

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Vol. 40. No. 2 Abril-Junio 2017
pp 90-102

Entendiendo el concepto de dolor refractario a opioides

Dr. Orlando Carrillo-Torres,* Dra. Paloma de Jesús Medina-Hernández**

* Adscrito de Departamento de Anestesiología.
** Residente de Anestesiología.

Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

Solicitud de sobretiros:

Dr. Orlando Carrillo-Torres
Calle Jardín Núm. 12,
Col. Belisario Domínguez Sección XV,
Del. Tlalpan, Ciudad de México
Tel: 5524422056
E-mail: orlo_78@hotmail.com

Recibido para publicación: 20-09-2015

Aceptado para publicación: 17-11-2015

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

En los últimos años la población bajo cuidados paliativos ha ido exponencialmente en aumento y con el avance en la terapéutica médica el tiempo de vida de los pacientes se ha prolongado, por lo que en la misma definición han optado por no tomar en cuenta el tiempo probable de fallecimiento por la patología de base. Este cambio ha provocado que los pacientes presenten sintomatologías no comunes anteriormente como el dolor refractario a opioides. Actualmente existen reportes de hasta un 15% de dolor refractario en el contexto oncológico, precisando para su tratamiento técnicas propias en las unidades de dolor crónico y agudo. Al no poder contar con el arsenal más importante para el control del dolor moderado y grave, se han investigado a otros tipos de medicamentos que funcionen en esta entidad. Entre los más estudiados se encuentran la dexmedetomidina, ketamina, lidocaína y metadona; éstos han demostrado eficacia en mayor o menor cuantía. El objetivo del estudio es revisar las indicaciones y la eficacia de diversos tratamientos en el contexto de dolor refractario.

Palabras clave: Dolor refractario, dexmedetomidina, ketamina, metadona, lidocaína.

SUMMARY

In recent years the population in palliative care has been exponentially increasing with the advancement in medical therapy, the lifetime of the patients has been extended, so that the same definition have chosen not to take into account the time of probable death from the underlying disease. This change has meant that patients have no common symptomatology previously as pain refractory to opioids. Currently there are reports of up to 15% of refractory pain in cancer context, pointing to his own units of chronic and acute pain treatment techniques. Unable to count on the most important for the management of moderate to severe pain arsenal, they have investigated other types of drugs that work in this entity. Among the most studied are dexmedetomidine, ketamine, lidocaine and methadone; these have proved effective in varying amounts. The aim of the study is to review the indications and the effectiveness of various treatments in the context of refractory pain.

Key words: Refractory pain, dexmedetomidine, ketamine, methadone, lidocaine.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los cuidados paliativos como el «enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y familias que se enfrentan a problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio

de la identificación temprana, e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos y espirituales»⁽¹⁾.

La misma organización destacaba desde 1990 como pilares fundamentales para el alivio del sufrimiento el desarrollo de

programas de cuidados paliativos, el facilitar la disponibilidad de opioides y el mejorar la formación de los profesionales en cuidados paliativos. La recomendación 1418 (1999) del Comité de Ministros del Consejo de Europa hace énfasis en la necesidad de reconocer y proteger el derecho a la paliación. Asimismo, la recomendación 24 (2003) subraya, que es una responsabilidad de los gobiernos el garantizar que estos cuidados sean accesibles a todos los que los necesiten. Esta recomendación insiste en la necesidad de desarrollar un marco político nacional coherente e integral para los cuidados paliativos que incluya nueve apartados: principios guía, estructuras y servicios, política asistencial y organización, mejora de calidad e investigación, educación y formación, familia, comunicación, trabajo en equipo y duelo. Deben ser parte integral del sistema de cuidados de salud de los países y, como tal, deben ser un elemento en los planes de salud general y de los programas específicos relativos, por ejemplo al cáncer, SIDA o geriatría⁽¹⁾.

En cuanto al tema de dolor, es complicado de abordar ya que es difícil desde definirlo hasta clasificarlo. No es una experiencia sensorial discreta entendido como un conjunto definido de estímulos que actúan sobre una vía específica para obtener una sensación en particular, sino más bien es un conjunto diverso de fenómenos complejos de la percepción que se caracterizan por una naturaleza desagradable o preocupante⁽²⁾.

Para poder proporcionar una atención específica al problema del dolor, el Comité de Taxonomía de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) consideró necesario contar con un concepto que sea aceptado internacionalmente. En consecuencia, se ha definido al dolor como «una experiencia sensorial y emocional; la cual, no es placentera y que se encuentra asociada a un daño tisular, ya sea real, potencial o descrita en términos de dicho daño»⁽³⁾.

Esta definición aunque ambigua es aceptada mundialmente. Dicho concepto: (I) nos orienta a pensar que el dolor se genera a partir de eventos ya vividos (experiencias); (II) involucra tanto a estructuras anatómicas como a mecanismos fisiológicos ya identificados (aunque no en su mayoría); (III) incluye la cosmovisión y los componentes afectivos que el individuo le proporciona; (IV) condiciona dicha experiencia a una lesión tisular claramente observable, potencialmente predecible, o resultante de ambos u otros elementos; y (V) sugiere la interacción de todos estos mecanismos en la percepción de dicho fenómeno⁽⁴⁾. Por tanto, al ser una experiencia subjetiva, lesiones similares provocan dolor que se puede manifestar de diversas formas en distintos pacientes⁽⁵⁾.

Contar con esta definición⁽⁶⁾ ayuda en la evaluación de los enfermos bajo la óptica de «realizar un diagnóstico certero que permita establecer y proporcionar una estrategia terapéutica óptima».

Desde un punto de vista fisiopatológico existen tres tipos de dolor (somático, visceral y neuropático). Pero sin duda

son posibles varias clasificaciones del dolor oncológico, no obstante, debemos apoyarnos en aquéllas que puedan resultar especialmente útiles en dos aspectos fundamentales: por un lado en la valoración y diagnóstico; por el otro, para el abordaje terapéutico. Por ello se prefieren dos clasificaciones: Desde un punto de vista fisiopatológico y de los diferentes tipos de dolor oncológico ante los que se puede enfrentar en la práctica clínica⁽⁷⁾.

Se debe conocer los tipos de dolor y circunstancias que pueden presentar estos pacientes en el curso natural de la enfermedad, considerando que se pueden presentar otras superpuestas o sucesivas a través del tiempo⁽⁷⁾.

Así debemos conocer que existe: dolor basal (tipos de dolor).

Dolor continuo, que precisa una medicación pautada, no a demanda, por lo general progresiva y siempre con la posibilidad de tener que administrar para su control, dosis «de rescate» o fármacos coadyuvantes, ante su reactivación⁽⁷⁾.

Dolor irruptivo: Son exacerbaciones transitorias, rápidas incluso fugaces sobre el dolor basal, que puede y debe estar controlado con la medicación pautada⁽⁷⁾.

Dolor incidental: De causa desencadenante conocida (con mayor frecuencia algún movimiento concreto) que se debe «prevenir» con dosis de analgesia extra. El éxito terapéutico radica en la prevención que es la circunstancia que lo define, hoy día disponemos de medicación que nos permitirá amortiguar este dolor. Lo padecen hasta un 65% de los pacientes terminales⁽⁷⁾.

Dolor por fallo final de dosis: Cuando hemos pautado la medicación al paciente después de un tiempo variable nos va a referir que el dolor empieza antes de tener la siguiente toma de analgésico, ante esta circunstancia las opciones son dos, o bien incrementar la dosis de analgésicos o con más frecuencia acortar el tiempo interdosas⁽⁷⁾.

Dolor neuropático: Originado por un daño o enfermedad y afecta el sistema somatosensorial y suele estar asociado con sensaciones anormales llamadas disestesias (dolor producido por estímulos normalmente no dolorosos)⁽⁷⁾.

Dolor iatrogénico: Dolor oncológico originado por los tratamientos a los que se somete el paciente, principalmente radioterapéuticos (radiodermatitis, mucositis, dolores neuropáticos) y/o quimioterápicos (mucositis, dolor neuropático)⁽⁷⁾.

Dolor refractario: Hasta un 15% del dolor oncológico es resistente a morfínicos, precisando para su tratamiento técnicas propias de las unidades del dolor. Sin embargo, debemos tener en cuenta antes de clasificar a un dolor como refractario que en ocasiones se realiza el diagnóstico por mala comunicación o evaluación; mal empleo de tratamientos no farmacológicos y/o farmacológicos, de lo que se infiere que en algunas ocasiones el dolor clasificado como refractario no lo es y sólo se trata de una mala orientación terapéutica⁽⁷⁾.

No debemos olvidar que el paciente con cáncer (incluso en su fase terminal) puede sufrir dolor no relacionado con la

enfermedad de base, dolor que a menudo es difícil de detectar puesto que su presentación típica está desvirtuada por el estado del propio paciente o más frecuentemente por la analgesia que ya tiene pautada y que puede atenuar los síntomas o enmascararlos, un ejemplo de consecuencias incluso fatales puede ser el dolor asociado a eventos isquémicos miocárdicos⁽⁷⁾.

