ello, se podría conseguir en teoría un inicio de analgesia más rápido, sin añadir mayores efectos secundarios

al tratamiento analgésico de base. Sin embargo, en la práctica clínica, en determinadas ocasiones estas formulaciones transmucosas orales de fentanilo son absorbidas tan solo parcialmente por vía transmucosa y otra parte es absorbida por vía di-

gestiva como consecuencia de su deglución (porcentaje variable en función de la práctica del paciente y el tipo de fentanilo transmucoso utilizado).

Las etapas del control del DI pasan por **control del tratamiento del**

TABLA 1. COMPARATIVA DE LOS DISTINTOS FENTANILOS DISPONIBLES

Tipo de fentanilo	ABSTRAL	ACTIQ	AVARIC	EFFENTORA	BREAKYL	INSTANYL	PECFENT
Forma farmacéutica	Comprimidos sublinguales	Comprimidos para chupar con aplicador integrado	Comprimidos sublinguales	Comprimidos bucales	Películas bucales	Solución para pulverización nasal	Solución para pulverización nasal
Tiempo de aplicación	Inmediato	15 min.	No referido	14-25 min.	15-30 min.	Inmediato	Inmediato
Inicio de aplicación	10 min.	15-30 min.	6 min.	10-15 min.	15 min.	10 min.	5 min.
Titulación: tiempo hasta 2.ª dosis	15-30 min.	15 min.	15-30 min.	30 min.	4 h.	10 min.	4 h.
Tiempo de espera entre episodios de DIO	2 h.	No referido	No referido	4 h.	4 h.	4 h.	4 h.
Necesidad de titulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Necesidad de saliva	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Dosis de inicio	100 mcg	200 mcg	133 mcg	100 mcg	200 mcg	50 mcg	100mcg
T máx	22,5-240 min.	20-40 min.	50-90 min.	46,8 min. (mediana)	45-240 min.	12-15 min.	15-21 min.
C máx	0,2-1,3 ng/ml	0,39-2,51 ng/ml	0,36-2,07 ng/ml	1,02 ng/ml	0,38-2,19 ng/ml	0,3-1,2 ng/ml	0,35-2,84 ng/ml
Presentaciones	100, 200, 300, 400, 600 y 800 mcg en envase de 30 comprimidos. 100, 200, 300 y 400 mcg en envase de 10 comprimidos	200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 mcg en envases de 3 y 15 unidades. 200, 400 y 600 mcg en envases de 30 unidades	67, 133, 267, 400, 533 y 800 mcg en envases de 30 comprimidos. 67, 133 y 267 mcg en envase de 4 comprimidos	100, 200, 400, 600 y 800 mcg en envases de 4 y 28 comprimidos	200, 400, 600, 800 y 1.200 mcg en envases de 10 y 28 películas	50, 100 y 200 mcg. Caja de 1 envase con 10 o 40 pulverizaciones y en envases de 6 unidades	100 y 400 mcg en envases de 1 y 4 unidades con 8 pulverizaciones en cada uno

dolor crónico de base, valorando si el tratamiento opioide que recibe el paciente se adapta a las guías clínicas habituales (13, 10-12), junto al control del tratamiento específico del DI (3-5).

En todas las series existe un reconocimiento a la necesidad de un **tratamiento de la causa del DI** en los casos en que sea posible (por ejemplo, radioterapia en las lesiones óseas localizadas o zolendronato o denosumab en las lesiones óseas metastásicas múltiples). En todos estos casos y además en aquellos en los que no se puede tratar la causa será precisa una estrategia específica para las crisis de DI.

Hoy en día no hay ninguna duda de que ante un cuadro de DI **no está recomendado** (3-6, 13):

- **Administrar analgésicos coadyuvantes**, como anticonvulsionantes, antidepresivos, antiespasmódicos, bifosfonatos, antiperistálticos, corticoides. Estos tratamientos adyuvantes son muy importantes según las distintas etiologías para el control del dolor de base, pero no para las crisis de DI.
- **Administrar analgésicos no opiáceos**, especialmente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y paracetamol. Claramente no tienen ninguna indicación en el DI por lento inicio de acción (mínimo 30 minutos) y larga duración de acción (horas), pero sobre todo por

su toxicidad gastrointestinal y cardiovascular limitadoras de la dosis.

- **Aumentar la dosis de analgesia del opioide de dolor de base.** Este abordaje no es adecuado para el control del DI, ya que los opiáceos de liberación controlada, como la morfina, la oxicodona, la hidromorfona, el tapentadol, etc., tienen un inicio lento y una larga duración de acción, con un importante riesgo de acumulación del fármaco opioide de base y, por lo tanto, de mayor riesgo de efectos adversos, sobre todo en los ancianos.

Desde la revisión Cochrane (14) en el año 2013, existe una clara uniformidad de criterio de que el tratamiento farmacológico ante un DI debería realizarse con opioides de liberación inmediata (3-6, 13). La mayoría de los estudios analizados en dicha revisión son estudios de registro de los distintos fentanilos realizados por las compañías farmacéuticas, los cuales se comparan con placebo, siendo pocos los que se analizan frente a morfina de liberación rápida u otros fentanilos transmucosos. En comparación con el placebo o con la morfina oral de liberación inmediata, los fentanilos transmucosales orales o nasales obtienen un mayor alivio del dolor, así como una mejor valoración global. Existen dos estudios que comparan morfina, intravenosa en uno de ellos y oral en el otro, con fentanilo transmucoso, siendo ambas maniobras terapéuticas eficaces (15). Los autores

concluyen que deberían realizarse más estudios comparativos directos entre los distintos fentanilos transmucosos, utilizar herramientas de evaluación validadas y comunicar datos dicotómicos (donde cada participante está en una u otra categoría, pero no en ambas) para obtener resultados más fiables y poder establecer el mejor tratamiento posible del DI.

La discusión en el momento actual se sitúa en cuál es el tratamiento más indicado acorde a los beneficios y al coste:

- Administrar las históricas “dosis de rescate” de opioides hidrofílicos de liberación rápida, con inicio de acción en 30-45 minutos y duración de 4-6 horas (morfina, oxicodona, hidromorfona o tapentadol, estas dos últimas no comercializadas en España) cuando aparece el dolor. La vía de administración habitual es la oral, y ocasionalmente subcutánea o intratecal. El principal inconveniente de esta opción es el desajuste que existe entre las crisis de DI de inicio en 1-3 minutos y de duración media de unos 30 minutos con la administración del opioide correspondiente. Cada dosis de este opioide requiere más de 30 minutos para hacer efecto y su pico plasmático se produce después de 40-60 minutos. A priori, el dolor no es aliviado adecuadamente por el fármaco, ya que cuando este actúa, tras haber sufrido durante 30 minutos el dolor y

ya prácticamente finalizando, y en algunas ocasiones ya sin dolor, el opioide suma a las dosis del tratamiento opioide de base sus efectos secundarios. Podría plantearse como opción válida en aquellos casos de DI incidental en los que podamos “adelantarnos” al inicio del dolor (por ejemplo, un dolor nociceptivo somático con la deambulación por una metástasis ósea en la cadera). En el caso de la morfina intravenosa, subcutánea o intratecal este problema se reduce en parte, pero su uso es más restringido, ya que difícilmente puede ser llevado a cabo en el domicilio por el paciente anciano y/o su familia cuidadora, en ocasiones de edades y condiciones geriátricas iguales o peores que el propio paciente. Su principal beneficio, el bajo coste, sobre todo el de la morfina.

- Administrar opioides de acción rápida, pero lipofílicos (fentanilo de acción rápida por mucosas), que por sus características farmacológicas presentan un comienzo de acción rápido de 5 a 15 minutos, gran potencia analgésica y de duración desde 2 hasta 4-5 horas (9, 16). Hoy en día se dispone de diferentes presentaciones, que van desde el primer fentanilo transmucoso que apareció en 1990, el citrato de fentanilo transmucoso, a los comprimidos sublinguales y el spray nasal, que aparecieron posteriormente, o el más reciente, la película bucal (similar a los par-

ches transdérmicos de fentanilo, pero de administración en la mucosa oral), todo ellos con diferencias en cuanto a la administración, posología, inicio y duración de acción. En teoría estos fármacos serían los indicados por su rapidez, potencia y duración de acción, similares a las propias características del DI. En contra estarían principalmente el coste económico y la dificultad de titulación, especialmente en ancianos, por sus características descritas anteriormente.

Desde el punto de vista práctico, el clínico debe de resolver estas tres preguntas:

1. De los diferentes opioides de liberación rápida, ¿cuál sería el adecuado?

Una revisión del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (3) publicada en mayo de 2013 (incluye solo tres estudios (17-19) que consideran de suficiente calidad como para sacar conclusiones) muestra los siguientes datos:

- El spray nasal de fentanilo, en los dos únicos estudios incluidos, se asocia con una mejoría del dolor a los 15 y 30 minutos, pero no a los 45 y 60 minutos en relación con la morfina de liberación inmediata.
- El fentanilo oral transmucoso, en el único estudio incluido, se asocia con una mejoría del dolor a los 15, 30, 45 y 60 minutos, en compara-

ción con la morfina de liberación inmediata.

- No hay estudios que los comparen con la oxicodona o la hidromorfona, o estos con la morfina. En España existe un estudio (no incluido en esta revisión NICE) de fentanilo sublingual *versus* morfina oral cuya conclusión es que fentanilo sí puede ser una opción terapéutica más efectiva que morfina oral (15).
- Realizando un estudio económico, el coste del fentanilo es de 4 a 5 veces superior (según las presentaciones del fentanilo) al coste de la morfina de liberación inmediata.

Así, sus conclusiones, dado los pocos estudios de que se disponen (lo que origina una moderada-baja evidencia), y sobre todo por el coste económico, son que, ante un DI oncológico, lo más recomendable es ofrecer como primera línea morfina de liberación inmediata y, si no se controla dicho DI, referir al paciente a una unidad especializada. Sin embargo, llegado a este punto son necesarias las siguientes reflexiones: no parece adecuada dicha recomendación basándose sobre todo en el coste. Estos enfoques pueden ser considerados discriminatorios (si el paciente tuviera dinero y a la luz de los resultados, ¿cuál sería el recomendado?) y, sobre todo, ser el principio de una peligrosa corriente resbaladiza, especialmente en los ancianos, en donde lo económico sea la

principal bandera a seguir. Aunque el principio ético de justicia es importante (la cuestión económica), no lo es menos el de beneficencia y el de no maleficencia, sin olvidar el principal, el de autonomía (¿cuál sería la opción de tratamiento elegida por el paciente si el sistema le permitiera elegir?).

Pero, como suele ocurrir en estos casos, ante los diferentes estudios no todos están de acuerdo con las directrices excesivamente estrictas y economicistas marcadas por la NICE. Son muchos los autores y las distintas guías clínicas (4, 7-9, 13, 16), que, con los resultados que disponemos, consideran como mejor opción para optimizar el tratamiento del DI bien la morfina intravenosa, bien los fentanilos de acción rápida por mucosas, adecuando siempre uno u otros a las características del paciente en relación con su cavidad bucal, su capacidad de comprensión del tratamiento a seguir y su ubicación (domicilio, unidad hospitalaria), que condicionará su mayor o menor gravedad clínica.

El uso del fentanilo transmucoso de liberación inmediata debe de seguir las mismas consideraciones que cualquier opioide de liberación rápida, es decir, no se debe administrar a ningún paciente que no esté en tratamiento con opioides para el control de su dolor oncológico de base y el paciente debe de ser tolerante a opioides.

2. ¿Qué dosis es la adecuada?

La titulación de la dosis del opioide de acción rápida es sin duda una de las más importantes en el manejo del DI. Para ello este proceso debe ir de la mano de la evaluación, valorando la respuesta a la dosis indicada de opioide, con el alivio del dolor y de sus efectos secundarios, y modificando rápidamente la dosis establecida. Esto lleva sin duda a un cambio en la rutina asistencial diaria de los pacientes ancianos con dolor, con un proceso de educación del paciente (explicar con lenguaje claro y adecuado al nivel educacional y cognitivo de la persona mayor y su familia), así como lo más importante, un seguimiento frecuente, en algunas ocasiones casi diario, ya sea por vía telefónica o por vía de enfermería, de contacto con el paciente mayor y/o su familia para evaluar la respuesta de alivio del dolor/efectos secundarios.

Si estas premisas no se cumplen, la titulación del opioide será difícil y con frecuencia incorrecta y con habituales efectos secundarios, como la falta de alivio del dolor, somnolencia excesiva, cuadros confusionales, caídas, náuseas y vómitos, aumento del estreñimiento, etc., que minarán la confianza del paciente y la familia. Y sin duda con un mayor coste, debido a una falta de eficiencia no por la indicación del tratamiento en sí, sino por una incorrecta forma de trabajar o de aplicación por parte del equipo médico del tratamiento indicado.

Cumplidas estas premisas, en la práctica clínica, las **formas de titulación más aceptadas** son las siguientes:

- **Opioides de liberación rápida (morfina, oxycodona):** titular con una dosis de inicio proporcional a la dosis de base, $\frac{1}{2}$ de la dosis total del opioide en cuestión, como dosis de rescate, teniendo en cuenta la comorbilidad del paciente, sobre todo la insuficiencia renal o hepática, que llevará a ajustes posológicos.
- **Fentanilos de acción inmediata por mucosas:** titular con la mínima dosis de inicio hasta control del dolor sin superar la dosis máxima.

Según el estudio de corte transversal (8), multicéntrico, que englobaba a nueve países europeos, entre ellos España, de cerca de 1.000 pacientes oncológicos con DI, solo en un 20% de los casos el tratamiento elegido fue el fentanilo de liberación inmediata por mucosas, probablemente en relación al desconocimiento sobre su utilidad/indicación en el DI.

3. ¿Qué recomendaciones/estudios existen sobre el manejo del DI en ancianos?

No existe ningún ensayo clínico sobre la eficacia/seguridad del tratamiento con opioides en el DI en ancianos. En 2014, Mercadante (20) realizó una revisión sobre los estudios publicados entre 1998-2013 que evaluaban la utilización de opioides en el manejo

del DI en ancianos. De los 358 estudios encontrados, se seleccionaron por su calidad y tipo de estudio (ensayo clínico) únicamente 16, de los cuales en solo tres se aportan datos sobre pacientes mayores de 60-65 años (lo que suma un total de 95 pacientes). En ellos, la dosis de opioide basal era menor, sin existir diferencias ni en la escalada de dosis de los opioides ni en los efectos secundarios de los mismos. A pesar de esas diferencias, los autores concluyen que ningún estudio analizado en su revisión proporciona información significativa respecto a los ancianos.

