

## EFFECTO POTENCIADOR DE LA AMITRIPTILINA SOBRE LOS ANALGESICOS EN PACIENTES CON DOLOR ONCOLOGICO

\*MARÍA DEL CARMEN LARA-MUÑOZ

\*\*MARÍA DE LA LUZ NAVARRO

\*ARACELI GUARNEROS

\*\*\*RICARDO PLANCARTE SÁNCHEZ

\*ALEJANDRO BAYÓN

\*JUAN RAMÓN DE LA FUENTE

### RESUMEN

Se evaluó la eficacia e un antidepresivo tricíclico (amitriptilina) como potenciador de analgésicos en pacientes oncológicos terminales, con dolor resistente a tratamiento convencional. El estudio se realizó con un diseño doble ciego, controlado con placebo. El efecto del medicamento se determinó mediante tres índices: el dolor al momento de la entrevista, el dolor habitual y el peor dolor durante la última semana, que se calificaron numéricamente. Se definió como mejoría la reducción en por lo menos el 25% del dolor manifestado al inicio del tratamiento. Unicamente en el grupo recibiendo amitriptilina se observaron mejorías del 100%, aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas. Se comentan los resultados y los problemas en la realización de este tipo de estudios.

**Palabras clave:** Dolor oncológico. Antidepresivos. Amitriptilina.

### SUMMARY

The effectiveness of a tricyclic antidepressant (amitriptyline), as potentiator of analgesic drugs was evaluated in patients with terminal cancer, that have shown previously resistance to conventional forms of therapy. The study was conducted in a double blind fashion comparing the study drug with placebo. The assessment of efficacy was carried out using the following indeces: a) the intensity of the pain at the time of the intervention, b) the "usual pain" and "the worse pain" during the last week, giving them numerical value. Improvement was defined as the reduction at least 25% of the pain experienced at the beginning of treatment. Only the group receiving amitriptyline reported 100% improvement of their pain, although the differences between both groups were not statistically significant.

**Key words:** Oncological pain. Antidepressant. Amitriptyline.

**A**proximadamente un tercio de pacientes oncológicos experimentan dolor moderado a severo durante la etapa intermedia de su enfermedad y dos tercios o más lo experimentan durante la etapa terminal.<sup>1</sup>

El manejo exitoso del dolor de la enfermedad maligna avanzada requiere tener conciencia de la importancia de los factores emocionales y conocimiento detallado de las diferentes opciones de tratamiento.

Los medicamentos psicotrópicos han sido recomendados para algunos tipos de dolor crónico<sup>2-14</sup> y parecen particularmente adecuados para el tratamiento del

dolor por cáncer, que es influido prominentemente por factores psicológicos. Dada la íntima asociación entre el dolor crónico y la depresión, no es sorprendente que los medicamentos antidepresivos se hayan recomendado para el dolor por cáncer. Se piensa que estos medicamentos alivian el dolor por uno de varios mecanismos que incluyen: 1) elevación del afecto ó reducción de la ansiedad, 2) potenciación de la analgesia por narcóticos y 3) efecto analgésico directo (5).

La información acerca de la efectividad analgésica de estos medicamentos es limitada y en su mayoría corresponde a reportes de casos y estudios abiertos.<sup>7, 10</sup> A

\*División de Investigación Clínica del I.M.P.

\*\*Instituto de Investigaciones Biomédicas de la U.N.A.M.

\*\*\*Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Cancerología.

Trabajo elaborado en la clínica del Dolor del Instituto Nacional de Cancerología.

Recibido: 2 de julio de 1986. Aceptado: 30 de julio de 1986.

Sobretiros: Ricardo Plancarte. Instituto Nacional de Cancerología. Calle San Fernando núm. 22, Tlalpan 22, D.F.

pesar de ésto, su uso se encuentra muy difundido y aún en los textos se recomienda el uso de antidepresivos como concomitantes de los analgésicos en ciertos pacientes.<sup>8</sup>

El presente estudio intenta evaluar la eficacia de un antidepresivo tricíclico, la amitriptilina, como coadyuvante de analgésicos convencionales, en pacientes oncológicos terminales. Además intenta esclarecer la relación entre el efecto antidepresivo y el posible efecto analgésico de este medicamento.

#### MATERIAL Y METODO

Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología enviados a la Clínica del Dolor del mismo Instituto. Los pacientes tenían las siguientes características: 1) un padecimiento oncológico tratado, 2) sin más opciones terapéuticas, 3) con dolor resistente a analgésicos convencionales. Se excluyeron pacientes que estuvieran recibiendo psicofármacos, con trastornos de la conducción cardiaca, glaucoma, período de convalecencia del infarto al miocardio y depresión mayor.

