FÁRMACOS ANALGÉSICOS EN DOLOR CRÓNICO

Dr. Daniel Samper

1) ANALGÉSICOS, ANTIINFLAMATORIOS I ANTIPIRÉTICOS NO ESTEROIDALES (AINE)

Este grupo de fármacos es el más utilizado en el mundo. A pesar de las diferencias químicas estructurales entre ellos, comparten la mayoría de sus propiedades terapéuticas. Juntamente con los opioides constituyen los pilares básicos del tratamiento analgésico actual.

Se caracterizan por poseer en diversos grados, actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. En todos ellos está presente una acción bioquímica que es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima que transforma el ácido araquidónico en diferentes eicosanoides: las prostaglandinas, la prostaciclina y los tromboxanos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Todos los AINE inhiben la actividad de la ciclooxigenasa

Desde hace unos años se conocen dos formas diferentes de ciclooxigenasa: una forma fisiológica, que es la COX-1 y una forma inducible que es la COX-2.

La primera de ellas se encuentra en los tejidos normales realizando funciones fisiológicas y homeostáticas (mucosa gástrica, riñón, plaquetas, endotelio vascular). La concentración tisular de COX-1 puede aumentar de dos a cuatro veces. La COX-2 es prácticamente indetectable en los tejidos normales y su actividad parece expresarse en células que conducen a la producción de inflamación. Su concentración en determinadas circunstancias puede aumentar de 10 a 80 veces.

La mayoría de AINE poseen acciones sobre la COX-1 y 2. Parece que la inhibición de la COX-1 sería la responsable de los efectos indeseables característicos de estos fármacos, mientras que la acción sobre la COX-2 sería la responsable de la acción terapéutica: analgésica, antiinflamatoria y antitérmica.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS TERAPÉUTICAS

A) ACCIÓN ANALGÉSICA:

LA actividad analgésica es de intensidad moderada estando incluidos en el primer escalón analgésico de la escala de la O.M.S.

Su utilidad está demostrada en todos los dolores de origen articular, muscular, dentario y también les cefaleas migrañosas. En resumen, en todos aquellos dolores en que participan de una forma destacada las prostaglandinas, los AINE, tienen una indicación clara. La eficacia analgésica depende del AINE y no guarda relación con la eficacia antiinflamatoria. (el paracetamol es un fármaco analgésico y no tiene ninguna acción antiinflamatoria).

Como con el resto de acciones la actividad analgésica está limitada por las dosis máximas de cada AINE.

B) ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA:

La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas bloquea sus acciones dilatadora e hiperalgésica. Mejorando pues los signos flogóticos. Sin embargo se debe tener en cuenta que el potencial antiinflamatorio de los AINE no es igual, teniendo unos más

potencia antiinflamatoria que otros y que hay algunos de ellos (metamizol y paracetamol) con escaso o nulo efecto antiflogótico.

C) ACCIÓN ANTITÉRMICA:

Los analgésicos antitérmicos reducen la temperatura corporal cuando está aumentada por la acción de pirógenos. La respuesta se produce en forma de vasodilatación y sudoración, mecanismos que favorecen la eliminación del calor.

D) OTRAS ACCIONES: antiagregante (AAS) y uricosúrica (fenilbutazona).

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS NO DESEABLES

1. GASTROINTESTINALES

Son frecuentes los menores: *pirosis, dispepsias, gastritis, gastralgias, diarrea, estreñimiento, etc.* Pero el más preocupante es la capacidad para lesionar la mucosa gastrointestinal (preferentemente la gástrica y la duodenal), provocando erosiones y úlceras que pueden ocasionar complicaciones como hemorragias y perforaciones. También pueden aparecer, aunque con menor frecuencia alteraciones intestinales.

El riesgo de gastrolesividad aumenta cuando la edad supera los 60 años, cuando hay antecedentes de problemas gastrointestinales, o cuando se utilizan corticoides a la vez.

Curiosamente, el riesgo es más grande durante los tres primeros meses de tratamiento.

2. ACCIÓN RENAL

A) Toxicidad aguda: En situaciones patológicas en las que está comprometida la perfusión renal, el riñón incrementa la producción de prostaglandinas, quienes tienen la capacidad del riñón de regular el balance hídrico. La alteración de estos procesos debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINE, puede derivar en la aparición de edemas, insuficiencia cardíaca e hipertensión.