Pautex y colaboradores (21) publican en 2014 una revisión sobre las opciones de tratamiento del DI en ancianos. En ella se concluye que las mejores prácticas para el manejo del DI, sobre todo en pacientes de edad avanzada, son a día de hoy en gran parte empíricas. Se necesita más investigación en el campo del DI, especialmente para definir mejores estrategias en su manejo y para explorar las posibilidades de utilización de las vías de administración alternativas a la vía oral de opioides, mejorando nuestra comprensión sobre los fentanilos transmucosos de liberación inmediata en el anciano.

Dejando fuera la hidromorfona y el tapentadol de acción rápida (por no estar comercializada en España) y la metadona, que por su acumulación no es de indicación en el anciano por un mayor riesgo de efectos secundarios, las **consideraciones para el**

tratamiento del DI en las personas mayores se podrían resumir de la siguiente manera:

- **Dolor irruptivo sin factor precipitante (dolor idiopático):** considerar utilizar fentanilo de acción rápida por mucosas.
- **Dolor irruptivo con factor precipitante (dolor incidental):**
 - Predecible (por ejemplo movimiento, aseo, cura de úlceras, etc.): considerar utilizar opioides de liberación rápida tipo morfina, oxicodona, dependiendo del opioide de base del paciente.
 - Impredecible (por ejemplo tos, micción, digestiva, etc.): considerar utilizar fentanilo de acción rápida por mucosas.

Por último, hay que recalcar que el mejor manejo del DI en el anciano

es el manejo integral (5), es decir, el multidimensional. El manejo del DI es inadecuado si junto al correcto manejo farmacológico no se añade el correcto manejo de las diferentes dimensiones tan o más importantes que el propio DI. Nos referimos al correcto manejo del resto de comorbilidades que interfieren con el dolor, así como a los diferentes condicionantes funcionales, cognitivos, afectivos y sociales que condicionan el manejo centrado en el paciente mayor y su familia. Es necesario atender a las necesidades de rehabilitación, de intentar una oligofarmacia, con ajuste de dosis a su función renal/hepática, y con un adecuado soporte social domiciliario. La valoración geriátrica integral (VGI) es la herramienta guía para un correcto manejo de cualquier dolor en el anciano (10, 11, 22) (tabla 2).

TABLA 2. PRINCIPALES CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DEL DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO

- El dolor irruptivo oncológico es un dolor de inicio rápido (3 minutos), intenso (EVA ≥ 7) y corta duración (30 minutos) que aparece sobre un dolor oncológico de base ya controlado con opioides.
- El dolor irruptivo se clasifica en dolor episódico o dolor irruptivo idiopático (sin factor precipitante) y en dolor incidental (con factor precipitante predecible o impredecible).
- Para poder tratar adecuadamente el dolor irruptivo es básico diagnosticarlo y, sobre todo, una correcta evaluación atendiendo a sus características y repercusiones sobre el paciente.
- El tratamiento farmacológico más óptimo del dolor irruptivo sería el uso de fentanilos de acción rápida por mucosas para el dolor irruptivo episódico e incidental (con factor precipitante impredecible), y el uso del resto de opioides de liberación inmediata, morfina-oxicodona, para el dolor incidental con factor precipitante predecible (antes del aseo, cura de úlceras, rehabilitación, etc.).
- La valoración geriátrica integral (VGI) es la herramienta guía para un correcto manejo multidimensional (funcional, mental y social) del paciente anciano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, Fulfaro F. Factors influencing the opioid response in advanced cancer patients with pain followed at home: the effects of age and gender. *Support Care Cancer*. 2000;8:123-30.
2. Mercadante S, Arcuri E. Pharmacological management of cancer pain in the elderly. *Drugs Aging*. 2007;24:761-76.
3. Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. Editors National Collaborating Centre for Cancer (UK). Source Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2012.
4. Escobar Y, Mañas A, Juliá J, Gálvez R, Zaragoza F, Margarit C, et al. Optimal management of breakthrough cancer pain (BCP). *Clin Transl Oncol*. 2013 Jul;15(7):526-34.
5. Dickman A. Integrated strategies for the successful management of breakthrough cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(1):8-14.
6. Pérez CJ. Update on the use of opioids in acute, chronic, and breakthrough pain: an international symposium. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2011;58(7):462-4.
7. Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Ficorella C, et al. Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jun;29(6):667-71.
8. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough Cancer Pain: An Observational Study of 1000 European Oncology Patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Nov;46(5):619-28.
9. Smith HS. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *J Pain Res*. 2013;6:189-200.
10. American Geriatrics Society. Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1331-46.
11. British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42:1-57.
12. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Cancer of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(7):499-504.
13. Zeppetella G. Evidence-based treatment of cancer-related breakthrough pain with opioids. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(Suppl. 1):S37-43.
14. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 21;10:CD004311.
15. Velázquez I, Muñoz JC, García P, España I, Velázquez L. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv Ther*. 2014 Jan;31(1):107-17.
16. Margarit C, Juliá J, López R, Anton A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain - still a challenge. *J Pain Res*. 2012;5:559-66.
17. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004311.
18. Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, Fallon M. Consistency of efficacy, patient ac-

- ceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(2):358-66.
19. Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1037-45.
20. Mercadante S, Giarratano A. Assessing age and gender in studies of breakthrough pain medications. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jul;30(7):1353-6.
21. Pautex S, Vogt-Ferrier N, Zulian GB. Breakthrough pain in elderly patients with cancer: treatment options. *Drugs Aging*. 2014 Jun;31(6):405-11.
22. Gómez Pavón J. Actualización en la atención al anciano con dolor persistente. En Muriel C, ed. *Dolor en paciente anciano. Reunión de expertos*. Madrid: Fundación Grünenthal; 2011;33-58.

¿ESTÁ INFRADIAGNOSTICADO EL DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO? CARACTERÍSTICAS Y VALORACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO EN GERIATRÍA

DOLOR IRRUPTIVO Y TÉCNICAS INVASIVAS

DR. JUAN PÉREZ CAJARAVILLE

INTRODUCCIÓN

Hemos mencionado en capítulos anteriores que el tratamiento del dolor irruptivo es muy agradecido en la mayoría de nuestros pacientes mediante la utilización de fármacos por vías no invasivas.

Ocasionalmente (10-15%), el dolor crónico se hace resistente al conjunto de analgésicos. En estos casos hay que recurrir a otros medios terapéuticos, generalmente realizados por médicos expertos en tratamiento del dolor. Existen diversas medidas, que van desde el uso de la misma medicación cambiando la vía de administración, bloqueos nerviosos, hasta medidas más agresivas, como las neuroquirúrgicas.

En estas técnicas, llamadas “4.º escalón”, no se puede asegurar un éxito del 100%, pero han demostrado ser eficaces en un número alto de casos en los cuales se ha permitido disminuir dosis de analgésicos y prevenir sus efectos secundarios. Un gran número de pacientes experimentan una reducción considerable y, por lo tanto, han alcanzado mayor calidad de vida.

Estas técnicas no son de primera elección para dolor irruptivo, ni tan siquiera pueden estar indicadas debido a la propia naturaleza y definición de dolor irruptivo.

La posibilidad de tratamiento en pacientes con dolor oncológico y no oncológico en geriatría de difícil control por falta de respuesta a los tratamientos previos, o intolerancia de los mismos, debe dirigirnos a la valoración terapéutica de las técnicas intervencionistas.

Las técnicas intervencionistas como única terapéutica, en determinadas ocasiones, son procedimientos suficientes para el alivio del dolor de base por un tiempo determinado, pero, por lo general, suelen ser simultaneadas con otras técnicas analgésicas, oncoespecíficas o paliativas, como la radioterapia en el dolor óseo metastásico.

OBJETIVO

Las estrategias intervencionistas en dolor irruptivo están dirigidas normalmente a un control del dolor de base y son dirigidas hacia estructuras nerviosas que, supuestamente,

actúan de mediadoras en la experiencia del dolor. Los mecanismos de acción son sumamente variables, desde bloqueos reversibles con anestésicos locales hasta la inducción con estimulación medular y la ablación con energía de radiofrecuencia. Otras técnicas de administración de medicación por vía intratecal mejoran el índice terapéutico eficaz de los fármacos. Muchas de las estrategias más habituales tienen una adaptación excepcional para ofrecer un control local, rápido y potente del dolor, con una menor cantidad de reacciones adversas (1).

El enfoque debe basarse en una terapia escalonada para garantizar mayor eficacia con el menor riesgo y con un coste razonable. En la figura 1 exponemos una escalera similar a la admitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo terapia invasiva en la tercera edad. Existen numerosos síndromes y entidades clínicas, sobre todo neuropáticas, capaces de provocar dolor tanto a nivel periférico como central, susceptibles a tratamientos invasivos (tabla 1). La edad no supone ningún factor limitante para la realización de las mismas, ni desde el punto de vista técnico ni de eficacia.

FIGURA 1. ESCALERA ANALGÉSICA DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN EL ANCIANO

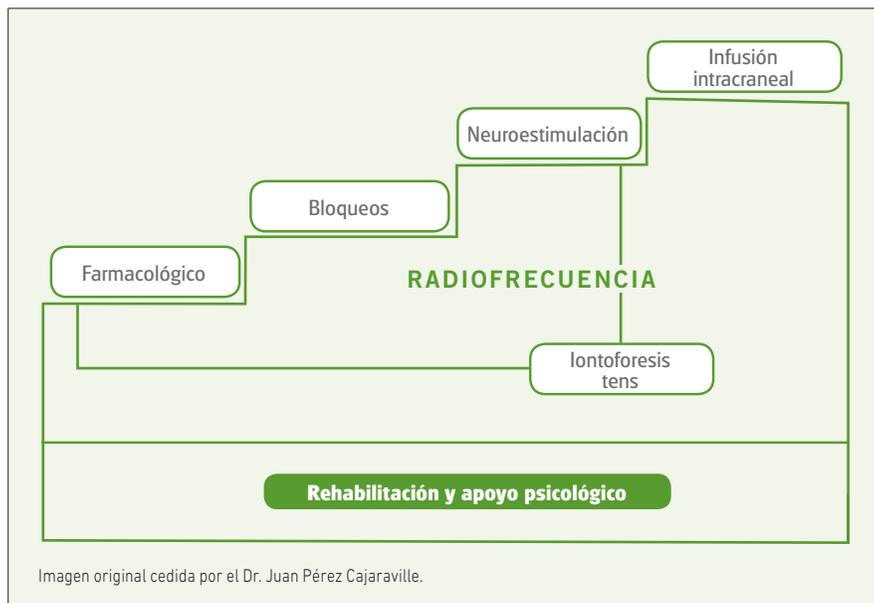


Imagen original cedida por el Dr. Juan Pérez Cajaraville.

TABLA 1. SÍNDROMES NEUROPÁTICOS MÁS FRECUENTES

Periférico	Central	Mixto
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía diabética. • Neuropatía por toxicidad. • Neuropatía metabólica. • Neuralgia posherpética. • Dolor regional complejo. • Neuropatía posquirúrgica. • Neuralgia del trigémino. • Dolor facial atípico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome talámico. • Esclerosis múltiple. • Lesión medular transversa. • Siringomielia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiculopatías. • Dolor oncológico (60%). • Neuropatía por atrapamiento. • Dolor de miembro fantasma. • Avulsión del plexo braquial. • Síndrome poslaminectomía.

TÉCNICAS INVASIVAS DE 4.º ESCALÓN

El motivo de esta guía no es el desarrollo detallado de las técnicas que se pueden ofrecer a los pa-

cientes, aunque sí deben conocerse las diferentes medidas terapéuticas a aplicar, su idoneidad y su momento de aplicación. Las técnicas más frecuentemente empleadas se resumen en la tabla 2.

TABLA 2. POSIBILIDADES DE TERAPIAS INVASIVAS EN DOLOR NEUROPÁTICO

Cabeza y cuello	Lumbar y abdominal	Tórax	Pelvis
<ul style="list-style-type: none"> • Rf trigémino. • Rf glossofaríngeo. • Rf esfenopalatina. • Rf ganglio estrellado. • Raíces cervicales. • Rf facetaria cervical. • Epidural cervical. • Discografía cervical. • Bloqueo epidural cervical. • Bloqueo del plexo braquial. • Infusión intratecal. • Técnica neuroquirúrgica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ganglio celiaco. • Bloqueo y Rf esplácnica. • Rf cadena simpática. • Rf raíces lumbares. • Rf facetaria lumbar. • Tratamiento intradiscal. • Epidural lumbar. • Vertebroplastia. • Bloqueo de músculos psoas, cuadrado y piriforme. • Neuromodulación. • Infusión intratecal. • Técnica neuroquirúrgica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bloq. y Rf. raíz torácica. • Rf facetaria torácica. • Rf cadena simpática. • Discografía. • Tratamiento intradiscal. • Bloqueo y Rf intercostal. • Bloqueo y Rf supraescapular. • Neuromodulación. • Infusión intratecal. • Técnica neuroquirúrgica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo y Rf de raíz sacra. • Rf plexo hipogástrico. • Rf ganglio impar. • Rf sacroilíaca. • Epidural caudal. • Neuromodulación. • Infusión intratecal. • Técnica neuroquirúrgica.

BLOQUEOS NERVIOSOS

Se utilizan desde hace aproximadamente un siglo con finalidad analgésica y anestésica con gran éxito. La administración de anestésico local suprime la transmisión aferente y eferente del estímulo doloroso. Asimismo, inhibe la descarga simpática y relaja el músculo esquelético. Con dosis bajas es posible bloquear fibras sensitivas sin afectar a la función motora, proporcionando alivio durante un periodo de tiempo variable. Los agentes neurolíticos proporcionan un alivio prolongado, aunque no definitivo, pues destruyen total o parcialmente las vías nociceptivas (2).

Los bloqueos nerviosos con anestésicos locales se han usado tradicionalmente en el tratamiento de cuadros de dolor neuropático, como: síndrome de dolor regional complejo, síndrome de miembro fan-

tasma y muñón doloroso, y herpes zóster agudo.

Clasificación:

- Según el medio a emplear: anestésicos locales, neurolíticos o radiofrecuencia.
- Según su indicación: diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.
- Anatómicamente: centrales, cuando actúan sobre el neuroeje, y periféricos cuando lo hacen sobre nervios periféricos o plexos. Los centrales, a su vez, pueden ser espinales (intradurales/epidurales), cervicales, dorsales, lumbares o sacros.
- Según el tipo de fibra nerviosa sobre la que actúa: somáticos, viscerales y simpáticos (tabla 3).
- Por topografía: bloqueos de cabeza y cuello, tronco y extremidades.