Se realizó al paciente una entrevista estructurada evaluando las características del dolor así como la medición recibida. La medición de la intensidad del dolor se realizó mediante una escala numérica del 0 (ausencia de dolor) al 10 (el peor dolor que pueda imaginar). Para el análisis de la eficacia del medicamento se emplearon 3 índices de dolor: 1) el dolor al momento de la entrevista, ("en este momento, qué calificación le daría a su dolor?"); 2) el peor dolor de la semana ("cuál fue el peor dolor que tuvo durante la semana?") ("qué calificación daría a este dolor?") y 3) el dolor que habitualmente presentaba el paciente ("qué calificación daría al dolor que presenta con más frecuencia"). La ansiedad y la depresión se evaluaron mediante las escalas de Hamilton correspondientes. Se proporcionó a los pacientes el medicamento en cápsulas con apariencia idéntica, conteniendo placebo o amitriptilina (25 mg) en forma doble ciega y de acuerdo a una asignación aleatoria realizada por un investigador ajeno al proyecto. Se entrevistaron a los pacientes semanalmente y se les incrementó la dosis del medicamento en 25 mg por semana, hasta una dosis máxima de 200 mg.

Los pacientes continuaron con la medición analgésica que recibían previamente a su ingreso al estudio.

El análisis de los resultados se realizó de la siguiente manera: prueba de Wilcoxon para diferencias pre-postratamiento, U. de Mann Whitney para diferencias entre ambos grupos, prueba de Spearman para la correlación entre mediciones y prueba exacta de Fisher para evaluar la diferencia en el número de pacientes que mejoraron con cada tratamiento.<sup>15</sup>

#### RESULTADOS

Ingresaron al estudio 19 pacientes de los cuales 16 se evaluaron después de 2 semanas de tratamiento. Las características clínicas y demográficas se muestran en el Cuadro I.

CUADRO I  
CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

	Amitriptilina n = 9	Grupo	Placebo n = 7
Variable		$\bar{x} \pm d.e$ (rango)	
Edad (años)	$46.0 \pm 14.0$ (33-69)	$53.0 \pm 16.0$ (43-79)	
Escolaridad (años)	$3.4 \pm 2.5$ (0-6)	$3.1 \pm 1.7$ (0-5)	
Tiempo de evolución (meses)	$12.4 \pm 10.0$ (3-36)	$55.5 \pm 57.0^*$ (12-156)	

\*t = 2.23, (14 g.l.) p < .05

Los resultados de las evaluaciones de dolor, depresión y ansiedad no muestran diferencias significativas entre ambos grupos (amitriptilina y placebo) al inicio del tratamiento.

No se observó correlación entre los niveles de ansiedad o depresión y el dolor reportado en ninguno de los dos grupos.

La correlación entre la ansiedad y la depresión fue significativa en ambos grupos y de mayor intensidad en el grupo con placebo.

Los distintos índices de dolor no tuvieron correlación entre sí, a excepción del reporte de dolor habitual que correlacionó significativamente con el reporte de dolor actual en los pacientes con amitriptilina. No hubo cambios significativos pre-postratamiento en las variables estudiadas, aunque en el grupo con amitriptilina se observó disminución en la ansiedad, depresión, dolor durante la entrevista y reporte del peor dolor durante la semana. En el grupo con placebo se observaron disminuciones en las puntuaciones de depresión y reporte del peor dolor durante la semana, que no fueron significativas.

La mejoría se definió como una disminución en por lo menos el 25% del nivel inicial de dolor. En la evaluación del dolor durante la entrevista, 29% de los pacientes con placebo mejoraron, vs. 67% de los que recibían amitriptilina. En cuanto al dolor habitual 43% de los pacientes que ingerían amitriptilina. En el reporte del peor dolor durante la semana, 57% de los pacientes con placebo y 56% de aquellos con amitriptilina reportaron mejoría.

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, únicamente en el grupo con amitriptilina se encontraron mejorías del 100%. La disminución en el dolor habitual de los pacientes con placebo se correlacionó significativamente con la disminución en el nivel de ansiedad, y la disminución en el reporte del peor dolor durante la semana se correlacionó con la disminución en la depresión. En el grupo con amitriptilina también se observó esta correlación significativa (depresión vs. el peor dolor de la semana); la disminución en el nivel de ansiedad correlacionó con la disminución en la puntuación de depresión. Los analgésicos consumidos por los pacientes incluían prodolina, darvon y demerol. No hubo cambios en el consumo de analgésicos durante el estudio ni diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

### CONCLUSIONES

Los pacientes cuyo padecimiento maligno es considerado fuera de tratamiento, únicamente reciben medidas paliativas para el manejo de los síntomas. Uno de los síntomas más frecuentes en estos pacientes es el dolor, que puede ser intermitente o constante, leve o intenso y que modifica desfavorablemente la calidad de vida del paciente. En estas circunstancias, cualquier medida que tienda a la supresión o disminución de este síntoma debe ser tomada en cuenta.