B) Toxicidad crónica: El consumo prolongado y constante de AINE puede producir una nefropatía intersticial crónica que acaba con una necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. La asociación de dos o más AINE puede potenciar la formación de la lesión. Esta complicación es reversible si se deja de consumir AINE.

3. HIPERSENSIBILIDAD

Los AINE tienen una tendencia a provocar reacciones de carácter alérgico y pseudo alérgico. En el primer caso, se trata de reacciones en las que existe un mecanismo inmunológico.

Síntomas: erupciones cutáneas, urticaria, eritema multiforme, fotodermatitis, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), entre las reacciones de localización dérmica, y también puede cursar con angioedema, rinitis, asma bronquial, diarrea y shock anafiláctico.

4. REACCIONES HEMATOLÓGICAS

Son menos frecuentes que las anteriores y la mayoría de las reacciones hematológicas se deben a fenómenos en los que intervienen mecanismos inmunitarios. Destacan: agranulocitosis (pirazolidinas, metamizol) y anemia aplásica (pirazolidinas, indometacina, diclofenaco)

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS AINE

A. SALICILATOS. Todos ellos tienen acciones analgésica, antitérmica y antiinflamatoria.

Reacciones adversas: gastrointestinales y hipersensibilidad.

- **Diflunisal:** tiene muy buena actividad analgésica pero escasa actividad antiinflamatoria y poca o nula actividad antitérmica. Se absorbe muy bien por vía

oral. Provoca reacciones adversas gastrointestinales. Existe sensibilidad cruzada entre el diflunisal y el AAS.

Parece ser el AINE con menor repercusión renal

B) PARAAMINOFENOLES:

- **Paracetamol:** actividad analgésica suficiente para dolores leves y de similar eficacia al AAS. Muy poca actividad antiinflamatoria. Discreta pero posible afectación hepática reversible con dosis terapéuticas elevadas.

C) DERIVADOS PIRAZÓLICOS:

- Metamizol. Es un fármaco básicamente analgésico i antitérmico.

La acción analgésica es dosis dependiente. Puede provocar agranulocitosis y anemia aplásica. La acción sobre la mucosa gástrica es escasa si se compara con la de los otros AINE.

2) OPIOIDES

Los analgésicos opioides actúan uniéndose a los receptores opioides proporcionando analgesia en dolor moderado-intenso. Clasificados en débiles y potentes por su potencia analgésica son de amplia utilidad en todo tipo de dolor agudo y crónico. Los analgésicos opioides actúan uniéndose a lugares de acción específicos denominados receptores opioides que se encuentran en el sistema nervioso a nivel pre y post-sináptico. Producen analgesia al interactuar con los receptores opioides. Los opioides disminuyen el componente sensorial y la respuesta afectiva al dolor, pero debido a la amplia distribución de los receptores opioides en el organismo poseen otros efectos farmacológicos como somnolencia, sedación, náusea y vómito, íleo/constipación, retención urinaria, prurito, aumento del tono esfinteriano, euforia, depresión respiratoria, etc. Sin embargo, es muy importante recordar que los efectos se modifican en presencia de dolor, probablemente debido a cambios en el sistema opioide endógeno inducidos por los estímulos dolorosos, lo que tiene relevancia clínica ya que ciertos efectos indeseables (depresión respiratoria, tolerancia, dependencia) son poco frecuentes o su aparición se demora en presencia de dolor².

CLASIFICACIÓN

Los opioides utilizados clínicamente proceden de los alcaloides del opio o de sus derivados sintéticos y semi-sintéticos. Su clasificación es compleja y se ha llevado a cabo de acuerdo a diversos criterios tales como su origen, estructura química, potencia analgésica, duración de acción y su interacción con los receptores opioides (μ , δ , κ) lo que definen sus efectos farmacológicos y su utilización clínica.