Dolor total: El dolor del cáncer es un dolor global que actúa negativamente sobre la salud física y mental, la capacidad funcional, los recursos económicos y la pérdida del ambiente social. Así pues el paciente con dolor total oncológico presenta necesidades que requieren una asistencia continuada; de tipo físico, procedentes del tumor y sus tratamientos, a tratar por el oncólogo: el dolor, la debilidad, el estreñimiento y la anorexia; emocionales, sociales y espirituales procedentes de la falta de información, ansiedad, aislamiento, el abandono, los problemas familiares; que deben ser tratadas por el psicólogo y el asistente social, ya que acontecen problemas de rechazo, burocracia, retrasos en las soluciones administrativas⁽⁷⁾.

De forma resumida y orientativa se exponen a continuación determinadas circunstancias clínicas a tener en cuenta en la valoración del dolor oncológico, debido bien a su prevalencia o bien a su importancia en el curso clínico⁽⁷⁾.

Dolor óseo: Es el más frecuente, las metástasis del cáncer de mama, pulmón, próstata y el mieloma múltiple son sus principales causas. Las metástasis suelen afectar a la columna vertebral, cráneo, húmero, costillas, pelvis y fémur. La gammagrafía suele ser la prueba diagnóstica de elección, seguida de resonancia magnética⁽⁷⁾.

Dolor de espalda: El desarrollo de dolor de espalda en un paciente con cáncer indica que puede existir metástasis. El cáncer de mama, pulmón, próstata y tiroides son las principales causas. Las metástasis suelen afectar a la columna dorsal⁽⁷⁾.

El dolor de espalda sin compromiso neurológico puede ser estudiado mediante una radiografía simple que detecta aproximadamente el 70% de las lesiones vertebrales, la TAC o la resonancia magnética estarán indicadas si la radiografía simple es normal y existe una sospecha alta de lesión⁽⁷⁾.

El dolor de espalda rápidamente progresivo o con compromiso neurológico, es una urgencia por las secuelas que pueden conllevar el retraso diagnóstico. Suele ser necesario iniciar tratamiento con corticoides intravenosos a dosis altas y valorar la necesidad de radioterapia o cirugía urgente. La TAC, la resonancia magnética son las pruebas complementarias a realizar⁽⁷⁾.

Dolor de cabeza: Se deben explorar las características de la cefalea, descartando la posible existencia de metástasis. El diagnóstico nos lo aporta bien la TAC o la RMN⁽⁷⁾.

Dolor abdominal y pélvico: El dolor es de tipo visceral, las náuseas y vómitos son síntomas acompañantes. El cáncer de recto y del tracto genitourinario suelen causar dolor pélvico⁽⁷⁾.

El cáncer de páncreas produce dolor abdominal, en estadios avanzados, en el 90% de los pacientes. Otras causas frecuen-

tes de dolor abdominal son la radioterapia y las adherencias secundarias a cirugía⁽⁷⁾.

Dolor postquirúrgico: Existen cuatro síndromes dolorosos típicos tras cirugía oncológica. Tienen características de dolor neuropático y su empeoramiento puede indicar recidiva del cáncer⁽⁷⁾.

Dolor postmastectomía: Es descrito como «quemazón» y sensación de opresión en la axila y parte superior del brazo⁽⁷⁾.

Dolor postamputación de una extremidad: Puede ser dolor del muñón, del miembro fantasma o ambos. Es más frecuente en la amputación de miembros inferiores⁽⁷⁾.

Dolor postoracotomía: Las causas del dolor son la lesión de nervios intercostales y de las articulaciones costocondrales y costovertebrales⁽⁷⁾.

El dolor en el brazo ipsilateral suele producirse por lesión de los músculos dorsal ancho y serrato anterior⁽⁷⁾.

Dolor postdissección radical del cuello: Es debido a lesión del plexo cervical. Se localiza en la cara anterolateral del cuello y se irradia al hombro⁽⁷⁾.

El diagnóstico precoz de estas entidades es la clave para el control del dolor, a mayor demora mayor dificultad en el tratamiento⁽⁷⁾.

Plexopatía braquial: Las manifestaciones clínicas habituales son dolor de hombro y brazo, síndrome de Horner y/o debilidad y atrofia de los músculos de la mano. Las causas más frecuentes son el síndrome de Pancoast, en el contexto de un cáncer de pulmón o de mama, y la radioterapia⁽⁷⁾.

Se deben contemplar causas no relacionadas con cáncer como son bursitis del hombro y/o radiculopatías cervicales cuyo abordaje terapéutico es radicalmente diferente⁽⁷⁾.

Plexopatía lumbosacra: Se caracteriza por dolor, que puede irradiarse, y debilidad de los miembros inferiores. Pueden existir alteraciones en la función de la vejiga urinaria y/o en la defecación. Los tipos de cáncer que producen este problema son los tumores pélvicos, sarcomas, linfomas y metástasis de cáncer de mama, así como recidivas o localizaciones retroperitoneales, que suelen dar esta sintomatología muy precozmente. La valoración diagnóstica viene dada por la RMN si existen datos de irritación radicular, si no es así se puede iniciar la aproximación diagnóstica con radiología convencional o gammagrafía⁽⁷⁾.

Plexopatía cervical: El dolor se localiza en el oído y en la cara anterior del cuello. Puede acompañarse de síndrome de Horner y/o parálisis del nervio frénico. Estudio diagnóstico: resonancia magnética con contraste⁽⁷⁾.

Neuropatía periférica: El cáncer puede afectar directamente a cualquier nervio. La neuropatía sensorial dolorosa es un síndrome paraneoplásico asociado a cáncer de pulmón de células pequeñas, de mama, ovario y colon. El mieloma múltiple se asocia con frecuencia a neuropatía dolorosa sensoriomotora⁽⁷⁾.

La quimioterapia con cisplatino, taxanes y alcaloides de la vinca producen con frecuencia neuropatía periférica dolorosa con disestesias, sensación de quemazón en los pies, manos y alteraciones en la sensibilidad vibratoria y propioceptiva⁽⁷⁾.

El dolor oncológico influye notablemente en la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, los avances en el diagnóstico y tratamiento del dolor han aumentado de manera significativa, al mismo tiempo que los progresos en la detección y tratamiento del cáncer, extendiendo la esperanza de vida en los pacientes oncológicos, que ocupa en la actualidad el segundo lugar de mortalidad en México. Se ha descrito que uno de cada cinco personas presentará un padecimiento oncológico en alguna etapa de su vida. En años recientes, tanto la importancia de una correcta evaluación y un adecuado manejo del dolor ocasionado por el cáncer, ha tomado gran interés por médicos de diversas especialidades, entre ellos, oncólogos, algólogos, ortopedistas, psiquiatras, etc., llegando a constituir una prioridad en sus programas académicos, clínicos y de investigación, ampliando su campo de conocimiento para detectar los principales síndromes dolorosos y otorgar un tratamiento efectivo para el alivio del mismo, constituyendo desde mediados de la década de los ochenta un objetivo prioritario de la Organización Mundial de la Salud⁽⁸⁻¹¹⁾.

A pesar de los avances tecnológicos, el dolor en gran número de pacientes se maneja de manera subterapéutica, encontrándose que hasta en un 50% de los casos reciben un tratamiento inadecuado, y que en un 30% no reciben tratamiento farmacológico; por otro lado, en pacientes de tipo terminal un 25% fallece con dolor⁽¹²⁾.

Muchos pacientes manifiestan dolor como un primer síntoma del cáncer, presentándose en un porcentaje de 30-40% en aquellos casos en los cuales se diagnostica por primera vez; de los que están recibiendo tratamiento como quimioterapia o radioterapia, lo presentan entre 25 y 65% y en estadios avanzados hasta en un 80%. En general, un 75% de los pacientes con cáncer experimentarán dolor severo y requerirán de tratamiento con opioides durante alguna etapa de la enfermedad⁽¹¹⁻¹³⁾.

El dolor en pacientes con cáncer es de origen multifactorial y complejo, ocasionado, principalmente, por el tumor mismo hasta en un 90%; de éste, un 70% se debe a la invasión tumoral a huesos, tejidos blandos, o estructuras neurales, el 20% restante, son efectos secundarios de tratamientos como la radioterapia, quimioterapia, cirugía, venopunción, aspiración de médula ósea, biopsia, endoscopia, etc.; y sólo un 10% como consecuencia de procesos no relacionados a la enfermedad propia. Los síndromes dolorosos debidos al cáncer se definen por la asociación de características particulares de dolor, signos físicos y con consecuencias específicas de la enfermedad y su tratamiento⁽¹²⁾.