El efecto de los psicofármacos, sobre el dolor, particularmente de los antidepresivos, ha sido objeto de estudio en los últimos años.<sup>2</sup> Sus principales indicaciones han sido en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica, en el llamado dolor psicógeno y en otros síndromes dolorosos. En algunas series se han incluido pacientes con dolor de causa oncológica y se han reportado buenos resultados.<sup>2-10</sup>

En la evaluación de los ensayos clínicos existen varios aspectos a considerar. El primero lo constituye las características de la muestra. La homogeneidad de ésta constituye un factor importante en la evaluación de resultados. Al ser pacientes sin otras opciones terapéuticas, el alivio de los síntomas se constituye en una meta en sí misma, y aún tratándose de pacientes con diferentes diagnósticos, diferentes tiempos de evolución y diferentes tratamientos previos, el objetivo del tratamiento queda definido claramente: el alivio del dolor. Esto nos lleva a un segundo aspecto, la evaluación del dolor. Como experiencia subjetiva, la única forma que tenemos de conocerla es a través de lo que nos comunica el paciente. Las escalas empleadas comúnmente son de dos tipos: escalas análogas visuales y escalas de descriptores verbales. Las primeras tienen la desventaja que requieren cierta capacidad de abstracción, ya que implican la capacidad de traducir una experiencia subjetiva a la longitud de una línea. Las segundas tienen la

desventaja de ser mediciones gruesas y no es fácil identificar cambios. Sin embargo, entre ambos tipos de medición existe una fuerte correlación.

En la muestra estudiada, su baja escolaridad limita el empleo de escalas análogas, ya que un porcentaje de pacientes no entienden lo que se les solicita. Hemos controlado que las calificaciones numéricas del dolor correlacionan con las escalas análogas visuales, lo que le confiere validez concurrente a este tipo de medición, que además, permite la evaluación de todos los pacientes ya que es fácilmente comprendida por ellos.

En este estudio empleamos 3 índices diferentes en la evaluación del dolor ya que ésta no es una experiencia constante; empíricamente la dividimos en tres componentes: 1) el dolor al momento de la entrevista, 2) el dolor habitual y 3) el peor dolor experimentado durante la semana.

Aunque existen pocos estudios sistemáticos de la relación entre depresión y dolor, son experiencias que se han asociado entre sí principalmente en estudios epidemiológicos.<sup>9, 17</sup> En este estudio, no encontramos correlación entre las evaluaciones de ansiedad y depresión con las de dolor.

Un hallazgo de nuestro estudio fue la nula correlación entre los índices de dolor, lo que parece indicar que son experiencias diferentes y sobre las que el tratamiento tiene un efecto diferente. Sin embargo en el grupo de pacientes con amitriptilina, el dolor durante la entrevista correlacionó significativamente con el dolor habitual lo que parece indicar que en algunos casos, el dolor que manifiesta el paciente durante la entrevista es representativo de su experiencia habitual. El efecto del tratamiento también es desigual y aunque las diferencias no fueran significativas, en los pacientes tratados con amitriptilina hubo reducción en cuatro de las mediciones realizadas (ansiedad, depresión, dolor durante la entrevista y el peor dolor durante la semana).

Los pacientes tratados con placebo disminuyeron su puntuación, de manera no significativa, en dos mediciones (depresión y el peor dolor durante la semana). La disminución en la depresión y el peor dolor durante la semana, en ambos grupos, puede atribuirse a un efecto inespecífico de la relación médico-paciente.<sup>18</sup> Es conveniente recordar que en estos pacientes se han agotado los recursos terapéuticos oncológicos y son enviados a la clínica del dolor como un recurso para el manejo multidisciplinario del dolor; la relación con el médico se inicia con una actitud muy positiva por parte del paciente, probablemente durante las últimas semanas ha percibido la actitud de pesimismo de los médicos tratantes y el hecho de ingresar a un protocolo de investigación, aún siendo de medidas paliativas, le hace abrigar nuevas esperanzas. En el contexto de esta relación, la ingesta

de medicamentos, aun de los previamente prescritos, se hace más regular, lo que aunado al nuevo medicamento (amitriptilina o placebo) influye sobre parámetros como "el peor dolor de la semana". Esto parece apoyarse en la correlación del cambio en la depresión con el cambio en el peor dolor de la semana, correlación significativa en ambos grupos (amitriptilina y placebo).