Clasificación de los opioides atendiendo a su origen:

- 1) Alcaloides naturales del opio: codeína, morfina
- 2) Derivados semisintéticos: buprenorfina, oxícodona, tramadol
- 3) Opioides sintéticos: dextropropoxifeno, fentanilo, meperidina, metadona y pentazocina

Clasificación opioides según su potencia:

- 1) Débiles o menores: codeína, dextropropoxifeno y tramadol
- 2) Potentes: buprenorfina, fentanilo, meperidina, metadona, morfina, oxícodona y pentazocina

Clasificación opioides según su afinidad a receptores opioides:

- 1) Agonistas puros: codeína, dextropropoxifeno, fentanilo, meperidina, metadona, morfina, oxycodona y tramadol
- 2) Agonistas-antagonistas: pentazocina
- 3) Agonistas parciales: buprenorfina
- 4) Antagonistas puros: naloxona, naltrexona

Agonistas puros son los que se comportan como agonistas muy preferentemente sobre o selectivos sobre receptores μ , no tiene tope en su eficacia analgésica y no revierten o antagonizan los efectos de otros opioides si se administrasen juntos; los agonistas-antagonistas tienen techo analgésico y pueden bloquear la analgesia opioide en un tipo de receptor (μ), mientras que al mismo tiempo activan un receptor opioide diferente (κ). De ello se desprende que los pacientes que estén recibiendo agonistas puros no deben recibir un opioide agonista-antagonista para evita el riesgo de un síndrome de abstinencia y aumento del dolor; los agonistas parciales tienen una eficacia intrínseca relativamente baja en el receptor opioide en comparación con los agonistas puros y tiene efecto techo analgésico; finalmente, los antagonistas puros tienen afinidad por los receptores μ pero carecen de actividad intrínseca.

INDICACION DE OPIOIDES

La indicación fundamental es el dolor moderado a intenso, tanto dolor agudo como crónico, así como en procedimientos anestésicos o diagnósticos dolorosos. En dolor agudo se utilizan en dolor postoperatorio, dolor traumático musculoesquelético o visceral, quemados, dolores isquémicos. En dolor crónico se utilizan en el oncológico de acuerdo a la escalera analgésica de la O.M.S. y en no oncológico basado en experiencias y documentos que avalan su buen uso. Sin embargo no hay estudios a largo plazo debido a la dificultad de mantener el ciego, la presencia de múltiples variables y factores que confunden. Para evitar la aparición de efectos secundarios ante el uso crónico de los opioides la Sociedad Española del Dolor estableció unos criterios de inclusión rigurosos: el tratamiento con opioides mayores está indicado en los pacientes con dolor de intensidad media a grave, en el que han fracasado otros tratamientos y en los que se deben cumplir los siguientes requisitos: 1) Haber sido evaluado de forma detenida y correcta, con establecimiento imprescindible de la etiología del dolor y valorando su intensidad y repercusión funcional, 2) Haber descartado suficientemente toda posibilidad de tratamiento etiológico, 3) No estar incluido en litigios o demandas económicas que tengan relación directa con el dolor o que puedan condicionar su existencia, 4) No presentar psicopatología; en el caso de pacientes con antecedentes adictivos contar con autorización psiquiátrica expresa, 5) Haber sido descartado por una Unidad del Dolor la utilidad de otras terapias no farmacológicas, 6) Haber respondido positivamente a un tratamiento de prueba.

FARMACOCINÉTICA DE LOS OPIOIDES

La vía de administración oral es la más empleada para procesos dolorosos crónicos

La morfina es el más representativo y su farmacocinética la más conocida, incluida la gran variabilidad interindividual.

La morfina se absorbe relativamente bien administrada vía oral, sin embargo, debido al primer paso hepático, junto a mecanismos metabólicos gastrointestinales y su gran variabilidad interindividual hace que su biodisponibilidad no supere el 25-30%. Por ello

su T_{max} oscila entre 20 y 120 min. En el caso de agentes muy liposolubles como la metadona, la biodisponibilidad por vía oral alcanza el 80-90%. Los otros opioides oscilan entre ambos.

Como características diferenciales de los opioides comercializados en nuestro país debemos reseñar los siguientes:

Morfina: sin duda aún la más utilizada presenta como ventaja las múltiples presentaciones retardadas lo que facilitan la titulación y ajuste de dosis en cada enfermo. Buprenorfina y fentanilo ofrecen la ventaja de la administración transdérmica, muy bien aceptada por el paciente por su comodidad y duración (2-3,5 días) lo que facilita la cumplimentación terapéutica. El fentanilo se presenta también en forma de liberación ultrarrápida con absorción transmucosa oral de indicación en dolor irruptivo.