TABLA 3. BLOQUEO SIMPÁTICO. INDICACIONES

Bloqueo simpático	Indicación
Ganglio estrellado	Dolor en cabeza y brazo.
Ganglio de Gasser	Neuralgia del trigémino y dolor facial.
Interpleural alto	Dolor torácico alto, cabeza y brazo, cadena simpática.
Interpleural medio	Dolor de tórax, corazón y pulmón.
Interpleural bajo	Dolor vesical, órganos abdominales y útero.
Plexo celíaco	Páncreas, dolor abdominal, dolor visceral (nervios espláncnicos).
Simpático lumbar	Dolor de miembro fantasma.
Plexo hipogástrico	Dolor perineal y pélvico, dolor de miembro fantasma.
Ganglio sacrocóxigeo	Dolor rectal.

INFILTRACIONES CON FÁRMACOS NEUROLÍTICOS

Frecuentes antes del descubrimiento de los receptores opiáceos espinales, tienen hoy en día sus indicaciones y son útiles en distintas ocasiones, especialmente cuando el pronóstico vital es corto y el paciente presenta mal estado general. Distinguimos tres tipos de bloqueo según la estructura diana: neuroaxiales, simpáticos y de nervio periférico (tabla 3).

En cuanto al agente ideal, sería aquel que cumpliera requisitos como ejercer un bloqueo locorregional durante semanas, de modo reversible y sin producir lesión tisular adyacente.

Los agentes neurolíticos a bajas concentraciones presentan acción selectiva sobre fibras delgadas A- δ y C y también son potentes vasoconstrictores, lo que se cree que contribuye a la lesión por sumación de fenómenos de isquemia.

Otras indicaciones en dolor irruptivo mediado por el trigémino serían: el bloqueo del V par, fundamentalmente las ramas maxilar superior e inferior, que podría realizarse también por técnicas de radiofrecuencia; el bloqueo del plexo hipogástrico superior para control del dolor en tumores ginecológicos con importante invasión pélvica, o cáncer rectal, sin que existan estudios controlados que avalen la eficacia. También se han descrito infiltraciones del ganglio impar para control del tenesmo posradioterapia e infiltraciones del

ganglio estrellado con objeto de mejorar la perfusión de la extremidad superior.

BLOQUEO CENTRAL (EPIDURAL CON CORTICOIDES)

La administración de esteroides por vía epidural para dolor ciático es una práctica habitual desde hace más de 50 años. Aquellos estudios demostraban cierto grado de inflamación radicular debido al disco prolapsado, por lo que los autores dedujeron que la administración de esteroides podría ser beneficiosa en aquellos casos.

Aunque su utilidad permanece aún en discusión, se considera que la compresión crónica de la raíz conduce a fibrosis intraneural y aracnoiditis, cada una de las cuales puede ser modificada por la administración de corticoides. Aunque la administración solamente de anestésicos locales se ha demostrado útil, es la combinación de ambos el tratamiento más difundido para dolor radicular lumbosacro agudo, tan frecuente en el anciano por fenómenos degenerativos y estenosis de canal.

Indicaciones: dolor de raquis con radiculopatía, dolor radicular asociado con herpes zóster agudo y, raramente, dolor radicular secundario a invasión tumoral.

El dolor por radiculopatía cervical se trata de igual manera que a nivel lumbar y los resultados son incluso

superiores según las series estudiadas.

Mecanismo del efecto: los corticoides alivian al reducir la inflamación y mediante el bloqueo de la transmisión del flujo de entrada nociceptivo de las fibras C. Disminuyen la inflamación por inhibición de la acción de la fosfolipasa A2. Se ha encontrado que la fosfolipasa A2 induce lesión de la membrana y edema en animales al generar perturbadores de la membrana, como son ácidos grasos insaturados y lisoderivados. La fosfolipasa A2 es la enzima responsable de la liberación de ácido araquidónico de las membranas celulares en los lugares de inflamación. Prostaglandinas y leucotrienos sensibilizan a pequeñas neuronas y potencian la generación de dolor. La permeabilidad alterada en respuesta a los mediadores inflamatorios da lugar a congestión venosa y edema intraneural. Seguidamente se produce una conducción anormal por las fibras nerviosas y aparece el dolor. Los corticoides bloquean la transmisión del flujo nociceptivo y previenen el desarrollo de descargas nerviosas ectópicas por neuromas experimentales y suprimiendo descargas presentes en los neuromas crónicos. Esta supresión se ha atribuido a una acción directa sobre la membrana y no a un efecto antiinflamatorio del corticoide. Asimismo, se ha visto que la administración de adenosina monofosfato (AMP) bloquea la transmisión de las fibras C, pero no de las fi-

bras A-beta. El efecto fue reversible, lo que sugiere una acción directa del corticoide sobre la membrana.

Inicio del efecto: la mayoría tardan 2-3 días en responder al tratamiento. Por lo tanto, es recomendable esperar al menos 1 semana antes de la siguiente inyección. Si no hay respuesta, algunos autores no aconsejan repetir el tratamiento, mientras que otros realizan 1-2 nuevas inyecciones. El número de infiltraciones es de 3-4, separadas por un intervalo de 5-7 días.

Tanto el bloqueo epidural como otras técnicas de bloqueo simpático tienen alto grado de evidencia de recomendación (3).

RADIOFRECUENCIA

Definición: la radiofrecuencia (Rf) consiste en la aplicación de una corriente alterna a través de un electrodo aislado excepto en su punta. El circuito está formado por un electrodo activo que emite la corriente, conectado a un generador de Rf y un electrodo pasivo de gran superficie (placa) que permite la dispersión del calor. Existen dos modalidades dentro de este tratamiento, la Rf convencional (lesión térmica a $> 60\text{ }^{\circ}\text{C}$) y la Rf pulsada (neuromodulación a temperaturas $< 42\text{ }^{\circ}\text{C}$). En la punta activa del electrodo se producen los dos eventos principales que se crean al aplicar la radiofrecuencia: la formación de calor y la creación de un campo eléctrico.

El calor se genera en los tejidos alrededor de la punta del electrodo y estos calientan dicha punta.

Este calor origina una destrucción de los tejidos nerviosos que reduce los impulsos dolorosos y alivia el dolor. Los cambios que se producen son reversibles por debajo de 45 °C y la coagulación de las proteínas se produce a temperaturas mayores de 60 °C. En la Rf pulsada, la corriente del generador se interrumpe de manera que se elimine la producción de calor en el periodo silente.

Por lo tanto, en el tratamiento del dolor neuropático parece que el empleo de la termocoagulación por Rf está contraindicado. No parece lógico emplear una técnica neurodestructiva en un nervio alterado por el riesgo de agravar la patología neurológica (síndromes de aferenciación, daño nervioso) (4). Se debe emplear la Rf pulsada, que se considera una técnica más segura.

Indicaciones y protocolos: como se desprende de la escalera de la figura 1, la radiofrecuencia puede realizarse en cualquier escalón antes de llegar a la neuromodulación y la infusión intratecal. Asimismo, en la tabla 2 se muestran todas las posibilidades de abordaje. En nuestra práctica habitual, el empleo de Rf siempre va precedida de un bloqueo diagnóstico de la estructura que se va a tratar, bien sea con Rf pulsada, exenta de efectos secundarios en nuestra experiencia, o bien cuando

se realiza alguna técnica de termocoagulación. A pesar de que dichos bloqueos tienen un índice de falsos positivos del 27% (5), parece lo más adecuado cuando se van a emplear técnicas neuroablativas.

La técnica se desarrolla en quirófano o sala de bloqueos habilitada en condiciones de asepsia. Se precisa de un intensificador de imágenes que permita una visión radiológica directa de la posición del electrodo durante el procedimiento. Se utilizará anestesia local y una sedación ligera que permita la colaboración del paciente para el test de estimulación eléctrica previo a la lesión. El procedimiento se desarrolla usualmente en régimen ambulatorio (6).

Cabeza y cuello

Radiofrecuencia sobre el ganglio de Gasser

Es una técnica que proporciona excelentes resultados en indicaciones de neuralgia del trigémino, esencial o secundaria a esclerosis múltiple, con una reducción de los síntomas en un 95% de los casos, con una mortalidad del 0% y morbilidad cercana al 35% (7). También resulta eficaz en el control del dolor en neuralgia posherpética (NPH) de una o más ramas del trigémino y en la cefalea en racimos. Se accede al ganglio de Gasser a través del agujero oval (por el que sale la tercera rama del trigémino) y se busca la parestesia, al aplicar un estímulo sensorial en la zona dolorosa. Se realiza una estimulación mo-

tora que provoca la contracción del masetero, en el caso de estimular la tercera rama. Se procede a la lesión por radiofrecuencia convencional –Rf-C– (tres lesiones a 60, 65 y 70 °C) o pulsada –Rf-P– (sin sobrepasar los 42 °C). En el caso de la primera rama es planteable una Rf-P para evitar el riesgo de queratitis posterior.

Las complicaciones más frecuentes de la técnica son: debilidad del masetero (10%), parestesias transitorias que requieren tratamiento (5%), queratitis, si se realiza Rf-C de la primera rama (20%), anestesia dolorosa (1,5%).

Radiofrecuencia del nervio intercostal

Son ramas anteriores de los nervios torácicos T1-T11. La técnica consiste en retraer hacia arriba la piel que cubre el borde inferior de la costilla e introducir la aguja con un ángulo de 20° hasta alcanzar el hueso sobre el ángulo costal, entre 7 y 10 cm de las apófisis espinosas. Posteriormente, se endereza la aguja y se desliza bajo el reborde costal inferior, avanzando 2-3 mm.

Entre sus aplicaciones clínicas destacan el alivio del dolor en fracturas costales oncológicas, volet costal, herpes zóster, posoperatorio, dolor pleurítico y dolor costal refractario. Parámetros de Rf pulsada: 45 voltios, 120 segundos.

Radiofrecuencia espinal

La aplicación de la Rf pulsada sobre el ganglio dorsal de la raíz posterior

(GDR) es utilizado en el paciente oncológico por radiculopatías tras cirugía, radioterapia o por compresión. El tratamiento sobre el ramo medio lumbar (síndrome facetario), técnica tan frecuente como útil en el anciano, generalmente se produce en el paciente no oncológico.

Bloqueo radicular selectivo (BRS) y radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal (Rf-P GRD)

El bloqueo radicular es una técnica de elección en el caso de radiculopatías cervicales, dorsales o lumbares, fundamentalmente si se trata de monoradiculopatías. Se trata de administrar la medicación en la raíz responsable del dolor. Se utiliza con finalidad diagnóstica, ya que su eficacia es transitoria, por ello se indica posteriormente la realización de una Rf-P del ganglio de la raíz dorsal del nivel. La técnica por Rf resulta menos eficaz en el caso de radiculopatía derivada de una cirugía de columna (8).

BLOQUEOS DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

La principal indicación para realizar una simpaticolisis es que la patología esté mediada por el sistema nervioso simpático (9). Estos bloqueos tienen dos objetivos: la interrupción de la eferencia simpática preganglionar y postganglionar (10), que interfiere con la primera neurona aferente primaria, y, por otro lado, el bloqueo de aferencias viscerales profundas que acompañan a la cadena simpática.

Como test diagnóstico y pronóstico, la simpatectomía nos ayuda a determinar la naturaleza del dolor, viendo si se trata de un dolor mediado por el simpático (DMS) o de un dolor independiente de la función simpática (DIS).

Es importante recalcar que nunca ha de hacerse una simpatectomía si el paciente ha respondido satisfactoriamente al tratamiento (11). Se realizará cuando los pacientes no responden a los tratamientos anteriores, tanto al tratamiento farmacológico como a los bloqueos periféricos.

Rf del ganglio estrellado

El ganglio estrellado (GE) es el más caudal de los tres ganglios del sistema simpático cervical, localizado en la cara anterolateral de C7. En él confluye la información simpática de cara, cuello, parte superior del tórax y extremidad superior homolateral. Su bloqueo anestésico puede ser terapéutico o considerarse test para una posterior lesión por Rf-C del mismo (en caso de positividad).

Indicaciones: síndrome de dolor regional complejo, herpes zóster, NPH, plexopatía braquial, neuritis por radioterapia y en otras patologías no neuropáticas: isquemia de miembros superiores (MMSS) por diversos motivos (Raynaud, embolismo arterial...).

Complicaciones: Horner transitorio (muy poco frecuente si se realiza con Rf), ronquera (por afectación

del nervio laríngeo recurrente), neumotórax, parálisis diafragmática (por afectación del nervio frénico) e inyección intraarterial (arteria vertebral), entre otras.

Plexo celíaco

Es una de las técnicas más efectiva en el dolor rebelde del abdomen por proceso neoplásico: diafragma, hígado, páncreas, riñón, suprarrenales, aorta abdominal, cordón espermático.

La complicación más frecuente es la hipotensión, así como las derivadas de la realización de la técnica de forma incorrecta: punción arterial mesentérica, de la arteria celíaca o aorta abdominal, neumotórax, punción del riñón o de diferentes órganos digestivos, inyección subaracnoidea o intravascular, parálisis, disestesias y disfunción sexual. Las referencias percutáneas de la técnica son: primera vértebra lumbar o borde inferior de la duodécima costilla. Actualmente, en nuestro medio realizamos el bloqueo del plexo celíaco mediante ecoendoscopia, pues consideramos que es un método más seguro y eficaz debido a la anatomía errática del plexo, y visualizando el plexo se evitan muchos de los posibles efectos adversos.

Rf sobre cadena simpática lumbar

Indicaciones (12). En el dolor neuropático son: dolor simpático mantenido en miembros inferiores (MMII), el síndrome del dolor re-

gional complejo (SDRC) y la NPH en localización dependiente de esta cadena. La simpatectomía por Rf tiene otras indicaciones, como arteriopatías vasoespásticas, enfermedad vascular periférica de MMII y dolor visceral oncológico (colon transverso, riñón, uréteres y testículos).

Los ganglios simpáticos lumbares tienen una localización predecible en L2 y L3, siendo variable en L4 y L5 (más posteriores), habitualmente no existe en L1.

Complicaciones. Las más frecuentes son: la neuritis del genitofemoral, que es menos frecuente al utilizar agujas curvas de punta roma, la lesión de nervios somáticos, la lesión radicular, vascular (cava, aorta) y renal y el disconfort transitorio en la zona lumbar. Cuando la técnica se realiza de forma bilateral puede aparecer la eyaculación retrógrada.

Rf sobre el ganglio impar

Constituye el ganglio más caudal de la cadena simpática paravertebral, constituye la fusión de las dos cadenas simpáticas sacras. Suele estar situado en la línea media de la parte anterior de la unión sacrocoxígea.