El dolor oncológico terminal intenso es una circunstancia tan previsible como necesariamente evitable, a pesar de los

avances en los últimos diez años en torno al dolor las cifras que manejamos siguen siendo inaceptables llegando a porcentajes hasta del 60-80% en estas fases terminales de enfermedad oncológica. La introducción de las unidades del dolor y de los cuidados paliativos en la cartera de servicios de la mayoría de hospitales ha supuesto un importante paso adelante si bien no es suficiente para abarcar todas las necesidades de este colectivo de pacientes y familiares.

No cabe duda que el abordaje del dolor oncológico avanzado incluso refractario constituye un reto, no tan sólo desde el punto de vista médico sino ético.

Los pacientes y más frecuentemente los familiares tienen importantes limitaciones a la hora de aceptar un tratamiento con opioides fuertes, por las connotaciones sociales de los mismos o por la identificación de la «morfina» con gravedad extrema. Otra importante limitación a la hora del tratamiento del dolor en pacientes con estados avanzados de su enfermedad la constituye la posibilidad de que la propia analgesia desencadene la muerte del paciente, teniendo el planteamiento de que en fases avanzadas de la enfermedad el dolor posiblemente constituye la única causa de agonía, es lógico por tanto que al abolir dicho estímulo doloroso, el paciente tenga una mejoría relativa, pero sin empeoramiento de su proceso de base⁽⁷⁾.

En el año de 1996, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció Guías para el Manejo del Dolor, la cual consta de una escalera de tres niveles, con diversas opciones farmacológicas. El uso de esta escalera analgésica llega a proveer una analgesia adecuada hasta en un 90% en los pacientes oncológicos, y en pacientes de carácter terminal, se reporta hasta un 75% de alivio. Esta escalera es una guía efectiva y práctica, al asistir a los médicos para una correcta selección de los fármacos, permitiendo pasar al siguiente nivel en caso de ser necesario si las terapias farmacológicas previas han fallado. Sin embargo, se han detectado algunas fallas durante el uso de esta escalera analgésica; como por ejemplo, no discrimina entre la tolerancia a la vía oral, la utilización y falla de terapia analgésica transdérmica, o bien, si los efectos secundarios por opioides son demasiados e intolerables, tales como náuseas, vómitos, constipación y delirium. Por esta razón se ha propuesto y avalado un cuarto escalón el cual sugiere el manejo intervencionista del dolor, que incluye bloqueos nerviosos lútics, colocación de terapia implantable e intervenciones quirúrgicas⁽¹⁴⁾.

Inclusive, Torres et al, han descrito más recientemente que el seguimiento de la escalera analgésica de la OMS se convierte en una barrera y en un retraso para el adecuado tratamiento de muchos cuadros dolorosos, al obligar al paciente a recorrer unos escalones farmacológicos hasta llegar a encontrar el fármaco más adecuado para su dolor⁽¹⁵⁾.

En caso de dolor severo (EVA 7 o +) la base del tratamiento es la utilización de opioides representados por morfínicos poten-

tes que se unen a los receptores opioides, preferentemente Mu, inhibiendo la transmisión central de los mensajes nociceptivos modificando así la respuesta del organismo al dolor^(13,16-18).

La identificación de los diferentes receptores morfínicos ha permitido distinguir cuatro tipos de moléculas opiáceas (Mu, delta, kappa, sigma). Paralelo al efecto analgésico existe un estado de euforia, disminución de la ansiedad, estados de excitación y/o un efecto hipnótico, efectos neurovegetativos centrales (depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia) y de efectos periféricos sobre la musculatura lisa (estreñimiento por disminución del peristaltismo, broncoespasmo)^(19,20).

Cuando el paciente se encuentra en condiciones que los cataloga como paliativos, el manejo para el dolor en ocasiones se vuelve muy complejo, ya que muchos de ellos tienen contraindicaciones para tratamientos intervencionistas y/o falta de recursos para la utilización de bombas implantables⁽²⁰⁾.

Cuando se menciona dolor refractario a opioides se habla de complejidad y mal pronóstico en general; este dolor es definido como la ausencia de control analgésico adecuado con opioides potentes a dosis que provocan efectos secundarios intolerables a pesar de las medidas de control. Por tanto hay que diferenciar tres situaciones diametralmente distintas: 1) dolor controlado con efectos adversos intolerables; 2) dolor no controlado con efectos adversos intolerables relacionados al manejo del mismo, y 3) dolor no controlado sin efectos adversos en rápida titulación de opioides⁽²¹⁾.

En cuanto a la terapéutica para el dolor refractario se debe tener en cuenta una cuidadosa revaloración del dolor, el ajuste de dosificación en fármacos coadyuvantes, técnicas anestésicas intervencionistas, cambio de vía de administración, radioterapia analgésica o rotación de opioides. En el tema de rotación de opioides, existen diversas acepciones a este término siendo el más aceptado como «la sustitución de un opioide previo por otro con el objetivo de obtener un equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios». Autores como Riley et al especifican que la definición debe de completarse como «cambio de opioide entre un opioide potente por otro en el intento de conseguir un mejor equilibrio entre analgesia y efectos secundarios». En los que los diversos autores están de acuerdo es en incluir en la definición «cambio de un opioide mayor por otro», «cambio de vía de administración», «adecuado control de efectos secundarios». Algunos autores comentan un término denominado «verdadero cambio» definido como la sustitución de un opioide de acción prolongada por otro, incluyendo las formulaciones orales y transdérmicas⁽²¹⁾.

Farmacocinéticamente, los opioides varían en biodisponibilidad, presentando distintas interacciones farmacológicas, diferencias metabólicas, y la posibilidad de formación de metabolitos activos de cada uno de ellos. Estos fenómenos implican un comportamiento distinto para cada opioide frente a un mismo individuo y un mismo tipo de dolor. Por ejemplo, la glucoproteína P regula la absorción, excreción y el paso de

la barrera hematoencefálica de los opioides. La concentración y actividad de esta proteína, genéticamente modulada (por el gen MRD-1) puede determinar los valores de opioides en el sistema nervioso central y, consecuentemente, su efecto farmacológico. Por otra parte, el sistema de metabolización de los opioides varía según el tipo de fármaco. La morfina y la oxycodona son metabolizadas en el hígado por un proceso de glucoronización a través del sistema uridin-difosfoglucoronosiltransferasa (UGT). Algunos estudios han demostrado diferencias individuales en el sistema UGT que pueden provocar una elevación de los metabolitos opioides, especialmente del glucorónido-6-morfina, que puede ser responsable de una respuesta analgésica diferenciada y de fenómenos tóxicos. El citocromo P450 está implicado en el metabolismo de la metadona (MTD), la oxycodona y el fentanilo. Interindividualmente múltiples influencias genéticas pueden variar en el metabolismo de estos fármacos y, en consecuencia, también su efecto analgésico. El sistema del citocromo P450 está implicado en la metabolización de la mayor parte de los fármacos, por lo que aquellos opioides que también son metabolizados por este sistema (en especial la MTD) tienen un elevado riesgo de interacción con otros fármacos⁽²¹⁾.

Farmacodinámicamente, los factores implicados en la respuesta terapéutica son la concentración del opioide en la biofase, la cantidad y morfología de los receptores, así como la actividad intrínseca de éstos. Se han definido diferentes receptores opioides (μ , κ , δ). La mayoría de los opioides potentes usados en la práctica clínica habitual actúan sobre el receptor opioide μ . La metadona, la oxycodona y la buprenorfina tienen también una importante acción sobre el receptor opioide κ . El perfil individual de receptores opioides puede por sí mismo condicionar una respuesta diferenciada a cada opioide, ya que solamente en receptores μ se han encontrado más de 100 polimorfismos cuyas variantes pueden determinar la afinidad de la unión, la actividad intrínseca y la tolerancia a diferentes opioides potentes. El fenómeno de tolerancia (necesidad de aumentar de forma progresiva la dosis de un fármaco para mantener el mismo efecto farmacológico tras administraciones repetidas) constituye un factor farmacodinámico sumamente relevante y está relacionado con plasticidad neuronal como respuesta a estímulos externos repetitivos. Si estos estímulos externos son los opioides pueden producirse múltiples cambios complejos en las proteínas de membrana en dos sentidos: la «down-regulation», en la que se produce una disminución del número de receptores tras la administración crónica de opioides; y la «up-regulation», en la que se produce la estimulación de los sistemas pronociceptivos paralelos como la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y la estimulación de la dinorfina (facilitador propioceptivo descendente). Estos cambios se pueden ver de nuevo modificados con la retirada del opioide o revertirse con la exposición a opioides diferentes. Estos cambios en la membrana celular están directamente relacionados con la dosis de opioide y su tiempo de exposición⁽²¹⁾.

La presencia de un polimorfismo genético en los receptores con una actividad intrínseca es variable dependiendo de cada opioide según el subtipo de receptor y la presencia de diferencias tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, siendo la base del funcionamiento en la rotación de opioides y los posibles beneficios en el manejo del dolor de difícil control asociado a toxicidad⁽²¹⁾.