Metadona: su segundo efecto analgésico sobre los receptores NMDA se postuló para indicarla en dolor neuropático, sin embargo también otros opioides parecen tener algún efecto también sobre esos receptores

Oxicodona: sus comprimidos retardados tienen una liberación bifásica, inicialmente rápida, lo que favorece el inicio de la analgésica. Su efecto sobre los receptores κ la hace especialmente útil en dolor visceral

Meperidina: su rapidez de acción vía parenteral y su dificultad en atravesar la barrera placentaria la hacen útil en trabajos de parto.

Tramadol: como la morfina, presenta múltiples presentaciones que lo hacen de elección como opioide débil para titular y ajustar dosis. Además su efecto sobre la noradrenalina y serotonina lo hacen efectivo en el dolor neuropático. Recientemente comercializado en asociación con paracetamol.

Codeína: sólo es posible utilizarla como analgésico en presentaciones con paracetamol

ROTACIÓN DE OPIOIDES

Su objetivo es reducir la aparición de efectos secundarios mediante el cambio del fármaco periódicamente o bien la búsqueda de una mayor eficacia.

A pesar de haberse diseñado guías de conversión de opioides no debe caerse en la tentación de aplicarlas estrictamente dada la variabilidad entre pacientes que pueden llevar a infra o sobredosificación de opioides.

Entre los mecanismos que se aducen a la mejoría tras el cambio de opioide están la tolerancia cruzada menor al efecto analgésico que a los efectos indeseables, variaciones metabólicas interindividuales o bien la presencia de mecanismos de acción adicionales y diferentes a la unión a receptores opioides (tramadol, metadona)

Estudios sobre rotación de opioides muestran que más de dos tercios de los pacientes pueden mejorar tanto en eficacia como en efectos secundarios

Equivalencia de opioides

Fármaco	Dosis (mg/día)		
Buprenorfina transdérmica	35 (µg/h)	52,5 (µg/h)	70 (µg/h)
Fentanilo TTS	25 (µg/h)	37,5 (µg/h)	50 (µg/h)
Morfina retardada	30-60	90	120
Metadona	15-30	45	60
Oxicodona	15-30	45	60
Tramadol	150-300	450	600
Codeína	400	600	800

Guía de conversión/rotación de opioides

- 1) Usar una tabla de equivalencia de dosis entre opioides
- 2) Determinar la dosis inicial
 - a. Si se cambia a cualquier opioide que no sea metadona ni fentanilo, disminuir la dosis equianalgésica en un 25% a 50%
 - b. Si se cambia a metadona, reducir la dosis equianalgésica en un 75% a 90%
 - c. Si se cambia a fentanilo transdérmico, no reducir la dosis equianalgésica
- 3) Considerar ajustes adicionales en base a la condición física y dolor
 - a. Si el paciente es anciano o con fallo orgánico relevante, debe considerarse reducir más la dosis
 - b. Si el paciente tiene dolor severo, disminuir menos la dosis
- 4) Calcular dosis de “rescate” en un 5% a 15% de la dosis total diaria
- 5) Reevaluar y dosificar el nuevo opioide de acuerdo a la respuesta terapéutica y efectos secundarios

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos hasta en un 50% de pacientes. La somnolencia y confusión pueden presentarse en administración aguda del opioide. Otros efectos son la miosis y retención urinaria. El estreñimiento es el más frecuente cuando se utilizan crónicamente, por lo que es imprescindible realizar profilaxis con dieta, hidratación y laxantes. Se ha descrito amenorreas debido a la inhibición de FSH y LH y en ocasiones pueden aparecer mioclonias e hipertonia muscular y alucinaciones. La liberación de histamina puede provocar reacciones alérgicas, especialmente con meperidina y morfina. La depresión respiratoria no supera el 1% siendo más frecuente en relación a la dosis, vía endovenosa, edades avanzadas, sujetos debilitados, asociación a otros depresores del SNC, hepatopatías y sobre todo en insuficiencia respiratoria crónica. La sobredosificación e intoxicación aguda se desarrolla inicialmente con estupor, seguido de somnolencia y coma previamente a la depresión respiratoria. El dolor y la naloxona son los antagonistas principales de estos efectos secundarios. La tolerancia es una adaptación del paciente a la administración repetida del opioide requiriendo dosis incrementales, es un efecto negativo en cuanto a la efectividad pero positivo en cuanto a los efectos secundarios. Finalmente, la dependencia y adicción debe referirse en términos físicos pero no psíquica salvo en casos excepcionales, por lo que debemos hablar de pseudoadicción.