La diferencia en el efecto de la amitriptilina y el placebo no fue significativa, sin embargo se observó una tendencia a la superioridad de la amitriptilina, con mejorías del 100% en este grupo.

Aunque no se observaron cambios en el consumo de analgésicos convencionales, es útil mencionar que a un paciente a quien se le administraba demerol, fue posible substituirle este medicamento por propoxifeno en

combinación con amitriptilina, con una mejoría del 50% en su dolor habitual.

Las principales limitaciones de este estudio son dos. Por un lado, el número reducido de pacientes y por otro, el tiempo limitado de seguimiento. Esto último puede entenderse si consideramos que se trata de pacientes terminales que cuando perciben que el tratamiento que se les está ofreciendo es únicamente paliativo, prefieren abandonar el hospital ya sea en busca de tratamientos alternos, o como algunos de ellos manifiestan, para "morir en su casa". A pesar de estas limitaciones, consideramos que este tipo de estudios son útiles, ya que como se mencionó antes, el estudio de medidas que pueda ofrecerse a estos pacientes está plenamente justificado.

## REFERENCIAS

1. BONICA J J: *Importance of the problem*. En: J J Bonica, V Venafredda (eds.) *Advances in pain research and therapy*. Vol. 2. Raven Press, Nueva York, 1-12, 1979.
2. BUTLER S: *Present status of tricyclic antidepressants in chronic pain therapy*. En: Benedetti, C. (ed) *Advances in pain research and therapy*, Vol. 7 Raven Press, Nueva York, 173-197, 1984.
3. CLARKE IMC: *AMitriptyline and perphenazine in chronic pain*. Anaesthesia 1981; 36:210-212.
4. DUTHIE A M, INGHAM V A: *Amitriptyline and perphenazine in chronic pain*. Anaesthesia 1982; 37:87-88.
5. FEINMANN CH: *Pain relief by antidepressants: possible modes of action*. PaiN 1985; 23:1-8.
6. JOHANSSON F, VON KNORRING L I: *A double-blind controlled study of a serotonin uptake inhibitor (zimelidine) versus placebo in chronic pain patients*. Pain 1979; 7:69-78.
7. KOCHER R: *The use of psychotropic drugs in the treatment of chronic, severe pain*. Eur Neurol 1976; 14:458-464.
8. LEWIS B J: *Management of pain; pharmacologic approaches*. En: DeVita, U T, Hellman S, Rosenberg S, (Eds) *Principles and practice of oncology*. J B Lippincott Company, Filadelfia, 1958-1965, 1982.
9. MAGNI G, BERTOLINI C: *Chronic pain as a depressive equivalent*. Postgraduate Med 1983; 73:79-90.
10. MERSKEY H, HESTER R A: *The treatment of chronic pain with psychotropic drugs*. Post Med J 1972; 48:594-598.
11. MITAS J A, MOSLEY C A, DRAGER A M: *Diabetic neuropathic pain: control by amitriptyline and fluophenazine in renal insufficiency*. South Med J 1983; 76:463-467.
12. NOYES R: *The treatment of cancer pain*. Psychosomatic Med 1981; 43:57-70.
13. PILOWSKY L, HALLET E C, BASSETT D L, THOMAS P D, PENHALL R K: *A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain*. Pain 1984; 14:169-179.
14. RASKIN D E: *MAO inhibitors in chronic pain and depression*. J Clin Psychiatr 1982; 43:122.
15. SIEGEL S: *Estadística no paramétrica*. Editorial Trillas, México 1985.
16. STERNBACH R A, JANOWSKY D S, HUEY L Y, SEGAL D S: *Effects of altering brain serotonin activity on human chronic pain*. En: J J Bonica, Albe-Fessard D. (eds) *Advances in pain research and therapy*, Vol. 1 Raven Press, Nueva York, 601-606, 1976.
17. TURNER J A, ROMANO J M: *Review of prevalence of coexisting chronic pain and depression*. En: Benedetti, C. (ed) *Advances in pain research and therapy*. Vol. 7. Raven Press, Nueva York, 123-130, 1984.
18. WOLBERG L R: *The technique of psychotherapy, part 1*. Grune & Stratton, Nueva York, 23-33, 1977.