No toda rotación opioide es debido a efectos secundarios indeseables; existen publicaciones que demuestran motivos de rotación de opioides, como dolor mal controlado (15.2-64.4%), presencia de efectos secundarios intolerables (28.8-51%), dolor mal controlado con efectos secundarios intolerables debido al tratamiento analgésico (15.4-56.8%) o bien por conveniencia (dificultad para la ingesta, motivos socioeconómicos y deseo del paciente, entre otros) (4.2-22.2%). Esta información es importante pues al rotar los opioides debido a un mal control analgésico probablemente se sabe que el aumento en la dosificación del opioide previo pudo mejorar la sintomatología a comparación de cuando se instauran efectos secundarios intolerables en donde no existe esta posibilidad⁽²¹⁾.

Existen reportes que demuestran la mala respuesta a rotación de opioides en pacientes próximos a fallecer, aunque no existe una clara explicación a estos hallazgos⁽²¹⁾.

La sustitución de un opioide por otro se basa en la potencia analgésica relativa de cada opioide; ésta indica la dosis de dicho fármaco necesaria para conseguir un efecto determinado. Un parámetro que es de utilidad es la potencia relativa analgésica; que hace referencia a la dosis requerida para que dos fármacos tengan la misma analgesia. Este hecho sirve de base para las tablas equianalgésicas aunque se ha observado una gran variabilidad en el factor de conversión entre ellas, no sólo entre distintos opioides, sino también entre cambios de vía de administración de un mismo opioide. Aunado a esto el fármaco de referencia no es la misma en todas las tablas de equipotencia (siendo el más habitual y estándar de oro 10 mg de morfina parenteral). Las tablas de conversión no tienen presente la medicación concomitante y comorbilidades, y aquellos casos en los que existe insuficiencia orgánica, los factores de conversión pueden cambiar radicalmente. La aparición de nuevas formulaciones de opioides y formulaciones de liberación rápida o prolongada se debe tener siempre en consideración. Estas diferencias existentes entre las distintas tablas de conversión no deben limitar el uso de la rotación de opioides, sino que se debe de tener una tabla que sirva como base⁽²¹⁾.

Los motivos por el que se realiza el cambio también deben considerarse; si es por conveniencia (cambio de vía de administración, factores económicos, o deseo del paciente), por dolor refractario, o dolor mal controlado con efectos secundarios intolerables. Por este motivo es fundamental realizar una monitorización estrecha y reajuste personalizado de la dosificación. Posterior a la rotación de opioides se

continuará con una evaluación minuciosa del paciente y de la situación clínica (edad, sexo, raza, posibles interacciones farmacológicas, condiciones médicas y psicosociales del enfermo), disponibilidad del opioide en el ámbito laboral y familiar, vía de administración o formulación del fármaco⁽²¹⁾.

Los pasos a seguir al realizar la rotación de opioides son: proceder según un protocolo establecido, utilizando tablas de conversión basadas en el uso crónico de opioides (no en dolor agudo), utilizar la misma tabla para los distintos cambios en la dosificación recordando que éstas sólo son una guía para calcular la dosis inicial del nuevo opioide y no pueden predecir la reacción del paciente al cambio⁽²¹⁾.

Al utilizar factores de conversión en rotación de opioides es preferible iniciar por una dosis baja y titular, que comenzar por dosis altas ya que siempre se debe tener como objetivo primordial la seguridad del paciente⁽²¹⁾.

Ante cualquier cambio en dosis o tipo de opioide se debe informar minuciosamente al paciente y a la familia, recordándoles los motivos de la misma, así como de los aspectos a vigilar ante la aparición de posibles complicaciones o de la posibilidad de empeoramiento transitorio del dolor. Un factor fundamental para elegir el nuevo opioide son la evaluación clínica y la situación económica del enfermo⁽²¹⁾.

Luego de la rotación opioide se debe prever la posibilidad de rescate y modificar la dosis dependiendo del consumo de opioide en 24 horas; esta dosis será la dosis de partida para el cambio⁽²¹⁾.

Atendiendo la situación clínica del enfermo y/o el opioide al que vamos a rotar se debe reducir entre un 25 o 50% la dosis calculada. Ésta se realiza para evitar la tolerancia parcial cruzada opioide y por la variabilidad individual, así como también para disminuir riesgos en pacientes específicos como ancianos, insuficiencia renal o hepática, pacientes frágiles o no caucásicos. Si el cambio es en la vía de administración manteniendo el mismo opioide o si antes de la conversión presentaba dolor severo (EVA 7 o +) sin efectos secundarios, se puede realizar la conversión sin reducción (30% en la mayoría de los pacientes) o con una disminución menor. Tampoco es necesaria la reducción cuando se rota a fentanilo transdérmico, ya que en las equianalgésias establecidas para este fármaco está implícita una reducción. En el caso de rotar a metadona, dadas las características particulares del fármaco, se realizan otras conversiones dependiendo de la dosis basal del opioide⁽²¹⁾.

Para el uso de rescates se recomienda el mismo opioide en formulación de liberación rápida mientras no se pase de la dosis techo, si es así; utilizar otro opioide de liberación rápida. Si bien depende del opioide a utilizar, como regla general se establece que la dosis de rescate sea entre un 5 y 15% de la dosis total diaria. En el caso de infusión continua parenteral, la dosis de rescate correspondería a un 25 o 50% de la dosis horaria. Se permite que el paciente utilice las dosis que precise

las veces que sea necesario con un tiempo medio de rescate para las formulaciones orales de 1 o 2 horas y para las dosis por vía parenteral cada 30 o 60 min. siempre vigilando la dosis techo del medicamento⁽²⁰⁾.

Luego de 4-5 vidas medias para las formulaciones de liberación rápida o 48-72 horas en formulaciones retardadas, se infiere que el fármaco se encuentra en estado estable; por lo que se debe reajustar la dosis teniendo en cuenta la intensidad del dolor, farmacología del opioide y vía de administración. El incremento de dosis se puede realizar ya sea sumando las dosis extras de las últimas 24 horas a la dosis basal o bien aumentar entre un 30 o 50% la dosis. La titulación se realizará hasta lograr buen control del dolor o aparición de efectos secundarios indeseables⁽²²⁾.

Se debe vigilar y en algunos casos monitorizar a los pacientes estrechamente las primeras 72 horas y durante los siguientes 7-14 días luego del incremento de la dosis, momento en el cual se puede considerar que las dosis ya son estables^(22,23).

En el caso de aparecer de nuevo efectos secundarios o persistencia de mal control del dolor, valorar intensificar el tratamiento sintomático de los efectos secundarios, reducir la dosis de opioide optimizando tratamientos coadyuvantes, técnicas anestésicas invasivas, terapias analgésicas no farmacológicas o valorar una nueva rotación de opioides⁽²¹⁾.

En pacientes pediátricos y ancianos para la rotación opioide existen pocos datos en la literatura. En el caso de la población pediátrica, la dosificación de opioides se establece según el peso. Hay que tener en cuenta que en el caso de la rotación opioide las tablas equianalgésicas no están adaptadas a esta población aunque en un estudio retrospectivo observan que puede ser útil para el control de los efectos secundarios de los opioides con una mejoría de la toxicidad más significativa que en la población adulta, concluyendo que podría ser debido a que los niños no se encontraban en una situación paliativa de la enfermedad, la diferencia entre la edades de ambas poblaciones y el curso rápido de la enfermedad⁽²¹⁾.

Respecto a la población anciana, no hay estudios específicos sobre el uso de la rotación de opioide en los pacientes de edad avanzada. Se conoce bien el resultado del envejecimiento en cambios farmacológicos, como son el enlentecimiento del tránsito gastrointestinal, alteración del pH gástrico, aumento del volumen de distribución, alteración del metabolismo hepático, disminución del filtrado glomerular con aumento del efecto de metabolitos activos y mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos, favoreciendo complicaciones como delirium, estreñimiento o incontinencia. A estos cambios fisiológicos se añaden la polifarmacia y la pluripatología. También hay que destacar hechos relevantes como la pérdida funcional y sensorial, así como los problemas sociales-culturales. Por este motivo diversos autores recomiendan que al realizar una rotación se ajuste a la baja la dosis del nuevo opioide alrededor de 40% y se realice una supervisión estrecha en especial las primeras 24 horas⁽²¹⁾.

En el contexto de mejorar la analgesia en los pacientes que sufren dolor refractario a opioides se han utilizado diversos medicamentos con acción en diferentes niveles de la vía del dolor. Entre estos medicamentos se encuentran la dexmedetomidina, la lidocaína y la ketamina⁽²⁴⁾.