Las interacciones de los opioides se circunscriben a otros depresores del SNC, anticolinérgicos y anestésicos generales. La cimetidina potencia también el efecto depresor. No deben asociarse agonistas puros con agonistas-antagonistas.

3) FÁRMACOS COADYUVANTES

Llamamos coadyuvantes a un grupo muy heterogéneo de fármacos que sin ser primariamente analgésicos, se utilizan con distintas finalidades en el tratamiento de pacientes con dolor.

Así, pueden usarse para potenciar el efecto analgésico de los analgésicos convencionales AINE, no opioides y opioides; o bien pueden utilizarse como analgésicos primarios, incluso siendo considerados como fármacos de primera línea analgésica, lo que sucede con los antidepressivos en algunas situaciones de dolor neuropático, en estas dos situaciones hablaremos de coanalgésicos. Pero también pueden utilizarse para disminuir los efectos adversos de los analgésicos (antieméticos o

laxantes) o para tratar los síntomas concomitantes que exacerban el dolor, en cuyo caso los denominaremos coadyuvantes no coanalgésicos.

Debe considerarse que cuando se administran junto a analgésicos primarios pueden combinarse a éstos en cualquier peldaño de la escala analgésica de la OMS.

Los coadyuvantes pueden ser clasificados según el esquema siguiente:

Coadyuvantes

- Coanalgésicos: Antidepresivos, Anticonvulsivantes, Anestésicos locales, Corticosteroides, Bifosfonatos, Calcitonina, Antagonistas NMDA, Baclofeno, Clonidina, Tópicos
- No coanalgésicos: Neurolépticos, Ansiolíticos, Antieméticos, Laxantes, Psicoestimulantes, Hipnóticos, Antagonistas histamina

Los coadyuvantes con propiedades analgésicas (coanalgésicos) que pueden ser utilizados en pacientes con dolor son:

- Los antidepresivos, grupo de fármacos que aumentan la concentración de aminas neurotransmisoras en la sinapsis. Los fármacos de este grupo se suelen dividir en tricíclicos, heterocíclicos e inhibidores específicos de la recaptación de serotonina. Sólo los tricíclicos y más concretamente la amitriptilina han demostrado su eficacia en el dolor.
- Los anticonvulsivantes, son elementos de gran potencialidad para el tratamiento del dolor lancinante.
- Los anestésicos locales, se basan en su actuación sobre los canales del Na⁺ y pueden administrarse por vía tópica (prilocaína/lidocaína), por vía endovenosa (lidocaína) y por vía oral (mexiletina)
- Los corticosteroides, utilizados por su efecto antiinflamatorio, principalmente en procesos oncológicos y reumáticos
- Los bifosfonatos, usados en osteoporosis severas con una valoración global del riesgo de fractura del sujeto
- La calcitonina, como tto. De la osteoporosis posmenopáusica e hipercalcemia, así como en el dolor asociado a metástasis óseas
- Los antagonistas NMDA, actúan directamente sobre la corteza cerebral y el sistema límbico y antagonizan competitivamente sobre receptores NMDA
- Baclofeno, se administra cuando predomina el dolor por espasticidad de la musculatura estriada
- La clonidina, se utiliza en combinación con opioides o con anestésicos locales por vía espina
- Vía tópica se utiliza la capsaicina y una combinación de anestésicos locales (lidocaína/prilocaína)

Los **antidepresivos** utilizados hoy en el tratamiento del dolor son básicamente los tricíclicos, que actúan como inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y en estudios recientes se sugiere que la venlafaxina y la duloxetina (ésta es el primer antidepresivo con indicación en dolor neuropático diabético), antidepresivos de tercera generación, podría tener también utilidad en el tratamiento del dolor neuropático. Estos antidepresivos tricíclicos reducen algunos tipos de dolor en los cuales no existe componente depresivo. Actúan como analgésicos a dosis por debajo de las requeridas como fármaco antidepresivo.

Los más utilizados son la amitriptilina y la imipramina.

La amitriptilina tiene acción sedante. En caso de requerir acción estimulante, utilizamos la imipramina o la clorimipramina.

Los antidepresivos de tercera generación son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no tienen efecto anticolinérgico y tienen mejor tolerancia.