La principal indicación es el dolor visceral o simpático mantenido en la región perineal. Puede originarse de cualquier estructura que esté inervada por el ganglio, como el periné, la zona distal del recto, el ano, la parte distal de la uretra, la vulva y el tercio distal de la vagina.

NEUROESTIMULACIÓN

Estimulación medular

La electroestimulación medular (EEM) se viene utilizando como método invasivo para el alivio del dolor crónico desde el último cuarto del siglo pasado. Se basa en la “teoría de la puerta de entrada” (Melzack y Wall, 1965), que define el papel de la médula espinal en la modulación de la información sensitiva. Se considera un procedimiento del llamado “4.º escalón” de la OMS y comprende tanto la estimulación de nervios periféricos (nervio occipital en el tratamiento de la neuralgia de Arnold; nervio genitocrural en el tratamiento de la cicatriz dolorosa poshernioplastia) como la de los cordones posteriores, cerebral cortical y profunda. Se ha visto eficaz en el alivio de neuropatías posquimioterapia, usándose en estos casos tras cada ciclo que exacerba el dolor.

Resulta eficaz en el dolor neuropático, de localización unilateral, pero también en dolor isquémico, tanto periférico (vasculopatía diabética, Raynaud) como en la cardiopatía isquémica. La mayor experiencia se centra en el tratamiento del llamado “síndrome poslaminectomía”, conocido en la literatura anglosajona como “síndrome de cirugía fallida de espalda” (FBSS).

Entre las indicaciones posibles de la estimulación en el paciente oncológico estarían:

- **Lesión de nervio periférico (preganglionar):** por trauma o cirugía, lesión de plexos braquial o lumbosacro por trauma, radiación o cirugía, existencia de polineuropatía o dolores por deafferenciación: anestesia dolorosa, miembro fantasma.
- **Lesión ganglionar o de raíz posterior:** rizopatías dorsales o cervicales o rizopatías lumbosacras, incluida cauda equina, NPH...
- **Lesión de médula espinal o de ganglio dorsal:** lesión incompleta con preservación de cordones posteriores, lesión completa con dolor segmentario, esclerosis múltiple o disestesia poscordotomía.

La complicación más frecuente de la estimulación medular es la migración del electrodo, 18% de casos, y la tasa de infección, que es del 3,7%.

INFUSIÓN INTRATECAL DE FÁRMACOS

El tratamiento con fármacos intratecales mediante dispositivos programables ha supuesto un salto notable en el control del dolor crónico maligno y no maligno, con una disminución notable de efectos adversos propios de la medicación. Es la terapia invasiva más contrastada para el paciente oncológico resistente a otros tratamientos o con efectos secundarios intolerables a los analgésicos sistémicos.

Se plantea la realización de un test intratecal en pacientes en los que toda estrategia terapéutica previa ha fallado. Esto sucede más frecuentemente en aquellos que presentan síntomas de dolor neuropático de muy larga evolución y en dolor central. Entre las indicaciones de esta vía, además de las ya mencionadas, se encuentra la existencia de dolor difuso somático y/o visceral de origen nociceptivo y/o neuropático.

El fármaco más utilizado sigue siendo la morfina que, junto con el baclofeno y el ziconotide, son los únicos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) (13).

Al ser una técnica intervencionista, no está exenta de riesgos y complicaciones tanto derivadas de la propia técnica de implante del sistema como de los fármacos utilizados, que debemos de conocer y saber tratar. La morbilidad no es despreciable y debemos obtener el consentimiento informado del paciente. No obstante, presenta una muy buena relación coste/beneficio.

TÉCNICAS NEUROQUIRÚRGICAS

Son procedimientos con una alta morbilidad, aplicables únicamente en pacientes muy seleccionados.

Cordotomía

Se trata de interrumpir el fascículo espinal, provocando la pérdida de sensibilidad nociceptiva y térmica en el hemis cuerpo

contralateral por debajo del nivel de la lesión. Está indicada fundamentalmente en dolor oncológico (plexopatía braquial por tumor de Pancoast, plexopatía sacra por invasión pélvica). Las complicaciones más frecuentes son: paresia transitoria homolateral (5%), paresia permanente (3%), ataxia (hasta un 20%), disestesias (8%), alteración del control vesical permanente (2%) y transitorio (10%).

Vertebroplastia y cifoplastia percutáneas

Muchos pacientes sufren morbilidad debido a la metástasis ósea u osteoporótica con fracturas vertebrales por compresión. Las complicaciones esqueléticas son muy comunes en el mieloma múltiple, independientemente de la etapa, y en mama metastásico, cáncer de próstata y otros tumores sólidos.

Metástasis extradurales representan alrededor del 95% de los tumores medulares secundarios. Las fuentes principales de tumores metastásicos del eje espinal provienen de carcinoma de mama, pulmón y próstata.

Indicaciones: se han ampliado para incluir fracturas osteoporóticas por compresión y metástasis vertebral dolorosa. La cifoplastia es una modificación de la vertebroplastia, que implica la colocación percutánea de globos (llamados tamps) en la vértebra corpus con una secuencia de inflado/desinflado para crear una

cavidad antes de la inyección de cemento.

Complicaciones: poco frecuentes, pero pueden ser graves, y la incidencia exacta se desconoce. La mayoría reporta una serie de casos asintomáticos por polimetilmetacrilato (PMMA). Las tasas de extravasación son de alrededor del 10 al 15%.

CONCLUSIONES

- Las técnicas intervencionistas de tratamiento del dolor crónico del anciano se indican si los analgésicos orales o parenterales causan efectos secundarios severos.
- Todas las técnicas descritas en este artículo solo se deben considerar en un centro multidisciplinar dolor-específico, con todas las capacidades de un exhaustivo seguimiento clínico.
- Estas técnicas intervencionistas requieren mucha atención, cuidado y conocimiento especializado a fondo, así como una amplia experiencia. El centro clínico debe cumplir con todos los requisitos para la implementación segura de las técnicas intervencionistas. Asistencia de enfermería eficiente, un área de trabajo especialmente equipada y cuidado posterior eficaz se requieren para satisfacer todas las normas de seguridad.
- Las terapéuticas no farmacológicas utilizadas solas o en combinación con estrategias farmacológicas

apropiadas deberían ser parte de un plan integral de cuidados para la mayoría de los pacientes ancianos, en especial con dolor crónico asociado a dolor irruptivo.

- Derivar a un centro interdisciplinario para el tratamiento del dolor debería ser considerado cuando el esfuerzo para manejar el dolor no encuentra las metas deseadas por el paciente y los prestadores de la salud.
- La morbilidad acompañante de estas técnicas es baja y, como tal, no ofrece grandes dificultades.
- Se debe considerar el beneficio potencial de las terapias intervencionistas en todos los casos de dolor oncológico, pero, en particular, cuando el dolor tiene una distribución anatómica precisa.
- **“No debemos realizar una técnica invasiva en un anciano, sino tratar a un anciano con una técnica invasiva para mejorar su calidad de vida”.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Markman JD. Estrategias intervencionistas para el tratamiento del dolor. *Anesthesiology Clin N Am*. 2007;25:883-98.
2. Pérez-Cajaraville J. Manual práctico de dolor neuropático. Utilidad actual de los bloqueos nerviosos y la radiofrecuencia en el alivio del dolor neuropático. 2009; 14:189-211. ISBN: 978-84-8086-456-5. Dep. legal: B.32.925-2009.
3. Martínez-Salio A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(16):629-36.
4. De León-Casasola O. Critical evaluation of chemical neurolysis of the sympathetic axis for cancer pain. *Cancer control*. 2000;7(2):142-8.
5. Everett CR, Shah RV, Sehgal N, McKenzie-Brown AM. A systematic review of diagnostic utility of selective nerve root blocks. *Pain Physician*. 2005;8:225-33.
6. Abejón D, Delgado C, Nieto C, Fuentes ML, García del Valle S, Gómez-Arnau J, Reig E. Tratamiento de la radiculopatía lumbar con radiofrecuencia pulsada. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11:345-52.
7. Broggi G, Franzini A, Lasio G, Giorgi C, Servello D. Long-term results of percutaneous retrogasserian thermorhizotomy for “essential” trigeminal neuralgia: considerations in 1000 consecutive patients. *Neurosurgery*. 1990;26:783-6.
8. North R, Kidd D, Campbell J, Long D. Dorsal root ganglionectomy for failed back surgery syndrome: A 5-year follow-up study. *J Neurosurg*. 1991;74:236-42.
9. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome (Type I, RSD; Type II, causalgia): Controversies. *Clin J Pain*. 2000;16:S33-40.
10. Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve block in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain*. 2000;87(2):121-9.
11. Miles Day. Sympathetic Blocks: The Evidence. *Pain Practice*. 2008;98-109.
12. Mekhaail N, Malak O. Lumbar sympathetic blockade. *Tech Reg Anesth*. 2001;5(3):99-102.
13. Pérez-Cajaraville J, Mínguez A, Abejón D. Infusión intraespinal de fármacos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;Supl. II:45-63.

ÚLTIMOS AVANCES EN INVESTIGACIÓN SOBRE DOLOR IRRUPTIVO. ¿INVESTIGACIÓN EN POBLACIÓN ANCIANA?

DR. CECILIO DEL ÁLAMO GONZÁLEZ
DRA. CRISTINA ZARAGOZÁ ARNÁEZ
DR. FRANCISCO LÓPEZ MUÑOZ

■ INTRODUCCIÓN

La primera referencia a lo que en castellano llamamos dolor “irruptivo”, que en inglés se denomina “*breakthrough pain*”, se debe a Portenoy y Hagen, que en agosto de 1989 publicaron un artículo sobre la definición y tratamiento de este cuadro doloroso. Según estos autores (1), el término se refería a un grupo de diversos dolores transitorios en pacientes cancerosos, con alta prevalencia, pero mal caracterizados y que guardaban una relación variable con la dosis analgésica fija de mantenimiento, con sus características temporales, con los eventos desencadenantes, así como con su previsibilidad, fisiopatología y etiología. Para ellos, el éxito del tratamiento pasa por combinar intervenciones oncológicas primarias, optimizar el régimen analgésico de base y una correcta analgesia de rescate. Tan solo 3 meses más tarde, Ashburn *et al.* (1989) emplean la administración de citrato de fentanilo transmucoso

para tratar un caso de dolor irruptivo en un paciente de 62 años con cáncer metastásico de pulmón (2).

Desde entonces, el término ha sido motivo de un considerable debate y ha sido objeto de varias reuniones internacionales de consenso para definir el cuadro y la terminología. Hasta la fecha no hay una taxonomía universal, pero el término “*breakthrough pain*” en inglés sigue siendo ampliamente utilizado y el más aceptado. En España, en el año 2002, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española de Dolor (SED) establecieron un documento de consenso en el que asumieron el término “dolor irruptivo” para definir una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando

este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opioides mayores (3). Es de destacar que el término irruptivo no viene recogido por la Real Academia de la Lengua, por lo que algunos autores recomiendan que se utilice el término de dolor irruptor (4).

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión narrativa hemos consultado las bases de datos PubMed, Science Direct®, y los recursos electrónicos y fondos bibliográficos de la Universidad de Alcalá, así como bibliografía propia del autor. La búsqueda abarcó estudios publicados en inglés, francés y español durante los últimos 25 años, utilizando fundamentalmente términos médicos relevantes en inglés (*breakthrough pain, incidental, aging, elderly, old, older, pain, nociception, opioid, opiate, analgesic...*) y términos similares en castellano. Se encontraron trabajos adicionales mediante la búsqueda de artículos de revisión y la bibliografía de los estudios identificados. Se han seleccionado solo algunos trabajos representativos para evitar un exceso bibliográfico.

PUBLICACIONES SOBRE DOLOR IRRUPTIVO

La búsqueda realizada en Pubmed con el término “*breakthrough pain*” aporta un total de 1.158 artículos

publicados, de los cuales contienen el término “*elderly*” 442 publicaciones. Los artículos que contienen el término “*breakthrough pain*” en el título son 263 y los que contienen ambos términos en el título o en el resumen del artículo se limitan a 13 y tan solo un artículo, el de Pautex *et al.* (2014), contiene los dos términos en el título (5). En relación con el tratamiento o manejo del dolor irruptivo, destaca la frecuencia del término “*fentanyl*”, que aparece en 403 artículos y que se limita a 143 artículos cuando se añade el término “*elderly*”. Sin embargo, como señalan Mercadante y Giarratano (2014), existe una falta de datos para estimar el papel de la edad sobre las posibles diferencias de eficacia y efectos adversos de los medicamentos opiáceos en el tratamiento del dolor irruptivo (6). De hecho, en ningún estudio de los consultados se proporciona, más allá del apartado de metodología, una información significativa sobre el grupo de ancianos.

Esta falta de investigación clínica en el anciano es de trascendencia, ya que estamos empleando, en la mayoría de casos, un grupo farmacológico, los opioides, con un margen terapéutico relativamente estrecho, en especial en pacientes de edad avanzada. De hecho, se ha sugerido que la edad puede influir en la respuesta a los opiáceos y la población anciana requiere dosis menores de opioides para conseguir una analgesia adecuada, evitando el riesgo de efectos

TABLA 1. ESTUDIOS QUE HAN ABORDADO EL DOLOR IRRUPTIVO TENIENDO EN CONSIDERACIÓN LAS EDADES DE LOS PACIENTES (6)

Autor principal, año de publicación	Tratamiento	N.º de pacientes	Edad (DS)
Farrar, 1998	Fentanilo Tm oral con aplicador vs. placebo	72	53 (11)
Coluzzi, 2001	Fentanilo Tm oral con aplicador vs. morfina oral	75	55 (11)
Portenoy, 2006	Fentanilo Tm bucal comprimidos vs. placebo	77	57,5 (13,6)
Mercadante, 2007	Fentanilo Tm oral con aplicador vs. morfina intravenosa	25	59 (8)
Slatkin, 2007	Fentanilo Tm bucal comprimidos vs. placebo	87	53,9 (11,3)
Rauck, 2009	Fentanilo sublingual vs. placebo	66	53,3 (11,3)
Kress, 2009	Fentanilo intranasal vs. placebo	110	60,6 (9,5)
Mercadante, 2009	Fentanilo intranasal vs. fentanilo Tm oral con aplicador	100	62 (11,6)
Portenoy, 2010	Fentanilo pectina intranasal vs. placebo	76	53,8 (1,1)(ES)
Lennermas, 2010	Fentanilo sublingual vs. placebo	23	64 (de 40 a 80)
Rauck, 2010	Fentanilo Tm bucal comprimidos vs. placebo	80	56,8 (13); > 65 años = 31%
Davies, 2011	Fentanilo pectina intranasal vs. morfina oral	79	55,9 (12,3); > 60 años = 61%
Fallon, 2011	Fentanilo pectina intranasal vs. morfina oral	79	55,9 (1,19*)(ES)
Ashburn, 2011	Fentanilo Tm bucal comprimidos vs. oxicodona oral	180	48,8 (9,3)
Rauck, 2012	Fentanilo sublingual espray vs. placebo	95	55,6 (12,1); > 65 años = 23%
Webster, 2013 ¹⁶	Oxicodona oral vs. fentanilo Tm bucal comprimidos	143	50,8 (9,9)

Modificada de referencia 6.

adversos (6). De hecho, en la revisión realizada por estos autores (6), tan solo en tres estudios se menciona en métodos el número de pacientes mayores de 60 o 65 años.