Fármacos como la ketamina (Figura 1) tienen como fundamento para su uso en el control del dolor y cuidados paliativos complementar la anestesia regional para procedimientos quirúrgicos, como bloqueo de nervios, anestesia espinal o epidural y control del dolor en curaciones a pacientes quemados. Actúa sobre múltiples sistemas neurotransmisores, como noradrenalina, serotonina y colinérgicos muscarínicos del SNC. Además, tiene una acción aún poco conocida, sobre el receptor opiáceo sigma. En dosis de inducción anestésica provoca un aumento de la presión intracraneana, intraocular, pulmonar y arterial y aumenta la frecuencia cardíaca⁽²⁴⁾.

Su vía de eliminación es hepática: se metaboliza en norketamina (metabolito activo y mayor productor de la analgesia 13) y después en 6-hidroxinorketamina, metabolito inactivo excretado por los riñones. La ketamina administrada vía oral produce un pico de concentración sanguínea a los 30 minutos, seguido de otro pico de concentración de su metabolito activo, norketamina, a la hora, la cual se mantendrá detectable en sangre hasta 7 horas después de su administración. Por tanto, la ketamina actúa de dos maneras. La primera, revirtiendo la tolerancia a la morfina y la hiperalgesia producida por opioides (efecto antihiperalgésico) y la segunda, como antagonista de los receptores NMDA. Esta función ha sido relacionada con la reducción de la intensidad del dolor (efecto antinociceptivo).²⁴

Las pruebas provenientes de modelos animales experimentales, estudios en voluntarios humanos y ensayos clínicos, indican que las dosis subanestésicas de ketamina en diferentes vías de administración alivian diversos síndromes dolorosos crónicos y neuropáticos. Además previene el desarrollo de

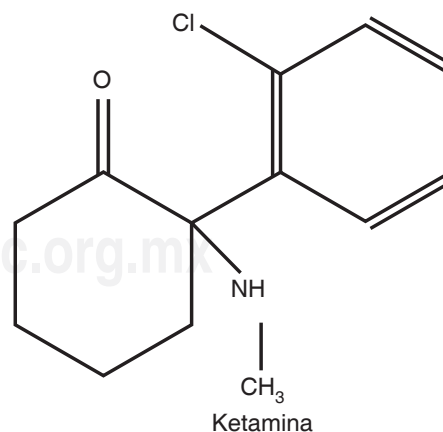


Figura 1. Estructura molecular de la ketamina.

tolerancia a los opiáceos, ya que en un modelo experimental en ratas se demostró su capacidad para prevenir la hiperalgesia inducida por opioides y la posterior tolerancia aguda a la morfina. Es por ello que la ketamina se ha utilizado para el tratamiento del dolor refractario en cáncer. En adición, el costo, relativamente bajo, hace apropiado su uso en países en vía de desarrollo.

Thogulava et al, en un estudio de nueve pacientes con dolor neuropático secundario a cáncer, con dosis máximas de opioides y otros coadyuvantes, indicaron que la ketamina oral en el tratamiento de plexopatía maligna podría ser un potente analgésico en dosis de 0.5 mg/kg de peso corporal, administradas tres veces al día, y que goza de un perfil más favorable en cuanto a sus efectos secundarios que la ketamina parenteral. Kannan et al utilizaron ketamina en la misma dosis, tres veces al día, en combinación con morfina oral, para el tratamiento de dolor neuropático maligno en nueve pacientes. Siete de ellos reportaron una disminución de hasta tres puntos en la escala de dolor. Friedman et al, en un reporte de caso de un paciente de 59 años con hepatocarcinoma secundario a hepatitis C, que no respondía a la terapia con opioides, señalan que, tras administrarle 30 mg VO de ketamina, en menos de 30 minutos desapareció el dolor y su estado mental (medido por *minimental score*) regresó al basal. McDonnell et al, en un estudio de orden observacional realizado a humanos voluntarios con dolor por cáncer, sugieren que la ketamina oral posee un efecto analgésico más potente que la ketamina parenteral y produce menos efectos secundarios⁽²⁴⁾.

Por otro lado, en un estudio multicéntrico realizado por Jackson et al a 39 pacientes con dolor somático y neuropático refractario por cáncer, demostraron que una terapia breve de infusión subcutánea continua de ketamina es efectiva, en una dosis inicial de 100 mg por día, con incremento de hasta 300 mg con dosis máxima de 500 mg diarios si el control del dolor no es adecuado. El tratamiento se continuó por un lapso de 3 a 5 días, utilizando la menor dosis eficaz, o una dosis máxima de 500 mg diarios. Los resultados fueron que el 88% de los pacientes con dolor somático y el 61% con dolor neuropático respondieron satisfactoriamente, e incluso el 83% mantuvieron niveles adecuados de dolor durante las ocho semanas siguientes a la suspensión del tratamiento. En otro reporte de caso publicado por Bam et al referente a una niña de dos años de edad con dolor refractario secundario a neuroblastoma metastático, se refiere que se le administró una infusión intravenosa de ketamina, y que 24 horas posterior a ésta manifestó un adecuado control del dolor y una mejoría de la capacidad cognitiva. En estudios efectuados por Mercadante et al a 10 pacientes con dolor neuropático por cáncer refractario al uso de opioides, la ketamina parenteral en forma de bolo intravenoso en dosis de 0.25-0.5 mg/kg disminuyó de forma significativa la intensidad del dolor en casi todos los pacientes. Yang, en un reporte de caso de una paciente de 77 años con

cáncer de recto con metástasis vertebrales e infiltración del plexo sacro, inició con esquemas de medicamentos vía oral y opioides transdérmicos y debido a falla en control del dolor, se le colocó un catéter espinal con infusión de morfina y bupivacaína, sin resultados satisfactorios. Se agregó ketamina 1.0 mg/kg por vía intratecal, la cual redujo la dosis intratecal de morfina requerida para controlar el dolor por cáncer y casi eliminó su dolor neuropático. Se administró por espacio de 21 días, hasta el fallecimiento de la paciente. Carr et al, en un estudio doble ciego con 20 pacientes con dolor crónico por cáncer utilizaron ketamina intranasal versus placebo. Quienes usaron ketamina intranasal (10 mg spray máximo #5 por día) obtuvieron mayor alivio de sus síntomas, en comparación con aquéllos que emplearon placebo, con inicio de la analgesia en 10 minutos y duración del efecto por 60 minutos⁽²⁴⁾.

Gammaitoni et al realizaron un estudio en cinco pacientes con dolor neuropático resistente a opioides y utilizaron ketamina tópica, presentación en gel, en dosis de 0.093 mg/kg a 9.33 mg/kg, dependiendo del área de superficie y la zona de la aplicación. Todos los pacientes percibieron disminución significativa del dolor después de quince minutos de la aplicación. Los autores recomiendan la utilización de la ketamina en gel sólo cuando se han agotado todas las medidas de primera y segunda opción⁽²⁴⁾.

El Dr. Perry Fine, anestesiólogo y especialista en medicina paliativa de la Universidad de Utah, ha desarrollado el siguiente protocolo para el control del dolor refractario por cáncer, en cuidados paliativos, con resultados satisfactorios durante los últimos años:

1. Ketamina en bolo en dosis de 0.1-0.2 mg/kg IV o 0.5 mg/kg SC o IM (idealmente, utilizar el acceso intravenoso, por la rapidez y efectividad para titular las dosis del fármaco). Asegurar monitoreo de signos vitales y escala del dolor. Explicar a los pacientes la posibilidad de experimentar alucinaciones, en especial a aquéllos que no son capaces de comunicarse adecuadamente debido a su enfermedad.
2. Si tras 15 minutos de la aplicación de la dosis IV, o 35-45 minutos después de la dosis SC o IM no hay disminución significativa del dolor, utilizar el doble de la dosis de ketamina indicada. Continuar el monitoreo y el doblaje de las dosis hasta que haya disminución significativa del dolor o aparición de efectos secundarios indeseables, como aumento de las secreciones (contrarrestado con el uso de un antisialogogo del tipo glucopirrolato, escopolamina o atropina) o sensaciones disforicas (contrarrestadas por el uso de benzodiacepinas como diazepam o lorazepam o fenotiazidas/butirofenonas como clorpromacina o haloperidol).
3. Calcular la dosis total administrada y la duración de su efecto e iniciar una infusión continua IV o SC determinada horariamente y calculada de la siguiente manera: dosis total

administrada/duración estimada del efecto = velocidad de infusión en mg/h. Monitorizar y ajustar la velocidad de la infusión, según los signos y síntomas del paciente.

4. Disminuir en un 50% la dosis del opioide utilizado y disminuirla a la mitad cada 6-12 horas, según lo tolerado por el paciente. Tener listo un bolo de opioide, por si aparecen síntomas de abstinencia. Aplicar nuevos bolos de ketamina e incrementar la dosis de la infusión si es necesario hasta la aparición de efectos psicomiméticos desagradables⁽²⁴⁾.