A pesar de lo atractivo del uso de estas sustancias dada su excelente tolerancia, no se ha podido demostrar acción analgésica de estos antidepresivos en el dolor neuropático.

De primera elección la amitriptilina. Deben pasar al menos 3 semanas para valorar el tratamiento y si es efectivo se debe mantener al menos durante 3 meses. La retirada debe ser gradual. Se inicia a dosis bajas (10 a 25 mg al acostarse), especialmente en pacientes debilitados, e incrementándose lentamente de 10 a 25 mg cada 2 a 4 días hasta 150 mg. El inicio de los efectos analgésicos de la amitriptilina ocurre en la primera o segunda semana después del inicio de la terapia con un pico a las 4-6 semanas.

Imipramina: si intolerancia a amitriptilina. La imipramina es más estimulante lo que puede ocasionar excitación e insomnio en algunos pacientes. Dosis 10-75 mg/día.

La clorimipramina es el fármaco de segunda elección. Es menos sedante y más euforizante que la amitriptilina. Dosis de 10-25 mg/día.

La doxepina es de menor potencia que la amitriptilina y produce menos sedación, confusión e hipotensión. Dosis 50-75 mg/día.

La trazolona es un antidepresivo atípico, neuroléptico y ansiolítico. Es inhibidor selectivo de 5-HT pero de menor intensidad.

Efectos secundarios: Reacciones anticolinérgicas (sequedad boca, estreñimiento, retención urinaria, congestión nasal, ileo paralítico, visión borrosa, glaucoma), efectos cardiovasculares (hipotensión ortostática, taquicardia, palpitaciones, alteraciones de conducción, arritmias), efectos neurológicos (sedación, temblor fino en manos, convulsiones, desorientación, delirio y alucinaciones), otros (aumento peso, sudoración, hepatitis, rash cutáneo, fotosensibilidad, impotencia, trastornos de eyaculación).

Los **antiepilépticos** como carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, topiramato y clonazepam, son útiles en el dolor neuropático lancinante o con descargas o en el dolor por afectación del sistema nervioso central o periférico en general.

Carbamazepina: fármaco de elección en neuralgias faciales. Dosis de inicio suele ser de 100 o 200 mg 3 veces al día, incrementándola de forma progresiva hasta una dosis entre 600 y 800 mg (con máximo recomendado de 1200 mg/día) repartidos en 3 tomas.

Consigue buenos resultados en aproximadamente el 75% de los casos. Debido a sus posibles efectos hematológicos y hepáticos, es necesaria una monitorización analítica periódica. Debe mantenerse el tratamiento al menos 2 meses, siempre y cuando se consiga el control sintomático, y en el caso de conseguir una remisión se ha de retirar paulatinamente a lo largo de 3-4 semanas.

Gabapentina: fármaco que ha demostrado similar eficacia que la carbamazepina, en la mejoría del dolor, comprobado en estudios a doble ciego, controlados y a largo plazo. Dosis recomendada entre 900 a 3600 mg/día repartidos en 3 tomas, pero para la mayoría de los pacientes la mejoría del síntoma se consigue por debajo de 1800 mg/día.

Respecto a carbamazepina tiene buena tolerancia con poca incidencia de efectos secundarios y no es necesario realizar controles hematológicos. Gabapentina esta relacionada estructuralmente con el sistema GABA pero el mecanismo de acción es confuso. No interacciona con los canales del Na⁺. Se une a la subunidad alfa 2 delta del canal de calcio voltaje dependiente con lo que interrumpe los procesos de hiperexcitabilidad al inhibir directamente la liberación de glutamato e indirectamente la liberación de noradrenalina. Efectos secundarios: somnolencia, vértigos, ataxia, astenia, náuseas, temblores. Dosis incrementales de 300 mg cada 3-5 días.

Oxcarbazepina: derivado de la carbamazepina. Carece de los inconvenientes de la primera, puesto que no es un inductor enzimático y no produce alteraciones de la línea

hematopoyética. Inhibe canales del sodio. Dosis 600-1200 mg/día. Dosis inicial de 150 mg/12 h aumentando cada 2 días entre 150-300 mg. Las dosis de mantenimiento son 600-1200 mg/día. Efectos secundarios: somnolencia, fatiga y mareos.

