

ANALGESICOS COADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

COADJUVANT ANALGESIC DRUGS IN THE TREATMENT OF PAIN

MINAREN TRATAMENDUAN ANALGESIKO LAGUNTZAILEAK

F. Torre-Mollinedo (1), J.J. Azkue (2), A. Callejo-Orcasitas (1), C. Gomez-Vega (1), S. La-Torre (1), A. Arizaga-Maguregui (3), V. Ortiz-Pereda (4), M. Mozas-Calabaza (5), A. Isla-Baranda (5)

(1) Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao. Bizkaia. España. UE

(2) Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Odontología, UPV/EHU. Lejóa. Bizkaia. España. UE

(3) Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao. Bizkaia. España. UE

(4) Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital de Basurto. Bilbao. Bizkaia. España. UE

(5) Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital de San Eloy. Barakaldo. Bizkaia. España. UE

RESUMEN

Diversos grupos de medicamentos desarrollados para el tratamiento de diferentes enfermedades no relacionadas con el dolor son empleados en ocasiones, y con buenos resultados, en ciertos síndromes de dolor crónico. A veces, se utilizan como analgésicos secundarios o específicos en ciertos cuadros dolorosos en los que fracasan los analgésicos tradicionales o primarios, y en otras se emplean como terapia coadyuvante, potenciando la acción analgésica de los AINEs y opioides, o disminuyendo los efectos secundarios de los mismos o bien para tratar unos síntomas que acompañan al dolor crónico.

Los más empleados en el tratamiento del dolor son antidepresivos, anticonvulsivantes, neurolépticos, ansiolíticos, corticoides, bifosfonatos, pomada de capsaicina y otros. Revisamos la farmacología de dichos grupos y sus indicaciones en diferentes cuadros de dolor crónico.

Palabras clave: Analgesia coadyuvante. Antidepresivos. Anticonvulsivantes. Ansiolíticos. Corticoides. Bifosfonatos. Pomada de Capsaicina.

SUMMARY

Different groups of drugs developed to treat different non-pain related illnesses are used at times and with good results, in certain chronic pain syndromes. At times, they are used as secondary or specific analgesics in certain pain syndromes where traditional or primary analgesics fail, and at other times they are used as an adjuvant therapy, fostering the analgesic action of NSAIs and opioids, or reducing their undesirable effects, or else to treat other symptoms that accompany chronic pain.

The most commonly used ones to treat pain are anti-depressives, anti-convulsant, neuroleptics, anxiolytics, cortico-steroids, biphosphonate, capsaicin ointment and others. We review the pharmacology of these groups and their indications in different chronic pain syndromes..

Key words: Adjuvant analgesics. Anti-depressives. Anti-convulsivants. Anxiolytics. Cortico-steroids. Biphosphonate. Capsaicin ointment.

LABURPENA

Minarekin zerikusirik gabeko gaixotasun desberdinen tratamenduan erabilitako hainbat sendagai talde, zenbait min kroniko sindrometan erabili izan ohi dira emaitza onekin.

Batzuetan, ohiko analgesiko edo lehen mailakoek porrot egiten duten minetan erabiltzen dira bigarren mailako analgesiko edo espezifiko bezala; bestetan, terapia laguntzaile gisa, AINE eta opioideen eragin analgesikoa indartzen edota beraien kontrako eraginak gutxitzen, baita min kronikoarekin batera doazen sintoma batzuk tratatzeko ere.

Minaren tratamenduan gehien erabiliak dira, antidepresiboak, antikonbultsibanteak, neuroleptikoak, antsiolotikoak, kortikoideak, bifosfonatoak, capsaicina ukendua eta beste batzuk. Talde hoiengatik farmakologia eta beraien indikazioak min kroniko desberdinetan aztertzen ditugu.

Gako-hitzak: Analgesia laguntzailea. Antidepresiboak. Antikonbultsibanteak. Antsiolotikoak. Kortikoideak. Bifosfonatoak. Capsaicina ukendua.

Correspondencia:

Fernando Torre-Mollinedo

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del dolor.

Hospital de Galdakao-Usansolo. Barrio Labeaga s/n.

48960 Galdakao. Bizkaia. España UE.

Tfn: 944 007 030

Correo electrónico: fernando.torremollinedo@euskalnet.net

Enviado: 05/03/07 Aceptado: 07/04/07

INTRODUCCION

Los síndromes dolorosos son causados por múltiples mecanismos fisiopatológicos. Es evidente por ello, que en su tratamiento se empleen numerosos fármacos que pertenecen a diversos grupos y que pueden presentar sinergismo entre si (1).

Los fármacos adyuvantes o coadyuvantes, ambos términos significan sustancias que ayudan, se emplean junto a los analgésicos primarios (opioides, AINES) en el tratamiento de diversas patologías y tipos de dolor, que responden de manera insuficiente a los analgésicos propiamente dichos. Aunque su finalidad es el tratamiento de otras patologías, complementan los analgésicos clásicos potenciando su acción e incrementando su eficacia clínica. De hecho, en algunos tipos de dolor, como en el neuropático, son la indicación principal.