Tenemos también a las α -2 agonistas como la dexmedetomidina (Figura 2) como fármacos para el tratamiento de dolor refractario. Los receptores adrenérgicos α -2 (o adrenoreceptores) son receptores transmembrana que están compuestos por las proteínas-G excitables que cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares, los cuales pueden ser mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos; éstos actúan al reducir la entrada de calcio en las terminales del nervio. El receptor adrenérgico α -2 consiste en tres isoreceptores: α -2a, α -2b y α -2c, que se ligan a agonistas y antagonistas α -2 con afinidades similares y que comparten una homología de composición aminoácida de aproximadamente 70 a 75%⁽²⁵⁾.

La activación α -2 adrenérgica constituye una parte esencial en la red intrínseca de control del dolor en el sistema nervioso central. Éste se encuentra densamente distribuido en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de los seres humanos y se cree que es el principal sitio de acción en el que se producen efectos analgésicos⁽²⁵⁾.

Los fármacos agonistas α -2 adrenérgicos producen sedación, ansiólisis e hipnosis, además de analgesia y simpaticolisis; estos medicamentos componen una generación de fármacos que se acoplan a los receptores adrenérgicos α -2, y a partir de esta unión conciben modificaciones moleculares en las células diana que los contienen, engendrando una extensa gradación de efectos. La sedación e hipnosis se originan gracias al efecto que ejercen en los receptores del *locus ceruleus*, al aumentar la liberación GABAérgica. También parecen inhibir el paso de calcio por los canales de calcio tipo L y P y facilitan el paso a través de los canales de

calcio dependientes de voltaje y la analgesia a través de los receptores α -2 situados tanto en el *locus ceruleus* como en la médula espinal. Su acción se puede revertir con facilidad por los antagonistas α -2 adrenérgicos. Al igual que los receptores adrenérgicos, los α -2 agonistas producen tolerancia después de la administración prolongada⁽²⁵⁾.

Los receptores adrenérgicos involucrados en la analgesia son los tipos α -2a y α -2c, ambos con localización en las terminales nerviosas aferentes primarias de las fibras C y en algunas áreas de la médula espinal, tales como el asta dorsal superficial. La médula espinal contiene niveles insignificantes de receptores α -2b adrenérgicos, éstos parecen estar ubicados tanto a nivel presináptico, postsináptico y extrasináptico; se han encontrado en las plaquetas, hígado, páncreas, riñones y ojos. El agonismo en el receptor α -2a parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpaticolisis, neuroprotección e inhibición de secreción de la insulina. El agonismo en el receptor α -2b anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce la vasoconstricción en las arterias periféricas. El receptor α -2c está asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial. Las respuestas fisiológicas reguladas por los receptores α -2 varían dependiendo de su ubicación. La estimulación de los receptores α -2 en el cerebro y en el cordón espinal inhibe la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. Las respuestas de otros órganos a la estimulación de los receptores α -2 incluyen la disminución de la salivación, la secreción y la motilidad gástrica, así como la inhibición de la renina y mayor filtrado glomerular; también mayor secreción de sodio y agua renal y menor presión intraocular, además de una disminución en la secreción de la insulina desde el páncreas⁽²⁵⁾.

La absorción hacia el líquido cefalorraquídeo es rápida, aunque el modelo farmacocinético que sugiere es el de un proceso de absorción bifásica, pudiéndose detectar un retraso de al menos 30 minutos entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial. Por vía transdérmica presenta una biodisponibilidad del 51%, con una vida media terminal de 5.6 horas, apreciándose un efecto sedante entre una y dos horas después de su administración. Después de su infusión intravenosa, la dexmedetomidina tiene una fase rápida de distribución, con una vida media de unos seis minutos, vida media de eliminación terminal de aproximadamente dos horas con aclaramiento de 39 litros por hora. El volumen de distribución en estado estable es de 118 litros aproximadamente. Ésta sufre una amplia biotransformación en el hígado; se excreta por la orina (95%) y materia fecal (5%). Los principales metabolitos excretados son los N-glucuronatos (G-DEX-1 y G-DEX-2) y el N-metilO-glucuronato. La vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) es de aproximadamente dos horas. Ejerce un profundo efecto en los parámetros cardiovasculares, a altas

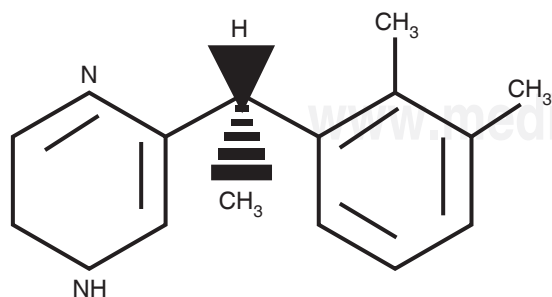


Figura 2. Estructura molecular de la dexmedetomidina.

dosis provoca una marcada vasoconstricción, demostrando una farmacocinética no lineal; administrada dentro de un rango terapéutico de 0.5-1 ng/mL, los parámetros farmacocinéticos no se alteran por edad, peso, ni enfermedad crónica como la insuficiencia renal. Cuando se utiliza en forma intramuscular, la concentración plasmática máxima se alcanza de 1.6 a 1.7 horas, con una vida media de eliminación de 1.6 a 2.4 horas y un aclaramiento plasmático total de 0.7 a 0.9 L/kg/h; volumen aparente de distribución de 2.1 a 2.6 L/kg. La relación entre las concentraciones plasmáticas obtenidas y las variables farmacodinámicas estudiadas (nivel de vigilancia, presiones sanguíneas y niveles plasmáticos de norepinefrina) fueron consistentes con un modelo farmacodinámico lineal. La farmacocinética de la dexmedetomidina en los niños es predecible, con una vida media final de 1.8 horas, con una disminución de la respuesta hemodinámica al incremento de la dosis⁽²⁵⁾.

Las dosis administradas por vía subcutánea o intramuscular son rápidamente absorbidas, con un volumen de distribución de 300 litros, con una amplia distribución tisular y cinética tricompartmental. El porcentaje de unión a proteínas promedio de la dexmedetomidina es del 93.7%, uniéndose principalmente a la seroalbúmina y α 1-glicoproteína ácida. El sexo y la insuficiencia renal no inciden sobre la unión proteica. En los pacientes con insuficiencia hepática se pueden presentar alteraciones en la unión, que se traducen en valores de depuración más bajos. El metabolismo es principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación. La dexmedetomidina es eliminada por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glucurónidos. La presencia de varios fármacos de uso habitual en terapia intensiva (por ejemplo, fentanyl, ketorolaco, teofilina, digoxina y lidocaína) prácticamente no incide sobre la unión de la dexmedetomidina a las proteínas plasmáticas, tampoco altera significativamente la unión proteica de otros fármacos (por ejemplo, fenitoína, ibuprofeno, warfarina, propranolol, teofilina y digoxina). La depuración total de la dexmedetomidina en el organismo se calcula en 39 L/h (0.54 L/h/kg). La conversión quirál de dexmedetomidina a su *levo*-enantiómero es mínima y carece de importancia clínica⁽²⁵⁾.

Para la administración de la dexmedetomidina se debe monitorizar la presión arterial y gráfica de electrocardiograma, ya que los cambios hemodinámicos pueden resultar en trastornos del ritmo o en hipotensión; por ello se debe tener mucha precaución en los pacientes con alguna patología cardíaca o circulatoria (bloques AV, choque), la aplicación en bolos menores a 1 μ g/kg o la infusión continua a dosis menores a 0.2 μ g/kg/hora no parecen producir cambios importantes en la hemodinamia del paciente⁽²⁰⁾.

La dexmedetomidina es el fármaco que se utiliza como agonista de los receptores α -2 provocando los efectos ya señalados, ya que actúa en los tres subtipos de receptores. El descenso de la concentración de AMPc por la acción

de la dexmedetomidina no puede explicar algunos de los efectos fisiológicos observados por lo que se han propuesto mecanismos alternativos para detallarlos, entre los que se encuentran: 1. La apertura de canales de calcio dependientes del voltaje. 2. El aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas. 3. La apertura de diferentes tipos de canales de potasio hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal⁽²⁵⁾.

Una gran ventaja de la dexmedetomidina es su efecto sedante que *per se*, puede disminuir los puntajes de dolor percibido por el paciente; en otras épocas, la sedación no solía asociarse con calma y relajación, sino con un estado de estupor e, incluso, de anestesia. En la actualidad brinda un beneficio en anestesiología y, en especial importancia, para quienes se encuentran en el ámbito de la terapia intensiva, donde los pacientes pueden estar propensos a la agitación por diversas causas psíquicas o físicas. En dosis sedantes, disminuye de forma dosis-dependiente las concentraciones de GMPc cerebeloso. A nivel de los receptores, ejerce su acción hipnótico-sedante; a nivel del *locus ceruleus* mediante su unión a los receptores α 2a de este grupo celular, provoca una disminución dosis-dependiente de la liberación de nora-drenalina, disminuye a su vez la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex, habiéndose establecido que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica están asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño⁽²⁵⁾.