Pregabalina: fármaco con estudios que confirman su eficacia en dolor neuropático periférico. Actúa sobre los canales del calcio disminuyendo la excitabilidad neuronal. Dosis de 75 mg/día incremental hasta 600 mg/día. Debe reducirse en insuficiencia renal.

Topiramato: Bloquea los canales de Na⁺ voltaje dependientes. Aumenta la actividad GABA en un locus no benzodiazepínico de los receptores GABA_A. Antagoniza los receptores de glutamato e inhibe débilmente la anhidrasa carbónica. Dosis inicial de 15-25 mg/día aumentando 25-50 mg/semana hasta llegar a 100-200 mg/12 h. Dosis máxima 400 mg/día. Efecto anorexígeno en los primeros meses y debe restringirse en historia de cólicos nefríticos y deterioro cognitivo.

Anestésicos locales:

Útiles en tratamiento del dolor neuropático (continuo o paroxístico). Han mostrado su eficacia la tocainida y mexiletina y hay evidencias que sugieren efectos similares de la flecainida y lidocaína.

La lidocaína iv. se utiliza como test previo al uso de otros anestésicos orales. Se administra un bolus de 1 mg/kg + infusión 3-4 mg/Kg a pasar en 30'. Si el test es positivo se recomienda mexiletina oral.

La mexiletina es el más seguro de los orales. Dosis iniciales de mexiletina oral son 100-150 mg/día; se puede aumentar hasta alcanzar una dosis máxima de 300 mg 3 veces al día si hay efectos secundarios.

Los **corticoesteroides** pueden ser útiles en el síndrome de compresión de la vena cava superior, metástasis óseas, compresión medular o cefalea por hipertensión endocraneal. Se utiliza habitualmente dexametasona 16 mg/día: 4-6 mg/6 h y luego ir disminuyendo hasta la dosis de mantenimiento de 2-4 mg/8-12 h. Producen gran variedad de efectos que incluyen mejoramiento del estado de ánimo, actividad antiinflamatoria, actividad antiemética y estimulación del apetito. También reducen el edema cerebral y espinal y son esenciales en el manejo de urgencias ocasionadas por aumento de la presión intracraneal y por compresión epidural de la medula espinal. Los esteroides son parte de la terapia estándar para el tratamiento de la compresión de la medula espinal por tumor y también son efectivos para reducir el dolor secundario a edema perineural y compresión de las raíces nerviosas.

La dexametasona (16-24 mg/día) o la prednisona (40-100 mg/día) pueden ser añadidos a los opioides para el manejo del dolor en la plexopatía braquial o lumbosacra.

Efectos indeseables en terapia prolongada son miopatía, hiperglicemia, aumento de peso y disforia.

Muy útiles en cáncer como coadyuvantes de analgésicos en compresiones nerviosas o de medula espinal o en cefaleas por aumento de presión intracraneal debida a edemas peritumorales. Está por determinar con más certeza que dosis, que fármacos y durante cuanto tiempo se obtiene una mayor efectividad

En dolor oncológico el aumento de apetito y sensación de bienestar ofrece otros efectos beneficiosos añadidos

El dolor óseo severo es una complicación frecuente de las metástasis óseas. El dolor óseo es probablemente causado por reabsorción ósea por osteoclastos inducida por el tumor, que puede también producir osteoporosis, hipercalcemia, microfracturas o fracturas patológicas.

En el dolor por exceso de nocicepción para el dolor de las metástasis óseas o en el dolor por afectación ósea del mieloma podemos añadir los **bifosfonatos** (zolendronato, pamidronato), endovenosos. Inhiben la resorción in vitro del sustrato mineralizado, e inhiben a los osteoclastos estimulando la secreción por los osteoblastos de un inhibidor del reclutamiento de los osteoclastos. Se desconoce cual de los dos mecanismos, el efecto directo sobre los osteoclastos o el indirecto mediado por los osteoblastos, es más importante in vivo. Su absorción disminuye cuando se administra con alimentos, sobre todo si contienen calcio o hierro. Se usan como agentes antiosteolíticos en pacientes con destrucción ósea aumentada, sobre todo en enf. Paget, patología ósea tumoral y osteoporosis.

La administración regular de pamidronato o clodronato puede disminuir el riesgo de aparición de dolor o fracturas patológicas.