Por otra parte, la búsqueda en PubMed con los términos de “*breakthrough pain*” y “*noncancer pain*” tan solo aportó 30 trabajos publicados, que se quedaron en solo

14 cuando cruzamos el término “*elderly*” en todo el texto; la mitad de ellos empleaban fentanilo transmucoso como tratamiento.

Nosotros hemos revisado (mayo de 2016) la base de datos *ClinicalTrials.gov*, un servicio del NIH (Instituto de Salud Norteamericano) en el que se recogen los ensayos clínicos en realización con medicamentos. El número de estudios finalizados con el término “*breakthrough pain*” se limitó a 16 estudios clínicos. Nueve de estos estudios se realizaron con fentanilo, tres de ellos por vía bucal, otros dos por vía sublingual, dos por vía intranasal y uno por vía intratecal. Un estudio se realizó con sufentanilo sublingual, ya aprobado en España, pero en el momento de escribir este trabajo aún no está comercializado, y otros dos estudios con hidromorfona de liberación osmótica. Estos datos parecen indicar la importante trascendencia de las vías de administración rápidas de los opioides, en especial fentanilo, en el tratamiento del dolor irruptivo. Los aspectos relacionados con el manejo del dolor irruptivo se comentan en detalle en el capítulo 3 de esta guía.

Una vez más se pone de manifiesto la limitación en general de los estudios clínicos con analgésicos en el anciano. Esta limitación es todavía mucho mayor cuando nos referimos a un determinado tipo de dolor, en este caso el irruptivo, en este grupo de edad. Para nosotros, escribir este artículo sin repetir los conceptos

recogidos en otros capítulos de esta guía (concepto, diagnóstico, prevalencia, tratamiento, etc.) no ha sido fácil y, aunque nos lo hemos planteado como un reto, pedimos disculpas si se produce alguna invasión de contenidos correspondientes a otros capítulos de la misma.

■ ALGUNOS ASPECTOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR IRRUPTIVO

El dolor irruptivo se ha definido de diferentes maneras a lo largo de su historia (ver capítulo 1 de esta guía), pero siguiendo una definición muy aceptada (Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland) (7) y coincidente con la elaborada por el consenso español³ se puede considerar como una exacerbación transitoria de dolor que se produce espontáneamente o en relación con un desencadenante específico predecible o impredecible, a pesar de que el dolor de fondo sea relativamente estable y esté adecuadamente controlado (7).

Se puede considerar que el dolor irruptivo predecible puede ser provocado por estímulos normalmente dolorosos, como un pinchazo, aplicación de calor intenso (**hiperalgesia**) o por estímulos que normalmente no provocan dolor, como maquillarse (**alodinia**). En otras oca-

siones el estímulo es involuntario, ya que lo desencadenan mecanismos regulados por el sistema nervioso autónomo, como el peristaltismo intestinal, el pulso arterial o la temperatura corporal (8).

En la fisiopatología del dolor independiente del estímulo, que se le conoce también como idiopático o espontáneo, con una prevalencia del 20 al 50%, parece intervenir una disminución total del umbral del receptor, lo que condiciona que el dolor esté presente incluso en ausencia de estímulos externos (9).

Como se ha comentado en otros apartados de esta guía, más de la mitad de los pacientes con cáncer son mayores, y esta proporción tiende a aumentar debido a la mayor esperanza de vida. Sin embargo, diversos estudios indican que esta alta prevalencia no se acompaña de una buena gestión del manejo del dolor oncológico en los ancianos. Además, tanto la definición como el tratamiento de los distintos tipos de dolor en los ancianos se complican por la existencia de una alta comorbilidad. Desafortunadamente, la literatura también sugiere que las quejas de dolor en los ancianos reciben menos atención y tratamiento en comparación con otras poblaciones (6).

El dolor irruptivo, pese a que puede aparecer en pacientes no oncológicos (4, 10), está mejor estudiado en el paciente con cáncer. En un 70-80% de los casos el dolor irruptivo es con-

secuencia directa de la neoplasia. En un 10-20% de los casos parece deberse al tratamiento con anticancerígenos. Además, en menos del 10% de los casos el dolor no está relacionado con la enfermedad. En tan solo el 50% de los casos es posible identificar el factor desencadenante del dolor irruptivo (11).

En relación con la fisiopatología del dolor irruptivo canceroso, la mayoría de los autores coincide en que habitualmente el origen es el mismo que el del dolor de base, con componente nociceptivo somático, visceral, neuropático o mixto. La patogénesis subyacente del dolor oncológico es probablemente heterogénea, pudiendo depender de un exceso de nocicepción a través de impulsos aferentes o de alteraciones originadas por el propio tumor o sus tratamientos a nivel del sistema somatosensorial.

Una excelente revisión de Zucco *et al.* (2014) (12) recoge una serie de mecanismos fisiopatológicos que podrían estar en la base del dolor irruptivo. Un primer mecanismo implicado en el inicio del dolor irruptivo podría estar relacionado con un **aumento transitorio en los estímulos aferentes** que llegan al sistema nervioso central. Este incremento de las aferencias sería secundario a la implicación de factores dependientes del tejido lesionado por la neoplasia. El estímulo actúa sobre el tejido lesionado o es inducido por el tejido tumoral sobre los tejidos adyacentes.

Así, la propia masa neoplásica puede causar una estimulación transitoria de estructuras sensibles cercanas a la tumoración, como puede ser la compresión de algún nervio. Al mismo tiempo, un nuevo estímulo, no necesariamente doloroso en condiciones normales, como, por ejemplo, la tos, la deglución o un movimiento, puede superar el umbral del nociceptor y producir un dolor intenso que podría explicar la alodinia si el estímulo es no doloroso, o la hiperalgesia cuando el estímulo es levemente doloroso. Por tanto, la característica clínica de este tipo de dolor es que puede limitarse a los tejidos lesionados o irradiarse a otras zonas, como, por ejemplo, al área de inervación de otras estructuras nerviosas no tumorales. En estos casos, el dolor suele durar generalmente el mismo tiempo que el estímulo (movimientos, cambio de postura, tos, defecación, etc.).

Un segundo mecanismo implicado en la aparición de dolor irruptivo oncológico es el **aumento de la sensibilización periférica** de las terminaciones nerviosas, nociceptores, o la aparición de “sitios ectópicos” inducidos por cambios anatómicos y funcionales provocados por el tumor, lo que reduciría el umbral de las fibras A- δ y C, que constituyen los nociceptores, o el umbral de descarga de los citados sitios ectópicos (13).

Fernando Cerveró *et al.* (1994) describieron un tercer mecanismo de inicio del dolor irruptivo, producido

por un aumento en la sensibilización de neuronas espinales, la denominada **sensibilización central**, tras el aumento espacial y temporal de los estímulos aferentes procedentes de los receptores periféricos, que en condiciones normales estarían desactivados. Esto puede suceder en casos de incremento de los impulsos sensitivos vehiculizados por las fibras C por activación anómala de los llamados nociceptores «silenciosos». Estos nociceptores silenciosos se encuentran en el sistema visceral en grandes cantidades, por ejemplo en el intestino, y no se activan en condiciones fisiológicas (por ejemplo, en ausencia de inflamación crónica) (14). Este mecanismo explica que este dolor irruptivo pueda afectar a zonas mayores que las de la propia lesión tumoral, con características diferentes al dolor de base y con afectación de zonas alejadas de la zona lesionada. Este tercer tipo de mecanismo de aparición del dolor irruptivo ocurriría más frecuentemente a nivel gastrointestinal, urogenital y en el pulmón, ya que son estructuras anatómicas más ricas en receptores silenciosos y fibras A- δ , activadas por los estímulos mecánicos y químicos relacionados con la presencia de tejido neoplásico (15).

Si el dolor está mediado por este tercer mecanismo, debido a las características funcionales de las neuronas espinales que han sido sensibilizadas, su percepción se extiende hacia áreas más amplias que el dolor de base y

TABLA 2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE PODRÍAN ESTAR IMPLICADOS EN EL DOLOR IRRUPTIVO

Aumento transitorio en los estímulos aferentes	Provocado por factores dependientes del tejido neoplásico lesionado.	Afecta a la zona neoplásica y a tejidos adyacentes. Influye en la hiperalgesia y en la alodinia.
Aumento de la sensibilización periférica	Afecta a los nociceptores, fibras A- δ y C. Aparecen nuevos “sitios ectópicos” que generan nocicepción.	El tumor provoca cambios anatómicos y funcionales que sensibilizan a los nociceptores, disminuyendo el umbral de descarga y crea “sitios ectópicos” que descargan como si fueran nociceptores.
Sensibilización central	Se sensibilizan neuronas centrales, especialmente espinales, más activación tumoral de “nociceptores silenciosos”.	Aumenta la nocicepción temporal y topográficamente. Si el dolor se percibe fuera de la zona tumoral, hay que descartar metástasis.

persiste por más tiempo, a diferencia de lo que ocurre cuando se trata de los dos primeros mecanismos «periféricos». Por tanto, cuando el dolor irruptivo está situado en la zona del dolor basal, se debe probablemente a uno de los dos mecanismos periféricos comentados. Si la exacerbación aguda se percibe en un área más extensa que la del dolor de base, probablemente están involucrados sistemas espinales y supraespinales de forma predominante. Por último, la ocurrencia de una llamarada de dolor repentino, incluso con características de dolor irruptivo, en un área diferente de la localización tumoral debe hacernos pensar que pueda ser secundaria a la presencia de una zona metastásica (16).

Por otra parte, la presencia del **dolor irruptivo en pacientes no oncológicos** es una realidad menos conocida y estudiada, pero que fue reco-

gida por primera vez por Zeppetella *et al.* (2001) en el 63% de los pacientes con dolor crónico no oncológico (10). Otros autores confirman la existencia de dolor irruptivo en pacientes no oncológicos, definiéndolo como un aumento transitorio del dolor en un paciente con un cuadro de dolor basal controlado o no (9). Portenoy *et al.* (2006) confirmaron que el 74% de pacientes con dolor no oncológico experimentaron cuadros de dolor irruptivo intenso (17). Sin embargo, la mayoría de estos estudios se limitan a encuestas realizadas en clínicas de dolor y en pacientes con otras patologías comórbidas muy avanzadas. Por ello, este grupo de trabajo realizó un estudio en pacientes ambulatorios tratados con opioides por su dolor oncológico o no oncológico (18). El dolor irruptivo fue más frecuente en pacientes no oncológicos, un 48% frente al 33% en pacientes con

cáncer ($p = 0,042$), siendo más frecuente en los primeros el dolor neuropático, aunque no encontraron diferencias significativas en el número de episodios diarios ni en la duración de los mismos (18).

Sin embargo, algunos autores cuestionan la presencia de dolor irruptivo no oncológico, señalando que el concepto plantea múltiples problemas al estar la mayoría de pacientes bajo tratamiento con opioides de acción prolongada a altas dosis, siendo complementados con fármacos de acción corta en caso de dolor irruptivo. Para estos autores, estos pacientes deberían ser tratados con medicamentos de acción corta exclusivamente si fuera necesario, sin tener un tratamiento de base analgésico. En consecuencia, el tema del dolor intercurrente en dolor crónico no canceroso es altamente cuestionado, influyendo en ello el elevado consumo de opioides que se realiza en algunos países (19).

En este sentido, resulta especialmente interesante el reciente estudio de Pérez-Cajaraville (2016) realizado en 78 pacientes de nueve hospitales españoles, en pacientes ancianos mayores de 70 años, con dolor crónico no oncológico tratados con opioides. Aproximadamente el 70% de estos pacientes presentaba dolor incidental. Los pacientes fueron tratados en su dolor irruptivo con fentanilo sublingual, observándose un descenso significativo en el número de episodios de dolor irruptivo, así

como en el tiempo de respuesta al tratamiento. Además, se observó una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes, disminuyendo la interferencia del dolor en sus actividades diarias (11). Estos datos son prometedores y, tal como señalan los autores, animan a la realización de un estudio controlado para contrastar la eficacia del tratamiento en dolor incidental no oncológico en el anciano. No obstante, hemos de recordar que el empleo de fentanilo de acción rápida es una indicación reservada a pacientes oncológicos con dolor irruptivo, aunque la Sociedad Española del Dolor ha aprobado un consentimiento para su uso compasivo en pacientes no oncológicos (4).

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO

Como sucede en otros muchos campos de la geriatría, son muy pocos los estudios que abordan de forma específica el tratamiento del dolor irruptivo en el anciano. No obstante, existen una serie de conceptos que es necesario comentar.

La piedra angular del manejo del dolor irruptivo es el empleo de medicación de rescate a demanda del dolor. Así, cuando se trata de un dolor espontáneo, el tratamiento debe administrarse al inicio de la crisis dolorosa. En el caso de que se

trate de un dolor incidental o provocado por alguna maniobra, como, por ejemplo, la movilización del paciente, el tratamiento debe realizarse antes de que se produzca el desencadenante (5).

Hay cinco características para el tratamiento ideal del dolor irruptivo:

- El analgésico debe de ser suficientemente potente para conseguir el alivio del dolor.
- El inicio de acción debe ser rápido.
- El efecto del analgésico debe ser de corta duración.
- Debe presentar mínimos efectos secundarios.
- Finalmente, debe tener una fácil administración (12).