Los efectos ventilatorios de los receptores α 2 adrenérgicos tienen una escasa implicación en el control central de la respiración. La dexmedetomidina a concentraciones que producen una sedación considerable, disminuye la frecuencia respiratoria, pero mantiene la pendiente de la curva de respuesta respiratoria al CO₂, ya que el sueño no REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnica; los efectos sobre la respiración son explicados por el estado de sueño inducido al actuar sobre el *locus ceruleus*. Los cambios en la ventilación parecen similares a los observados durante el sueño normal y son ante todo un descenso del volumen corriente, con un escaso cambio en la frecuencia respiratoria. La dexmedetomidina puede ser un complemento útil anestésico para los pacientes que son susceptibles a la depresión respiratoria inducida por los narcóticos. En los pacientes sometidos a sedación intravenosa con dexmedetomidina y anestésico tópico orofaríngeo para intubación con fibroscopio óptico no se observan cambios en saturación con éxito al procedimiento y ningún paciente tuvo evidencias de depresión respiratoria por el dióxido de carbono. Se ha utilizado con éxito para procedimientos de laringoscopia directa y broncoscopia en niños con necesidad de ventilación espontánea por predictores de dificultad a la ventilación⁽²¹⁾.

La sedación puede aliviar la inquietud o la agitación del paciente, disminuyendo la ansiedad, la cual puede causar o realimentar la agitación. Lo ideal es administrar sedación en niveles que produzcan comodidad en el paciente y conserven su capacidad de respuesta, es decir, que al estímulo responda orientado y comunicativo. Cuando la sedación se acompaña de esta condición, permite que el paciente colabore y cumpla mejor con las instrucciones del equipo tratante, con conocimiento sobre su estado subjetivo y expresión de sus necesidades a través de viva voz, con gesticulaciones o el movimiento de extremidades. Presenta adecuado perfil de seguridad para hipotensión y bradicardia, con disminución de benzodiacepinas, propofol y otros sedantes. La población tratada con cirugía bariátrica también se beneficia con aplicación de dexmedetomidina debido a la producción de adecuada sedación y menor incidencia de depresión respiratoria en comparación con la administración de opioides. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sobredosificación, ya que puede causar depresión respiratoria, dificultades para la extubación, estrés psíquico, trastornos metabólicos y depresión inmunológica. En el extremo opuesto, la sedación insuficiente puede causar desorientación, estrés y agitación, hipertensión, taquicardia e hiperventilación. En la población pediátrica se ha administrado vía intranasal, produciendo una sedación mayor que con midazolam oral con una similar cooperación, siendo esta vía efectiva, bien tolerada y conveniente. La dexmedetomidina vía oral comparada con el midazolam oral no provoca diferencias significativas entre los niveles de sedación pre- y postanestésico. Aunque el inicio de la sedación es más rápido con midazolam; con dexmedetomidina se logran menores puntajes de dolor, agitación, vómitos y temblores en el período postoperatorio inmediato; además, la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca se mantuvieron más estables durante los períodos intra- y postoperatorios. Existen estudios en donde se ha confirmado la utilidad para la sedación en niños que son llevados a procedimientos como resonancia magnética o tomografía computada, en los que los niveles de sedación fueron óptimos sin presencia de efectos adversos, en intervenciones invasivas, como colocación de catéteres o férulas, al igual que en procedimientos de anestesia regional⁽²⁵⁾.

El efecto analgésico es factor clave para la difusión del medicamento en el ámbito de pacientes críticos y en la medicina perioperatoria. El dolor tiene efectos psíquicos y físicos, como el temor, la ansiedad y los trastornos del sueño. La respuesta analgésica parece producirse a nivel de la neurona de la raíz dorsal, donde los agonistas alfa 2 bloquean la liberación de la sustancia P en la vía nociceptiva. Se considera que estos efectos analgésicos aparecen gracias a su mecanismo de acción sobre la proteína G inhibitoria sensible a la toxina del pertussis, que incrementa la conductancia a través de los canales del potasio. También está mediada por la activación

de las vías inhibitorias descendentes, gracias al bloqueo de los receptores del aspartato y glutamato. De esta forma, se puede atenuar la hiperexcitabilidad espinal, lo que ejerce un verdadero efecto preventivo al dolor. Dicho de otro modo, su acción analgésica es debida a la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en la médula espinal, donde existe gran número de excitadores alfa-2 adrenérgicos. La adición de dexmedetomidina a morfina IV produce analgesia superior que con morfina sola con menor náusea y carece de sedación adicional y de los cambios hemodinámicos propios de la dexmedetomidina⁽²⁵⁾.

El efecto analgésico central está mediado por la activación de las vías inhibitorias descendentes, gracias al bloqueo de los receptores del aspartato y glutamato. De esta forma se puede atenuar la hiperexcitabilidad espinal, lo que ejerce un verdadero efecto preventivo del dolor al impedir la estimulación eléctrica repetida⁽²⁶⁻²⁹⁾. Han sido aprobados para tratar el dolor neuropático crónico medular, que a su vez se traduce en la liberación de acetilcolina para aliviar el dolor⁽²⁹⁻³¹⁾. Se ha demostrado mejoría a nivel algológico donde otros tratamientos, incluyendo infusión de anestésicos locales, habían fracasado, produciendo disminución de la dosis de opiáceos durante la infusión y hasta 24 horas después aun teniendo una vida media de 2 a 3 horas^(32,33).

La dexmedetomidina para pacientes con dolor de difícil control: en los últimos años se han utilizado diversos medicamentos para el control de dolor en los pacientes que no logran una adecuada analgesia aun con dosis elevadas de opiáceos y AINEs y, entre ellos, la dexmedetomidina ha resultado un fármaco prometedor. En la médula espinal, los alfa-2 adrenérgicos causan analgesia al dolor neuropático mediante la estimulación de la liberación de acetilcolina. Los alfa-2 adrenérgicos, la clonidina vía epidural, la gabapentina y los inhibidores de la recaptación de las monoaminas vía oral fueron aprobados para tratar el dolor neuropático crónico. Estos fármacos comparten un mecanismo común que involucra la estimulación de la médula alfa-2 adrenérgicos, que a su vez se traduce en la liberación de acetilcolina a la columna vertebral, aliviando el dolor neuropático. La morfina, pero no los alfa 2-agonistas, inyectada antes de la lesión del nervio, puede reducir la aparición de dolor después de la lesión, que puede convertirse en dolor neuropático crónico. En contraste, los agonistas-alfa, pero no la morfina, pueden ser más eficaces en el tratamiento del dolor neuropático una vez que se ha desarrollado. En varios modelos de dolor neuropático como el nervio ciático, cuando se añade a los anestésicos locales por vía intratecal, se aumenta la duración de la analgesia. Combinada con el tramadol se produce un efecto analgésico aditivo⁽²⁵⁾.

Entre las ventajas de la utilización de la dexmedetomidina en cuidados paliativos están: la inducción de analgesia de forma rápida, la de ser ahorrador de opiáceos delimi-

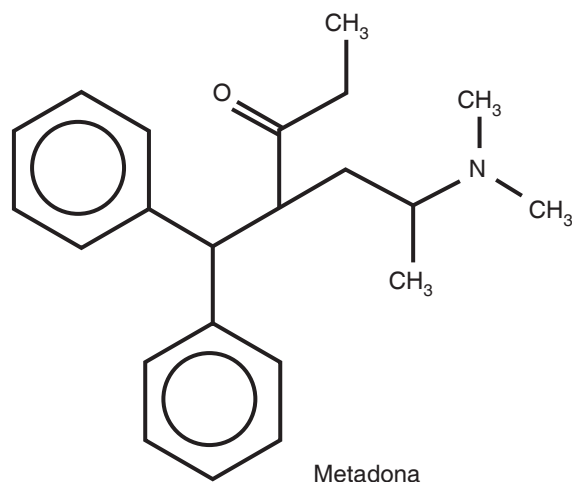


Figura 3. Estructura química de la metadona.

tando los efectos intolerables de los mismos a altas dosis y la de producir analgesia cuando otras intervenciones han fracasado⁽³⁴⁾.

Entre las ventajas de la utilidad de la dexmedetomidina en el contexto de cuidados paliativos están el lograr analgesia de forma rápida, ahorrar dosis de opiáceos –delimitando los efectos intolerables de los mismos a altas dosis– y analgesia cuando otras intervenciones han fracasado. Se ha administrado dexmedetomidina a 0.2 µg/kg/h, manteniendo concentraciones en infusión de 0.1 µg/kg, en los pacientes con dolor refractario sin respuesta a ketamina lidocaína y clonidina evidenciando mejoría en escala análoga numérica, además de lograr disminuir dosis de opiáceos durante la infusión y 24 horas después⁽²⁵⁾.