El etidronato, el clodronato y el pamidronato están disponibles para manejo de la hipercalcemia por neoplasias. Alendronato: 40 mg/día en Paget; Clodronato: 400-600 mg/día en Paget y 1600-2400 mg/día en osteolisis tumoral y Etidronato: 5 mg/kg/día en Paget

Vía oral suelen provocar trastornos gastrointestinales en forma de náuseas, dispepsia, vómitos, gastralgia, diarrea y úlceras.

El etidronato puede provocar osteomalacia focal o generalizada cuando se administra a dosis altas durante periodos prolongados.

El Pamidronato y el Clodronato tienen acción analgésica en metástasis osteolíticas. Se administran vía endovenosa. Reacciones descritas son síndrome pseudogripal (fiebre, mialgias), uveítis, escleritis e hipocalcemia.

De reciente aparición es el ácido zoledrónico en metástasis de cáncer de pulmón, próstata, mama, Paget e hipercalcemias.

La ketamina por vía oral, subcutánea o endovenosa y sobre todo asociada a la metadona puede ser útil en dolores neoplásicos con componente neuropático cuando ha fracasado la morfina. Permite en algunos casos reducir la dosis de opioide. Actúa a nivel de receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) y también a nivel de receptores muscarínicos, opiáceos y monoaminérgicos. Bloquea los receptores NMDA de forma no competitiva.

Contiene una mezcla racémica al 50% de los 2 isómeros. El isómero S(+) es de 2 a 3 veces más potente a nivel analgésico que el isómero R(-). La ketamina es 10.000 veces menos potente que la morfina

Presenta un importante metabolismo de primer paso hepático. Uno de los metabolitos producto de la metabolización es la norketamina. Puede acumularse en tejidos musculares cuando se administra a dosis repetidas.

A dosis analgésicas no suele producir alucinaciones ni alteraciones de la percepción

La vía oral ha demostrado ser una alternativa válida en situaciones de dolor neuropático. La preparación comercial contiene ketamina al 5% (50 mg/ml) por lo que para ajustar la posología es preferible una preparación magistral al 0,1% (1 mg/ml), en forma líquida.

Dosis inicio para dolor es 0,15 mg/kg e ir aumentando en función de los efectos secundarios.

No administrar en hipertensos, cardiopatas e hipertensiones intraoculares

Baclofeno: particularmente eficaz añadido a la carbamazepina. Dosis iniciales de 5 mg/8-12 h, aumentando gradualmente hasta 30-90 mg/día o más si no aparecen efectos secundarios. La sedación en pacientes ancianos limita el incremento de dosis.

Agonista GABA con eficacia probada en tto. de neuralgia trigémico. Se ha utilizado en dolor neuropático paroxístico de cualquier etiología. Su indicación principal es el tto. de la espasticidad. Efectos secundarios son la sedación y confusión.

De uso en espasticidades medulares o de origen cerebral

Actúa a nivel medular deprimiendo la transmisión de reflejos monosinápticos y polisinápticos en la medula espinal a través de la estimulación de receptores GABA_B.

Muy frecuente uso intratecal en casos de ineficacia oral o presencia de efectos secundarios intolerables.

La **calcitonina** es también un potente inhibidor de la reabsorción ósea inducida por osteoclastos y como los bifosfonatos, es usada en el manejo de la hipercalcemia por neoplasias.

Varios estudios han demostrado que 100 UI/día subcutánea produjeron reducción del consumo de analgésicos, menor duración del dolor y mejoramiento subjetivo.

Hormona producida por células "C" parafoliculares del tiroides.

El mecanismo analgésico es discutido pareciendo que hay una cierta acción analgésica central por bloqueo de receptores específicos a nivel del SNC. Además parece haber una acción antiinflamatoria

Dosis de 100-200 U/día, vía subcutánea o intranasal asociándose calcio

Indicada en metástasis óseas e hipercalcemias.

Los **preparados tópicos** más utilizados son la crema EMLA: tres aplicaciones diarias durante 7-30 días y la crema de capsaicina al 0,025-0,075%: 4-5 aplicaciones/día

La clonidina es un agonista alfa 2 adrenérgico que suprime la liberación de neurotransmisores simpáticos, inhibe a nivel presináptico las aferencias nociceptivas y provoca una inhibición postsináptica de las neuronas de la medula espinal.

Asociada a opioides en el dolor neuropático del enfermo con cáncer potencia el efecto de estos sin tolerancia cruzada.