PASADO EN EL MANEJO DEL DOLOR IRRUPTIVO

Tradicionalmente, el tratamiento convencional del dolor irruptivo se ha basado en administrar como medicación de “rescate” una dosis extra (entre el 5 y el 20% de la dosis diaria total) de los opiáceos utilizados para tratar el dolor de fondo. En el anciano se solía preferir la vía subcutánea por su facilidad relativa para administrarla en el domicilio del paciente, por ser bien tolerada por los pacientes de edad avanzada y por causar pocas complicaciones. También se ha empleado como medicación de rescate el mismo opioide basal por vía oral. Este en-

foque, que se basa en muchos años de experiencia clínica, no siempre puede ofrecer la velocidad óptima de inicio y la duración necesaria para que coincida con el curso temporal del dolor irruptivo. Además, los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los opiáceos orales no reflejan las características temporales de algunos episodios de dolor irruptivo. Así, si la absorción es lenta “pueden llegar tarde”, por lo que el tiempo de alivio eficaz puede reflejar simplemente la resolución espontánea del dolor irruptivo. En otros pacientes, la duración de la acción opioide puede prolongarse más allá de la duración típica del dolor irruptivo, por lo que es innecesario y puede provocar efectos adversos relacionados con el opiáceo (5, 20).

Clásicamente, el opioide más empleado ha sido la morfina. Sin embargo, la administración oral de morfina, aunque eficaz en el tratamiento del dolor crónico, puede no ser adecuada para el tratamiento de dolor irruptivo, debido a su particular perfil farmacocinético que depende en parte de su naturaleza hidrofílica. El inicio del efecto analgésico de la morfina se demora unos 30 minutos después de la administración y la duración del alivio del dolor es de, al menos, 4 horas. Es decir, llega tarde y se mantiene innecesariamente cuando el dolor irruptivo se ha resuelto. Otros opioides, como la hidromorfona y la oxicodona, tienen casi las mismas propiedades, por lo

que su empleo como medicación de rescate no es la más adecuada. Algunos estudios han analizado el uso sublingual de la morfina, pero debido a sus propiedades hidrofílicas no es un buen candidato para esta vía de administración. El uso de opioides parenterales (morfina, hidromorfona, oxicodona) puede producir una rápida analgesia, pero no siempre es posible utilizar esta vía de administración a nivel ambulatorio. Además, aunque llegan a tiempo para corregir el inicio del dolor irruptivo, estos analgésicos tienen efectos prolongados de entre 3 a 6 horas, por lo que pueden dar lugar a efectos adversos retardados (5, 20). Por tanto, en líneas generales, se debe considerar que el empleo de opioides orales como medicación de rescate no es la práctica más adecuada y debe ser considerada como el pasado en el tratamiento del dolor irruptivo.

PRESENTE EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

En los últimos años, el tratamiento farmacológico del dolor irruptivo oncológico ha cambiado de forma radical. Sin embargo, este cambio viene dado por modificaciones en la tecnología farmacéutica de una molécula tradicional: el fentanilo. Los trabajos de Paul A. Janssen y sus colaboradores sobre derivados de la petidina dieron sus frutos en 1957 con la síntesis de la fenoperidina (21). La adición a esta molécula de

un grupo anilina dio lugar en 1960 a un compuesto de alta potencia narcótica, al que se denominó inicialmente R-4263 y posteriormente fentanilo (22).

El fentanilo es un opioide potente (80-100 veces más potente que la morfina), que actúa como un agonista puro y bastante selectivo del receptor opioide μ y que es altamente lipofílico, por lo que atraviesa muy bien las membranas celulares y alcanza con facilidad el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica. El perfil de seguridad del fentanilo es el típico de los opiáceos. El interés por este opioide clásico se ha incrementado gracias a la tecnología farmacéutica, que ha conseguido preparaciones que facilitan su administración a través de las mucosas bucal y nasal, facilitando su rápida acción. La eficacia de fentanilo por estas vías de administración en el tratamiento del dolor irruptivo ha sido confirmada por varios estudios clínicos aleatorizados. En algunos de estos estudios se han incluido subgrupos de ancianos sin que se hayan detectado modificaciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas relevantes frente a sujetos jóvenes (23), demostrando una eficacia superior al placebo y a la morfina, siendo además la vía intranasal más rápida que la administración transmucosa oral (24). Su empleo ha sido aceptado en diversas guías clínicas internacionales y tam-

bién por la Sociedad Española de Oncología Médica (12, 25).

No obstante, son necesarios más investigación y estudios clínicos comparativos entre las distintas formas galénicas de fentanilo transmucoso para poder tener pruebas (evidencias) sobre el uso preventivo de estos agentes en el dolor incidental y saber si alguno de estos preparados galénicos goza de superioridad sobre los otros (26). En cualquier caso, se puede señalar que el empleo de fentanilo en sus diferentes formas de administración bucal y nasal debe considerarse el presente en el tratamiento del dolor irruptivo. Para detalles sobre las características y modo de empleo de estos preparados de fentanilo ver el capítulo 3

de esta guía, en el que se desarrollan en detalle.

FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

Más complicado resulta definir el futuro en el tratamiento del dolor irruptivo y todavía mucho más si lo consideramos en el anciano. Desde una perspectiva de investigación, el futuro pasa por encontrar una definición universalmente aceptada del dolor irruptivo. La terminología empleada para etiquetar los distintos tipos de esta categoría de dolor, por profusa, aún puede resultar confusa. En este sentido parece aceptado que se excluya de la misma al dolor de fin de dosis, pero otros subtipos merecen clarificación (24).

TABLA 3. RECOMENDACIONES DE GRUPOS DE EXPERTOS PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR IRRUPTIVO EN LA ACTUALIDAD

Diversos grupos de expertos recomiendan seguir un algoritmo claro para diagnosticar el dolor irruptivo, teniendo en cuenta los diversos factores que pueden influir en el mismo.
Una evaluación clínica cuidadosa permite obtener la información correcta para individualizar el tratamiento de acuerdo con el inicio y la predictibilidad del dolor irruptivo.
Los opiáceos orales podrían ser útiles en algunas circunstancias específicas, como en dolor irruptivo de evolución lenta o la administración 30 minutos antes de un dolor irruptivo previsible desencadenado por eventos conocidos.
El fentanilo en sus formas de acción rápida, independientemente del coste, es actualmente el pilar básico del tratamiento farmacológico del dolor irruptivo oncológico.
La dosis de fentanilo de acción rápida debe tener en cuenta el nivel de tolerancia opioide de los pacientes, sin que sea necesaria la titulación con dosis bajas de fentanilo. Este proceso sería lento y no apreciado por los pacientes.
Dada la escasez de estudios comparativos entre las distintas formas galénicas de administración de fentanilo, la elección debe basarse en consideraciones individuales, de acuerdo con el inicio del dolor del dolor irruptivo, con el estado de la mucosa por la que se va a administrar, así como con la experiencia, habilidad y preferencias de los pacientes.

Por otra parte, para el futuro parece necesario actualizar constantemente las pautas basadas en la “evidencia” (mejor sería en las pruebas) para poder seguir el ritmo de las opciones de tratamiento disponibles que, al menos en sus formulaciones galénicas, han evolucionado con gran rapidez. Asimismo, en el futuro se deben evitar los malentendidos que se producen en el tratamiento del dolor irruptivo motivados por carencias educativas, culturales, organizativas y terapéuticas. Es necesaria una mejor información y formación sobre este tipo de dolor, así como la creación de estructuras organizativas, como equipos multidisciplinarios, centros de excelencia, etc., dedicadas a comprender, explicar y tratar mejor el dolor irruptivo. Además, en el futuro será necesario y fundamental romper las barreras culturales y sociales respecto al uso de opioides, y en especial los empleados en dolor irruptivo, para asegurar que los pacientes reciben el tratamiento óptimo para este debilitante tipo de dolor (24).

Además, en el futuro se deben considerar algunos aspectos para optimizar la realización de nuevos estudios clínicos. Los estudios iniciales en dolor irruptivo, con opioides a título comparativo, sugieren que la administración de opioides debe titularse para individualizar la dosis. Sin embargo, la mayor sensibilidad del anciano a los opiáceos, según los datos obtenidos en dolor crónico,

podría producir más efectos adversos durante la titulación, lo que excluiría a un porcentaje de ancianos de las fases controladas del estudio. Este hecho dificultaría aún más la realización de estudios clínicos en los que se pudieran reclutar ancianos. En la práctica clínica, los opioides de rápida absorción, como fentanilo transmucoso o intranasal, son prescritos sin titulación y sin tener en cuenta las dosis de opioides del tratamiento de fondo. De hecho, en los pacientes tolerantes a los opioides no existe evidencia para realizar la titulación de fentanilo transmucoso, por lo que, de decantarse por la titulación, debería realizarse rápidamente con el fin de garantizar la seguridad del paciente y optimizar la eficacia del tratamiento (12).

Es de destacar que el tratamiento crónico con opiáceos en pacientes estabilizados produce un cierto nivel de tolerancia, lo que podría explicar que el opioide de rescate fuera eficaz sin provocar más efectos adversos. Por consiguiente, a pesar de que el inicio del tratamiento con opioides en el anciano con dolor crónico debe ser con dosis más bajas y de escalado más lento, en el tratamiento del dolor irruptivo no se encontraron diferencias en las dosis a administrar en el anciano en relación con los pacientes más jóvenes. Además, tampoco aparecieron más efectos adversos en el anciano que en el joven tratados con idénticas dosis de opioides transmucosos para

el tratamiento del dolor irruptivo. Por lo tanto, es probable que la tolerancia pueda funcionar como un factor protector, incluso en la población anciana, permitiendo, en el tratamiento del dolor irruptivo, el empleo de dosis estándar de opioides de rápida absorción transmucosa oral o intranasal, sin que ello se acompañe de incrementos en los efectos adversos (6, 27).

Por otra parte, siendo realistas también puede considerarse un objetivo de futuro un manejo más racional del dolor irruptivo. En efecto, puesto que el dolor irruptivo afecta al paciente durante todo el curso de la enfermedad, todos los especialistas relacionados con el tratamiento del cáncer deben familiarizarse con su detección y manejo. En este sentido, no solo es necesaria la participación del oncólogo, ya que también otras especialidades pueden ser de máxima ayuda, como Atención Primaria, psiquiatría, enfermería, unidades de dolor, etc. En efecto, el tratamiento del dolor irruptivo debe ser multimodal, con una estrategia integrada que incluya el tratamiento específico del cáncer, junto con el uso apropiado de analgésicos para el tratamiento del dolor basal e irruptivo, complementados con técnicas y procedimientos intervencionistas para el tratamiento del dolor (12).

En este sentido, debemos plantearnos como un reto de futuro inmediato hacer partícipes del conocimiento adquirido sobre el

tratamiento del dolor irruptivo a todos los implicados en su tratamiento. Conscientes de su necesidad y respondiendo a este reto, la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología se ha planteado la elaboración de esta guía. Además, debemos mejorar nuestros conocimientos con más y mejores estudios que nos permitan responder a una serie de cuestiones para las que todavía no tenemos respuesta (12).

Así, debemos plantearnos y responder a cuestiones como: ¿existen diferencias clínicamente significativas entre las diferentes formulaciones de fentanilo? De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica, hemos detectado solo tres estudios comparativos con fentanilo transmucoso oral: uno frente a una formulación de fentanilo transmucoso oral efervescente (28), otro frente a fentanilo transmucoso oral en forma de película (29) y un tercero frente a fentanilo en forma de aerosol nasal (30). Estos tres estudios, que fueron realizados en voluntarios sanos, tenían como finalidad evaluar la posible bioequivalencia y otros parámetros farmacocinéticos. Por lo tanto, necesitamos conocer las diferencias clínicas entre los distintos fentanilos transmucosos, lo cual no parece tarea fácil por la dificultad de blindar los estudios con presentaciones galénicas tan diferenciadas (nasal, sublingual, bucal, etc.).

Otra cuestión que necesita respuestas es si las nuevas formulaciones

de fentanilo pueden ser tan eficaces como la administración intravenosa de opioides. En este sentido, en nuestra búsqueda bibliográfica solo hemos encontrado un estudio comparativo de fentanilo transmucoso oral frente a morfina intravenosa en 25 pacientes oncológicos con dolor irruptivo, con una edad media de 59 años, en el que los resultados fueron comparables. Sin embargo, el diseño del estudio no fue a ciegas y tampoco existía un grupo placebo (31). Por tanto, la cuestión planteada carece de respuesta.

Estas y otras cuestiones necesitan respuestas. Consciente de ello, un grupo de expertos españoles (32) en el tratamiento del dolor oncológico ha realizado una encuesta (Delphi) sobre peculiaridades de la definición, diagnóstico, manejo y seguimiento del dolor irruptivo a 126 profesionales relacionados que, por realizarse además en nuestro medio, tiene un gran interés. Según este estudio, los especialistas españoles encuestados para conocer su nivel de acuerdo con los enfoques actuales para el diagnóstico y manejo del dolor irruptivo no tenían un acuerdo claro sobre si para el diagnóstico de dolor irruptivo era necesario que el paciente mantuviera un tratamiento de fondo con opiáceos potentes (32). Es interesante destacar, como se ha comentado a lo largo de esta guía, que el criterio del tratamiento de fondo con opioides para diagnosticar el dolor irruptivo

es aceptado por la mayoría de guías clínicas internacionales y nacionales. Por tanto, esta es una discrepancia importante. Sin embargo, existió un acuerdo con otras cuestiones que permitió extraer una serie de conclusiones.

Así, el dolor irruptivo debe ser evaluado sistemáticamente en todos los pacientes oncológicos que reportan dolor. Además, los opiáceos potentes, especialmente las presentaciones de fentanilo transmucoso, son recomendables para el tratamiento farmacológico del dolor irruptivo, aunque estos opioides solo deben ser prescritos en pacientes tolerantes a los mismos. En caso de que los pacientes experimenten durante 2 días seguidos más de tres episodios de dolor irruptivo, se impone realizar una optimización de la analgesia basal (32).

Desde el punto de vista educativo, se recoge en la encuesta una mayor necesidad de conocer y comprender mejor el dolor irruptivo. Así, algunos profesionales sanitarios, especialmente de enfermería, pero también médicos que trabajan con pacientes oncológicos, requieren un mayor entrenamiento para el reconocimiento y tratamiento del dolor irruptivo oncológico. En general, el acuerdo entre los especialistas españoles se puede considerar bueno, pero, como señalan los autores, es necesario seguir trabajando para definir mejor las características óptimas para el diagnóstico y el tratamiento del dolor irruptivo (32).

¿EXISTEN MEDICAMENTOS NO OPIOIDES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO?