Los anestésicos locales son fármacos que, aplicados en concentración suficiente en su lugar de acción, impiden la conducción de impulsos eléctricos por las membranas del nervio y el músculo de forma transitoria y predecible. Varios estudios han confirmado el efecto de los anestésicos locales I.V. como analgésicos^(35,36).

La utilización de lidocaína intravenosa puede suprimir descargas neurales ectópicas procedentes de fibras aferentes primarias lesionadas debido a sus propiedades de bloqueo dependiente de canales de voltaje de sodio, además de activación endógena del sistema de opioides⁽³⁷⁾. Se ha observado una duración variable de efecto analgésico que va desde unas pocas horas a semanas después de una sola infusión I.V., con un potencial de alivio significativamente mayor en relación con el período de administración y vida media plasmática^(38,39).

Se han realizado pocos artículos que comparen la diferencia en la efectividad analgésica de la lidocaína versus dexmedetomidina, y en el 2015 se publicó en la unión europea un artículo que dividió en dos grupos los cuales presentaban dolor refractario y se administró perfusión IV (en un grupo dexmedetomidina y otro de lidocaína) y se encontró que la analgesia resultante con ambas infusiones es similar durante el tiempo que se mantiene en infusión y en la postinfusión aunque el número de rescates fue mayor en el grupo de perfusión con lidocaína. Otro rubro fue la sedación en la que el grupo de perfusión con dexmedetomidina durante la infusión no tuvo presencia de complicaciones cardiovasculares y/o respiratorias ni durante ni posteriores a la infusión⁽⁴⁰⁾.

La metadona (Figura 3) es un opioide sintético, con actividad antagonista sobre el receptor NMDA, con alta biodisponibilidad oral, eficacia analgésica y bajo costo, pero con una vida media larga e impredecible. Es útil en pacientes que han desarrollado tolerancia a otros agonistas opiáceos o han desarrollado efectos secundarios graves. En el tratamiento de dolor crónico tiene la ventaja de carecer de metabolitos activos y alta biodisponibilidad después de la administración oral y rectal. Estos hechos hacen que se hayan planteado diversas estrategias de conversión de diversos opioides a metadona. A la hora de rotar a metadona tenemos que tener en cuenta una serie de consideraciones: 1) debe ser realizada por personal entrenado en su manejo, y 2) las dosis equianalgésicas dependen de las dosis del opioide previo.

De tal manera, Ripamonti et al⁽⁴¹⁾ proponen el siguiente método de cambio: si el paciente presenta dosis equivalente de morfina oral diaria entre 30-90 mg/d, utilizar una ratio de 4:1 (morfina: metadona); para dosis de 91-300 mg/d usar 8:1; y para dosis mayores una ratio de 12:1.

Por el contrario, Bruera et al⁽⁴²⁾, también tienen en cuenta la dosis del opioide previo pero su rotación a metadona es la siguiente: si la dosis equivalente de morfina oral diaria previa es inferior a 100 mg/d, se suspende éste y se pauta 15 mg de metadona oral diaria repartida en 3 tomas, con 5 mg de dosis de rescate. Si, por el contrario, la dosis equivalente de morfina oral diaria es mayor a 100 mg/d, se debe reducir entre un 30 y 50% la dosis e iniciar con metadona oral utilizando la ratio 10:1 (morfina:metadona) el primer día, administrándola cada 8 horas. El segundo día reducir otro 30-50% el opioide previo y aumentar la dosis de metadona si persiste el dolor. Por último, en el tercer día se suspende el opioide original y se mantiene la metadona cada 8 horas, utilizando como dosis de rescate un 10% de la dosis total diaria. Para las dosis de rescate, mientras se realiza la titulación, se recomienda utilizar un opioide de liberación rápida.

REFERENCIAS

1. Estrategia Nacional de Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. España, 2007.
2. Shekhar S, Rajagopal M, Gayatri P, Charu S, Altaf GH. A phase II Pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2009;3:85-93.
3. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6:249-252.
4. Covarrubias-Gómez A, Guevara-López U. Manejo del dolor crónico en la paciente obstétrica. En: Carrillo-Esper R (ed.). *Clínicas Mexicanas de Anestesiología*. Volumen 1. México. 2006: 39-51.
5. Merskey H (ed). Classification of chronic pain; descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Monograph for the subcommittee on taxonomy, International Association for the study of pain. *Pain*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier science; 1986.
6. Loeser JD. Medical evaluation of the patient with pain. En: Loeser JD (ed.). *Bonica's management of pain*. 3rd ed. EUA. 2001. pp. 267-278.
7. Pernia A, Torres LM. Tratamiento del dolor oncológico terminal intenso. Process management in pain treatment. 2008.
8. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA*. 2003;290:2476-2479.
9. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: WHO Office of Publications; 1986.
10. National Comprehensive Cancer Network. Clinic Practice Guidelines in Oncology v.1.2004. Cancer Pain. Geneva: WHO Office of Publications; 2004.
11. World Health Organization. National Cancer Control Programmes. Political and Managerial Guidelines. Executive Summary; 2002.
12. Cleary JF. Cancer pain management. *Cancer Control*. 2000;7:120-131.
13. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients last days of life. *J Palliat Care*. 1990;6:7-11.
14. Teng J. Cancer pain and neurolysis. *Semin Anesth*. 2003;22:175-185.
15. Torres LM. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:289-290.
16. Plancarte SR, Mille LJ, Mayer RF. Manejo del dolor en cáncer. *Cir Ciruj*. 2002;70:356-368.
17. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol*. 2002;20:348-352.
18. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*. 2002;10:13-35.
19. Fukshansky M, Are M, Burton AW. The role of opioids in cancer pain management. *Pain Pract*. 2005;5:43-53.
20. Heavner J, Hill S, Hassenbusch S. Opioid use to treat cancer pain and chronic pain: the challenges transcend borders. *Pain Prac*. 2005;5:1-10.
21. González-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: a therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. 2010;135:617-622.
22. Nazarian A, Christianson CA, Hua XY, Yaksh TL. Dexmedetomidine and ST-91 analgesia in the formalin model is mediated by 2A-adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2008;155:1117-1126.
23. Grosu I, Lavand'homme P. Use of dexmedetomidine for pain control. *F 1000 Med Rep*. 2010;2:90.
24. Vargas-Rumoso K, Salas-Herrera I. Ketamina en el manejo del dolor refractario por cáncer. *Acta Med Costarric*. 2006;48:61-63.
25. Carrillo-Torres O y cols. Dexmedetomidina en la medicina actual. *Rev Mex Anest*. 2014;37:27-34.
26. Eisenach J. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology*. 2000;92:308-309.
27. Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N, et al. Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg*. 1995;80:322-327.
28. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Epidural epinephrine and clonidine: Segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology*. 1997;87:785-794.
29. Wienbroun A, Ben-Abraham R. Dextromethorphan and dexmedetomidine, new agents for the control of perioperative pain. *Eur J Surg*. 2001;167:563-569.
30. Hayashid K, Eisenach JC. Spinal-2 adrenoceptor-mediated analgesia in neurophatic pain reflex brain-derived nerve growth factor and changes in spinal cholinergic neuronal function. *Anesthesiology*. 2010;113:406-412.
31. Puke MJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The differential effects of morphine and the a-adrenoceptor agonists clonidine and dexmedetomidine on the prevention and treatment of experimental neurophatic pain. *Anesth Analg*. 1993;77:104-109.
32. Roberts SB, Wozencraft CP, Coyne PJ, Smith TJ. Dexmedetomidine as an adjuvant analgesic for intractable cancer pain. *J Palliat Med*. 2011;14:371-373.
33. Prommer E. Dexmedetomidine: does it have potential in palliative medicine? *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28:276-283.
34. Coyne PJ, Wozencraft CP, Roberts SB, Barton B, Smith TJ. Dexmedetomidine: Exploring its potential role and dosing guideline for its use in intractable pain in the palliative care setting. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24:384-386.
35. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Administración sistemática de agentes anestésicos locales para aliviar el dolor neuropático. Oxford. 2006. En la biblioteca Cochrane plus número 1 [<http://www.update-software.com>]
36. Whizar-Lugo V, Ochoa G. Conceptos actuales en dolor por cáncer. *Anestesia en México*. 2005;17:53-69.
37. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Strigsby B, Dejgård A. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain*. 1990;40:29-34.
38. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:498-506.
39. Ellemann K, Sjögren P, Banning AM, Jensen TS, Smith T, Geertsen P. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain* 1989;5:291-294.
40. Carrillo-Torres O, Gallegos-Allier MM, Jimenez-Olvera. Comparación entre dexmedetomidina en infusión intravenosa vs. lidocaína en infusión intravenosa para el control de dolor refractario a tratamiento opioide en pacientes de cuidados paliativos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2015;22:7-13.
41. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol*. 1998;16:3216-3221.
42. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*. 2002;5:127-138.

www.medigraphic.org.mx