En primer lugar, debemos abordar la importancia del efecto placebo inherente no solo a la administración de un medicamento, sino a cualquier acto médico. Es evidente que el efecto placebo positivo debemos aprovecharlo y por todos los medios debemos evitar el efecto placebo negativo o “nocebo”. Puesto que el efecto placebo es una realidad en muchos campos de la medicina y por supuesto en analgesia, se puede caer en la tentación de emplearlo en el dolor irruptivo en el anciano. Sin embargo, cuando con el efecto placebo estamos sustituyendo cualquier acto terapéutico, a nuestro entender, incurrimos en una más que posible mala praxis médica. Para muchos profesionales el uso del placebo como práctica sustitutoria de medidas terapéuticas adecuadas carece de ética en la práctica clínica, y más concretamente en el tratamiento del dolor. El empleo del placebo debe limitarse a ser testigo en algunos estudios clínicos para mejor valorar la eficacia y tolerabilidad del fármaco con el que se compara. En estos casos, el paciente da su consentimiento informado y sobre todo comprendiendo totalmente en qué consiste el procedimiento, hecho que no siempre se produce, en especial en ancianos. Siempre que sea

posible, el placebo debe dejar paso a la comparativa con analgésicos ya contrastados. En los estudios clínicos, la presencia del efecto placebo es común, pero no es indicativo de una respuesta terapéutica o de un falso diagnóstico. En dolor, el efecto placebo suele ser corto en el tiempo y, si se mantiene, se somete al paciente a un sufrimiento innecesario. Además, la administración de placebo puede conducir a una pérdida de confianza del paciente (33).

Por otra parte, a menudo se utilizan otros fármacos como primer recurso para el tratamiento de dolor irruptivo en la práctica clínica habitual, como son el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin entrar en consideraciones sobre la eficacia analgésica de estos medicamentos, sus propiedades farmacocinéticas para tratamiento del dolor irruptivo no parecen las adecuadas. Así, el inicio de acción analgésica del paracetamol oral y los AINE se encuentra entre los 15 y 30 minutos, alcanzando su eficacia máxima a los 30-90 minutos. Salvo contadas excepciones, como el uso de AINE en dolor irruptivo de metástasis cancerosas, el empleo de estos agentes es inadecuado para el dolor irruptivo (7, 24).

Además, en la literatura existen casos, muchos de ellos anecdóticos, que describen la eficacia de algunas sustancias en el tratamiento del dolor irruptivo. En este sentido, se ha descrito en un estudio aleato-

rizado que la ketamina intranasal produjo un alivio del dolor irruptivo, que fue estadísticamente significativo a los 10 minutos y solo un paciente no reportó ningún alivio después del tratamiento (34). Mercadante *et al.* (2005) trataron el dolor intercurrente con ketamina sublingual en tres pacientes oncológicos que recibían además analgésicos espinales, consiguiendo un control efectivo del dolor dentro de los 10 minutos (35). Desde entonces, no hemos encontrado en la literatura más estudios al respecto hasta el año 2012, en el que Hardy *et al.* realizaron un estudio comparativo frente a placebo, conjuntamente con opiáceos y terapia adyuvante estándar, en el tratamiento del dolor crónico canceroso no controlado. La ketamina no produjo un beneficio clínico sobre el placebo y fue peor tolerada (36). A la luz de este trabajo y la falta de comunicaciones tras los trabajos con ketamina en la anterior década, nos inclinamos a pensar que no parece ser un fármaco de utilidad para el dolor irruptivo en general y menos en el anciano.

Por otra parte, en una serie de casos cruzados y a doble ciego en la que siete pacientes terminales con dolor irruptivo heterogéneo recibieron óxido nítrico con oxígeno o una mezcla de aire con oxígeno como placebo durante 2 días, se obtuvieron resultados positivos, pero no significativos, en cinco de ellos (37).

Puesto que no existen más estudios publicados al respecto, pensamos con Enting *et al.* (2002) que el óxido nítrico no es beneficioso para el tratamiento del dolor irruptivo en el paciente canceroso (38).

Ideas más novedosas intentan explorar otras dianas farmacológicas. El factor de crecimiento nervioso (NGF) es imprescindible para el desarrollo embrionario normal y juega un papel crítico en la amplificación de las señales del dolor en adultos. Se ha pensado que controlar la señalización del NGF, por ejemplo, con el anticuerpo monoclonal tanezumab, podría ser un importante mecanismo de alivio del dolor presente en procesos como la artrosis, el cáncer y el dolor lumbar crónico. En un reciente estudio clínico en pacientes con metástasis óseas, tanezumab arrojó datos prometedores en los pacientes que estaban tomando diariamente opioides para paliar el dolor (39). Inicialmente, el desarrollo del programa clínico con tanezumab se vio controlado por la posible aparición de osteonecrosis (40). Sin embargo, estudios más recientes indican que el anticuerpo monoclonal no aumenta la osteonecrosis, pero, sin embargo, incrementa la progresión rápida de la artrosis (41). Lógicamente, con estos datos poco podemos saber sobre cuál será el papel de tanezumab en el dolor oncológico y mucho menos en el dolor irruptivo en el anciano.

PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO EN EL ANCIANO

Debemos preguntarnos si existe un futuro farmacológico en el campo de la analgesia en general, del dolor oncológico en particular y en especial en el dolor irruptivo. Por si fuera poco, debemos además preguntarnos si esos fármacos del futuro pueden ser utilizados en el anciano. Nuestra respuesta en este sentido es “sí”, pero debemos matizarla con un “pero no sabemos cuándo será”.

En efecto, en los últimos 50 años hemos intentado paliar el dolor con cuatro grupos terapéuticos fundamentales: los opioides, cuyo prototipo es la morfina, los AINE, que tienen como representante primario al ácido acetilsalicílico, y los denominados coadyuvantes, tanto los antiepilépticos como los antidepresivos. Como único mecanismo innovador surgieron los triptanes, que se usan de forma específica en el tratamiento de las migrañas (42).

Sin embargo, mientras que una proporción significativa de pacientes responden adecuadamente a esos analgésicos, algunos pacientes se resisten y otros responden, pero sufren efectos adversos importantes. Por tanto, conseguir analgésicos que sean efectivos, tolerables y seguros es una necesidad emergente. Sin embargo, a pesar de la enorme inversión realizada, fundamentalmente por la in-

dustria farmacéutica, algunas dianas farmacológicas prometedoras en el campo del dolor han fallado o se ha fracasado en la traslación de los datos experimentales a la clínica. Estos contratiempos han hecho que algunos importantes laboratorios farmacéuticos hayan abandonado el campo de investigación en analgesia. De hecho, la falta de fármacos “estrella”, al igual que sucede en otros campos de la terapéutica, también es evidente en el campo del dolor (42).

A pesar de la existencia de muchas dianas potenciales en el campo del dolor, dada la riqueza fisiopatológica de este síntoma/enfermedad, llevar con éxito hasta la clínica los hallazgos experimentales con analgésicos es un largo camino, obstaculizado por los complejos modelos experimentales, incluso clínicos, empleados en la evaluación de nuevos analgésicos.

Se escapa de los objetivos de este trabajo exponer en detalle las múltiples dianas farmacológicas que se han explorado para conseguir nuevos analgésicos. No obstante, es importante comentar, aunque solo sea brevemente, algunas de las estudiadas con la finalidad de conseguir nuevos fármacos analgésicos. Para ello, seguiremos a Igor Kissin, de la Facultad de Medicina de Harvard, que ha publicado una excelente revisión bibliométrica sobre dianas farmacológicas relacionadas con el dolor (43).

A modo de ejemplo, podemos citar las investigaciones farmacológicas sobre una diana fisiopatológica de máximo interés, como es el subtipo del receptor vaniloide TRPV1, sobre el que actúa la capsaicina. Pese a la intensa búsqueda durante dos décadas de antagonistas de este receptor, los resultados positivos obtenidos como analgésico no han permitido llevar ninguna molécula a la clínica debido a que estos antagonistas afectan a subpoblaciones de receptores TRPV1 centrales, causando hipertermia y quemaduras en los voluntarios sanos de las primeras fases de ensayos clínicos. Estos agentes han sido retirados de la investigación en humanos (42). Sin embargo, se han desarrollado una serie de análogos, sin capacidad de provocar hipertermia, una de las cuales es la resiniferatoxina, extraída de una cactácea, un potente análogo de la capsaicina que ha mostrado su eficacia en varios modelos experimentales animales de dolor, al destruir terminaciones nerviosas nociceptivas. En estos momentos está siendo evaluada en fase I, tras administración directa intrarraquídea, como un «bisturí molecular», para lograr analgesia permanente en pacientes con dolor crónico intratable (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT00804154) o en pacientes con dolor por cáncer óseo (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT02522611). Todavía no se conoce la utilidad terapéutica de esta

clase de compuestos, ya que ninguno de estos dos estudios aporta, a la fecha de mayo de 2016, resultados.

Algo parecido podemos señalar en relación con los antagonistas del receptor de la neurokinina-1 (NK-1), sobre el que actúa la sustancia P. Estos agentes, pese a participar de forma importante en la transmisión nociceptiva y mostrar buenos resultados experimentales preclínicos como analgésicos, no han podido demostrar dicha actividad en humanos (44). Es de destacar que un antagonista de estos receptores NK-1, el aprepitan, se emplea habitualmente en clínica como antiemético, pero no como analgésico (45).

En los últimos 30 años, ha habido un impresionante interés en los receptores purinérgicos “P” sobre los que actúa el ATP como neurotransmisor nociceptivo, teniendo un papel importante sobre todo en el dolor neuropático. Sin embargo, los estudios realizados con dos antagonistas (AZD9056 y CE-224,53) de los receptores P2X7 en pacientes con artritis reumatoide no dieron resultados positivos como analgésicos (46). En la actualidad, el interés de los antagonistas de receptores P se centra principalmente en su actividad como agentes antiplaquetarios (43).

Por otra parte, distintas citoquinas son mensajeros químicos intercelulares que participan en la sensibilización de nociceptores periféricos en respuesta a la lesión y la inflamación.

Son múltiples los trabajos de estos mediadores en campos relacionados con el dolor. Sin embargo, el entusiasmo de la industria farmacéutica se dirige hacia medicamentos relacionados con las citoquinas para el tratamiento de varios tipos de cánceres y artritis reumatoide, pero con objetivos no centrados en el alivio del dolor (43).

Otras dianas farmacológicas exploradas con éxito a nivel preclínico han sido también decepcionantes cuando han alcanzado la clínica. Los

inhibidores irreversibles de la hidrolasa de ácidos grasos, que modulan eficazmente el sistema de endocannabinoides, son eficaces analgésicos a nivel experimental, pero han fracasado en pacientes con artrosis de rodilla (47). Asimismo, un agonista de receptores **cannabinoides** CB-2, GW842166, no superó al placebo y fue inferior a 800 mg de ibuprofeno en el dolor producido por la extracción del tercer molar (48).

Otro importante inconveniente para la traslación de resultados experi-

TABLA 4. DIANAS FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ESTUDIADAS EN CLÍNICA EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS CON DISTINTO ÉXITO

Mecanismo	Fármacos	Resultados
IRSN (inhibidores de la recaptación serotonina y noradrenalina)	Duloxetina.	Antidepresivo y analgésico coadyuvante.
Antagonistas de la subunidad alfa-2-delta de canales de calcio	Gabapentina, pregabalina.	Antiepilépticos y analgésico coadyuvante.
Agonistas opioides transmucosos	Fentanilo.	Éxito en dolor irruptivo.
Agonistas TRPV1	Capsaicina.	Parche tópico de analgesia.
Anti-NGF (anticuerpo monoclonal)	Tanezumab.	Posible osteonecrosis.
Inhibidor R-NMDA	Ketamina.	Anestésico, datos contradictorios en dolor irruptivo.
Antagonistas TRPV1	AZD1386.	Fracaso por hipertermia severa.
Antagonistas neurokinina-1	Aprepitan.	Fracaso analgésico, uso como antiemético.
Citoquinas	Antagonistas CCR-2.	Fracaso analgésico (anticancerígenos ¿?).
Agonistas R-nicotínicos	ABT594; ABT894.	Fracaso analgésico.
Inhibidores locus glicina R-NMDA	GV196771	Fracaso analgésico.

mentales de analgésicos a la clínica viene dado por las diferencias entre animal de experimentación y humanos en lo relativo a propiedades farmacocinéticas, tolerabilidad y seguridad de los analgésicos en estudio. Así, un fármaco con potentes efectos analgésicos en el animal de experimentación puede no ser viable en clínica por sus efectos adversos. Un ejemplo ilustrativo es el de los agonistas del receptor opioide **kappa**. Estos fármacos poseen un potente efecto analgésico en diferentes modelos experimentales de dolor. Sin embargo, no han podido llegar a la clínica humana por su capacidad de provocar disforia y en algunos casos alucinaciones y auténticos brotes psicóticos. Obviamente, el animal de experimentación, que nos da una buena información de sus propiedades analgésicas, no es capaz de manifestarnos sus alucinaciones ni su disforia (49, 50).

El déficit de nuevos analgésicos que puedan ser utilizados en la clínica es tan importante que se postula y se recurre a un fenómeno muy conocido en la farmacología, como es el “**reposicionamiento**” de fármacos. El reposicionamiento de un medicamento es un hecho por el que un fármaco con una determinada “indicación oficial” puede ser empleado en otras indicaciones. En el campo del dolor el reposicionamiento es conocido y se ha empleado en muchas ocasiones con éxito. Un buen ejemplo de reposicionamiento es

el empleo de antidepresivos o antiepilépticos como analgésicos. De hecho, algunos de estos fármacos son más empleados como analgésicos, por ejemplo, gabapentina o pregabalina, que como antiepilépticos. El reposicionamiento es un enfoque alternativo muy ventajoso y rentable, ya que omite la mayoría de los procedimientos del desarrollo de un nuevo medicamento, con el consiguiente ahorro en tiempo y en costes (42).

Si bien no es el objetivo de este capítulo, hemos de señalar que se busca el reposicionamiento farmacológico de fármacos en principio impensables para su uso como analgésicos (42). Así, se ha descubierto por serendipia (casualidad) que algunos antibióticos **beta-lactámicos** presentan efectos antinociceptivos por tener la capacidad de inhibir la metabolización de opioides, tanto exógenos como endógenos (51), a la vez que aumentan la expresión del transportador de glutamato (52), por lo que pueden ser de utilidad en dolor neuropático, habiendo demostrado la ceftriaxona analgesia preoperatoria en humanos (53).

Otro antibiótico que ha demostrado poseer efectos analgésicos es la minociclina. Este fármaco parece actuar por disminuir la neuroinflamación al inhibir la liberación de las citoquinas proinflamatorias, TNF, IL-1b e IL-6, por la microglía, ser antioxidante y reducir la activación de vía MAPK p38 espinal implicada

en la transmisión nociceptiva. Se postula su utilidad en neuropatías con componente neuroinflamatorio (54). Puesto que el empleo de antibióticos conlleva la posible aparición de resistencias bacterianas, se buscan derivados de los mismos sin actividad antiinfecciosa, pero que conserven o mejoren sus propiedades analgésicas (55).

Además, se ha propuesto el posible reposicionamiento como analgésico del sildenafil y el taladafilo, que muestran efectos antihiperálgicos en varios modelos experimentales a través de un mecanismo no dilucidado, pero que implica la inhibición de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), el aumento de la corriente de los canales de potasio y la disminución de la angiopoyetina-1 (56). Sildenafil ha mostrado eficacia en el tratamiento del dolor en la dismenorrea primaria (57).

Asimismo, se postula el reposicionamiento de algunos antidiabéticos como analgésicos, como la metformina, por activar la proteína quinasa A (PKA) y disminuir la excitabilidad neuronal al reducir la actividad de los canales de sodio (58), o la pioglitazona, que mejoró la hipersensibilidad en un modelo de dolor neuropático al reducir la activación de los astrocitos en la médula espinal al aumentar la expresión de los receptores PPAR γ (59); también la linagliptina, con un mecanismo antihiperálgico confuso, pensándose que la inhibición de la dipeptidil

péptidasa IV (DPP-IV) reduciría la proliferación y activación de las células T y la reducción de pérdida de fibras nerviosas periféricas (60). Puesto que estos antidiabéticos son ampliamente utilizados y seguros en administración a largo plazo, podrían ser una alternativa en el tratamiento del dolor crónico (42).

Independientemente de las ventajas que el reposicionamiento de fármacos pueda suponer en el campo de la analgesia, esta práctica por sí sola no puede resolver la carencia en el desarrollo de nuevos analgésicos. Para la mayoría de los fármacos específicos comentados, como minociclina, ceftriaxona y los inhibidores de la PDE-5, la información que poseemos como analgésicos es fundamentalmente preclínica y, por tanto, necesita la confirmación en clínica con estudios cuidadosamente controlados para reducir el riesgo de sesgo en la evaluación de sus efectos analgésicos (42).

En otro orden de cosas, la industria farmacéutica debe seguir implicada en el desarrollo de nuevos analgésicos. Sin embargo, cuando hemos revisado el catálogo de fármacos en investigación por PhMRA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) para el dolor, nos hemos encontrado con la poco grata noticia de que entre los posibles analgésicos, en distintas fases de estudio clínico, no se encuentra ninguno que vaya dirigido en concreto para el tratamiento del

dolor irruptivo. Los fármacos en desarrollo son principalmente para el dolor crónico (30 medicamentos), para el tratamiento del dolor neuropático (17 medicamentos en estudio), seis medicamentos para la neuralgia posherpética, 14 medicamentos para el tratamiento del dolor artrósico y tres medicamentos para el tratamiento del dolor lumbar crónico. Hay que destacar que algunos de estos medicamentos son ya conocidos y se están desarrollando en nuevas indicaciones o en formulaciones galénicas diferentes. Por ejemplo, el clásico opioide oxycodona se está estudiando en asociación a naltrexona para evitar el uso indebido por los adictos (dos medicamentos diferentes) o en forma de preparado de liberación prolongada con la misma finalidad. La novedad, por tanto, es mínima. Con estos datos no es de extrañar que se planteen, tal y como se ha comentado, el reposicionamiento de antiguos fármacos.

A la luz de los analgésicos que se encuentran en investigación clínica, nos encontramos con una enorme carencia de posibles analgésicos en desarrollo para el dolor irruptivo. Si somos optimistas, podemos pensar que si no hay fármacos en desarrollo para esta entidad podría deberse a que los fármacos con los que en la actualidad contamos son suficientes y resuelven el problema. Sin embargo, si somos realistas sabemos que en el dolor irruptivo el trata-

miento puede y debe mejorar, y para ello necesitamos que se desarrollen nuevos medicamentos, que exploren nuevos mecanismos y que procuren una mejor relación beneficio-riesgo.

Mientras tanto, optimizar la terapéutica del dolor irruptivo en el anciano pasa por mejorar la educación técnica y científica de los profesionales sanitarios, conseguir que los pacientes tengan un mejor cumplimiento de la medicación de base prescrita y realicen el tratamiento de rescate a su debido tiempo. Puesto que todos los opiáceos presentan riesgos de adicción y desvío de consumo, debemos contemplar en todo momento una adecuada evaluación de la prescripción y aplicar medidas de control que garanticen el uso óptimo de los mismos. Sin embargo, los problemas con la adicción no deben impedir que los pacientes reciban el tratamiento adecuado para garantizar la mejor calidad de vida posible independientemente de las perspectivas temporales de supervivencia (20). En definitiva, el peor efecto adverso de los opioides es la opiofobia y no debemos caer en ella (61).

Por último, ya que las legislaciones sobre opioides dependen en gran parte de decisiones políticas, que a veces no contemplan el beneficio de los pacientes, se requiere contar con los profesionales sanitarios cualificados para asesorar dicha legislación y proporcionar el tratamiento más adecuado para cada anciano con dolor (5). La Sociedad Española de

Geriatría y Gerontología, con esta iniciativa, intenta mejorar el cuidado de los pacientes con dolor y en particular con dolor irruptivo. Si con este artículo hemos aportado un grano de arena a este deseo, nos damos por satisfechos.

BIBLIOGRAFÍA

- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and management. *Oncology* (Williston Park). 1989;3(8 Suppl.):25-9.
- Ashburn MA, Fine PG, Stanley TH. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: a case report. *Anesthesiology*. 1989;71(4):615-7.
- Escobar Y, Biete A, Camba M, Gálvez R, Mañas A, Rodríguez-Sánchez CA, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20(2):61-8.
- Velázquez I. Dolor irruptor, ¿solo oncológico? *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;23(1):3-5.
- Pautex S, Vogt-Ferrier N, Zulian GB. Breakthrough Pain in Elderly Patients with Cancer: Treatment Options. *Drugs Aging*. 2014;31:405-11.
- Mercadante S, Giarratano A. Assessing age and gender in studies of breakthrough pain medications. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(7):1353-6.
- Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. 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. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331-8.
- Svensden KB, Andersen S, Arnason S, Arnér S, Breivik H, Heiskanen T, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain*. 2005;9(2):195-206.
- Zeppetella G. Breakthrough pain in cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23(6):393-8.
- Pérez-Cajaraville J. Calidad de vida y satisfacción del paciente anciano no oncológico con dolor irruptivo tratado con fentanilo sublingual. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;23(1):23-31.
- Margarit C, Juliá J, López R, Antón A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain – still a challenge. *Journal of Pain Research*. 2012;5:559-66.
- Zucco F, Bonezzi C, Fornasari D. Breakthrough cancer pain (BTcP): a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy, and good clinical practice in adult patients in Italy. *Adv Ther*. 2014;31(7):657-82.
- Wordliczek J, Zajaczkowska R. Mechanisms in cancer pain. In: Hanna M, Zylicz Z, editors. *Cancer pain*. London: Springer; 2013.
- Cerveró F, Meyer RA, Campbell JN. A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input from nociceptors. *Pain*. 1994;58(1):21-8.
- Caraceni A, Bertetto O, Labianca R, Mercadante S, Varrassi G, Zaninetta G, et al. Breakthrough/Episodic Pain Italian Study Group. Episodic (breakthrough) pain prevalence in a population of cancer pain patients. Comparison of clinical diagnoses with the QUDEI-Italian questionnaire for intense episodic pain. *J Pain Symptom Manag*. 2012;43:833-41.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl.):S2-15.

17. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, Simon S, Taylor D, Brennan M, Shoemaker S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain*. 2006;7(8):583-91.
18. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 1: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag*. 2010;6(2):97-108.
19. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician*. 2011;14(2):E103-17
20. Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R, Henderson JD, Shir Y, Zimmermann C, Lapointe B. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Curr Oncol*. 2016;23(2):96-108.
21. Álamo C, López-Muñoz. Historia de los fármacos analgésicos. Agentes opioides. *Rev Soc Esp Dolor*. 2006;1:13-33.
22. Janssen PA, Niemegeers CJ, Dony JG. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rat. *Arzneimittelforsch*. 1963;13:502-7.
23. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 2004;101(3):738-43.
24. Working Group Nientemale DEI, Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, Peruselli C, Adamo S, Alongi G, et al. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs*. 2016;76(3):315-30.
25. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(7):499-504.
26. Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortés-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G. Guidelines for the Management of Breakthrough Pain in Patients With Cancer. *JNCCN*. 2013;11(Suppl. 1):S29-36.
27. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80:460-5.
28. Darwish M, Tempero K, Kirby M, Thompson J. Relative bioavailability of the fentanyl effervescent buccal tablet (FEBT) 1,080 pg versus oral transmucosal fentanyl citrate 1,600 pg and dose proportionality of FEBT 270 to 1,300 microg: a single-dose, randomized, open-label, three-period study in healthy adult volunteers. *Clin Ther*. 2006;28(5):715-24.
29. Vasisht N, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Formulation selection and pharmacokinetic comparison of fentanyl buccal soluble film with oral transmucosal fentanyl citrate: a randomized, open-label, single-dose, crossover study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(10):647-54.
30. Nave R, Schmitt H, Popper L. Faster absorption and higher systemic bioavailability of intranasal fentanyl spray compared to oral transmucosal fentanyl citrate in healthy subjects. *Drug Deliv*. 2013;20(5):216-23.
31. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccia A, Mangione S, Intravaia G. Transmucosal fentanyl vs. intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer*. 2007;96(12):1828-33.
32. Porta-Sales J, Pérez C, Escobar Y, Martínez V. Diagnosis and management of breakthrough cancer pain: Have all the questions been resolved? A Delphi-

- based consensus assessment (DOIRON). *Clin Transl Oncol*. 2015. DOI: 10.1007/s12094-015-1468-7.
33. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med*. 2009;10(6):1062-83.
 34. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain*. 2004;108(1-2):17-27.
 35. Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, Villari P, Mangione S. Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(5):485-91.
 36. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3611-7.
 37. Parlow JL, Milne B, Tod DA, Stewart GI, Griffiths JM, Dudgeon DJ. Self-administered nitrous oxide for the management of incident pain in terminally ill patients: a blinded case series. *Palliat Med*. 2005;19(1):3-8.
 38. Enting RH, Oldenmenger WH, Van der Rijt CC, Koper P, Lieveerse J, Sillevius SP. Nitrous oxide is not beneficial for breakthrough cancer pain. *Palliat Med*. 2002;16(3):257-9.
 39. Sopata M, Katz N, Carey W, Smith MD, Keller D, Verburg KM, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of pain from bone metastases. *Pain*. 2015;156(9):1703-13.
 40. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain*. 2011;152(10):2248-58.
 41. Hochberg MC, Tive LA, Abramson SB, Vignon E, Verburg KM, West CR, et al. When Is Osteonecrosis Not Osteonecrosis?: Adjudication of Reported Serious Adverse Joint Events in the Tanezumab Clinical Development Program. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):382-91.
 42. Borsook D. A Future Without Chronic Pain: Neuroscience and Clinical Research. *Cerebrum*. 2012. <http://dana.org/news/cerebrum/detail.aspx?id=39160>
 43. Kissin I. Scientometrics of drug discovery efforts: pain-related molecular targets. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:3393-404.
 44. Hill R. NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:244-6.
 45. García-Recio S, Gascón P. Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor. *Biomed Res Int*. 2015;2015:495704.
 46. Hayes AG, Arendt-Nielsen L, Tate S. Multiple mechanisms have been tested in pain how can we improve the chances of success? *Curr Opin Pharmacol*. 2014;14:11-7.
 47. Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T. An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain*. 2012;153(9):1837-46.
 48. Ostenfeld T, Price J, Albanese M, Bullman J, Guillard F, Meyer I, et al. A randomized, controlled study to investi-

- gate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. *Clin J Pain*. 2011;27(8):668-76.
49. Álamo C. Guía farmacológica de analgésicos (Guías clínicas de la Sociedad Española del Dolor). Madrid: Aran Ediciones, SL; 2005. ISBN: 84-95913-67-4.
50. Álamo C, López-Muñoz F. Agonistas y antagonistas de los receptores opioides. Capítulo 59. En: *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. 2ª edición. Ed.: Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. 2009;59:742-4. ISBN: 978-84-9835-109-5.
51. Williams PS, Sewell RD, Smith HJ, González JP. Novel inhibitors of enkephalin-degrading enzymes. I: Inhibitors of enkephalinase by penicillins. *J Enzyme Inhib*. 1989;3(2):91-101.
52. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haeggeli C, Huang YH, Bergles DE, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*. 2005 Jan 6;433(7021):73-7.
53. Macaluso A, Bernabucci M, Trabucco A, Ciolli L, Troisi F, Baldini R, et al. Analgesic effect of a single preoperative dose of the antibiotic ceftriaxone in humans. *J Pain*. 2013;14(6):604-12.
54. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol*. 2013;169(2):337-52.
55. Bastos LF, Angusti A, Vilaça MC, Merlo LA, Nascimento EB Jr, Rocha LT, Godin AM, Solano AG, Jarussophon S, Nunan EA, Konishi Y, Coelho MM. A novel non-antibacterial, non-chelating hydroxypyrazoline derivative of minocycline inhibits nociception and oedema in mice. *Br J Pharmacol*. 2008;155(5):714-21.
56. Wang L, Chopp M, Szalad A, Jia L, Lu X, Lu M, et al. Sildenafil ameliorates long term peripheral neuropathy in type II diabetic mice. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118134.
57. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legros RS. Sildenafil citrate in the treatment of pain in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2013;28(11):2958-65.
58. Mao-Ying QL, Kavelaars A, Krukowski K, Huo XJ, Zhou W, Price TJ, et al. The antidiabetic drug metformin protects against chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a mouse model. *PLoS One*. 2014;9(6):e100701.
59. Griggs RB, Donahue RR, Morgenweck J, Grace PM, Sutton A, Watkins LR, Taylor BK. Pioglitazone rapidly reduces neuropathic pain through astrocyte and non-genomic PPAR γ mechanisms. *Pain*. 2015 Mar;156(3):469-82.
60. Jin HY, Liu WJ, Park JH, Baek HS, Park TS. Effect of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor (Vildagliptin) on peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Med Res*. 2009;40(7):536-44.
61. Álamo C, García-García P, López-Muñoz F. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas en la población anciana y el uso de analgésicos. Guía de buena práctica clínica en Geriatria. *Dolor oncológico en el anciano*. Ed. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. 2013;17-35. ISBN: 978-84-7867-224-0. Depósito legal: M-17675-2013.

Patrocinado por