No debemos olvidarnos de su importancia y el papel que juegan en el tratamiento del dolor, tanto oncológico como no oncológico. En este sentido están incluidos en la ya clásica escalera analgésica de la OMS. Dentro de los fármacos coadyuvantes existen clases muy diversas, revisaremos los que se utilizan con más frecuencia: antidepresivos, anticonvulsivantes, corticoides, etc..

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos son los fármacos psicotropos más ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor (2). Según sus propiedades farmacológicas en el tratamiento de la depresión se clasifican en: antidepresivos inhibidores de la recaptación y antidepresivos IMAO (inhibidores de la monoamino-oxidasa.). En el tratamiento del dolor crónico, los inhibidores de la recaptación son los más utilizados y dentro de este grupo los antidepresivos tricíclicos (ADT)(3). El mecanismo de acción: inhiben la recaptación de monoaminas, principalmente serotonina y noradrenalina a nivel de las terminaciones nerviosas, haciéndolas más accesibles al receptor postsináptico. No tienen igual selectividad sobre los diferentes neurotransmisores, lo que puede tener importancia en sus aplicaciones clínicas. Así por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram,..) presentan un efecto antidepresivo adecuado pero carecen de efecto analgésico. (Tabla I)

Otras posibles acciones que producen analgesia:

- Inhibición de la inflamación neurógena por su actividad simpaticolítica, estimulando los receptores $\alpha 1$ centrales e inhibiendo a los $\alpha 2$.
- Aumento de la sensibilidad de los receptores opiáceos, tanto a opioides endógenos como exógenos.
- Bloqueo de los canales de Na^+ dependientes, ejerciendo una actividad tipo anestésico local en el SNC y SNP.

Tabla I. Clasificación de los antidepresivos.

FARMACO	Dosis (mg/24h)	Colinérgico Boca seca, estreñimiento	BLOQUEO RECEPTOR	
			Serotoninérgico Aumento de peso, sedación	Adrenérgico Hipotensión ortostática
Antidepresivos tricíclicos terciarios				
Amitriptilina (Tryptizol®)	25-150	+++	+++	+++
Doxepina (Sinequan®)	25-150	++	+++	+++
Imipramina (Tofranil®)	25-150	++	++	+++
Antidepresivos tricíclicos secundarios				
Desipramina	25-150	+	+	++
Nortriptilina (Norfenazin®)	25-150	++	++	++
Heterocíclicos				
Trazodona (Deprax®)	50-300	+	++	+++
Duloxetina (Cymbalta®)	60-120	+	+/-	--
Venlafaxina (Vandral®)	75-225	+	+	--

d) Inhiben los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) en el tracto espinotalámico y en el asta posterior de la médula espinal.

e) Bloquean la recaptación de adenosina

La acción analgésica: está comprobada en numerosos estudios, el trabajo clave fue realizado por Watson et al (4), en un estudio doble ciego administraron amitriptilina vs. placebo; incluyeron 24 pacientes con neuralgia post-herpética, de los cuales sólo uno mostró respuesta satisfactoria al placebo, mientras que 16 tuvieron una respuesta buena/excelente a la amitriptilina.

Respecto a la Eficacia clínica: se han estudiado en diferentes síndromes:

- Neuropatía diabética: revisiones basadas en la evidencia demuestran que amitriptilina, imipramina y desipramina son superiores en aliviar el dolor de la neuropatía diabética. La amitriptilina y desipramina son los fármacos de primera elección. En un estudio comparativo entre amitriptilina, desipra-

mina y fluoxetina (inhibidor específico de la serotonina), los dos primeros presentaban un efecto similar y el de la fluoxetina era similar a placebo. Se propuso que la inhibición de la recaptación de noradrenalina es requerida para el efecto analgésico y que es complementaria a la de serotonina.

- b) Neuralgia postherpética (NPH): en varios estudios controlados con placebo los antidepresivos tricíclicos han sido efectivos frente al dolor de la NPH. Nortriptilina ha demostrado proporcionar una analgesia similar a la amitriptilina pero mejor tolerada, siendo una buena alternativa. La desipramina también presenta menos efectos secundarios.
- c) Otras neuropatías: se utilizan en la lumbociatalgia, dolor de origen central y lesiones de la médula espinal.
- d) Uso tópico: por el efecto de bloqueo de los canales del Na⁺, actúan como anestésicos locales, alcanzando altas concentraciones en el lugar de aplicación, prolongada analgesia y menores efectos secundarios sistémicos. La doxepina se ha mostrado efectiva en la reducción del dolor neuropático durante un tratamiento de 3 semanas (5). En un reciente estudio la amitriptilina tópica produce analgesia cutánea en voluntarios sanos frente a placebo (6). Se necesitan estudios de larga duración evaluando la toxicidad.

Las dosis analgésicas son inferiores a las empleadas como tratamiento antidepresivo, por regla general la dosis de amitriptilina (Tryptizol®) es de 75-150 mg/24h. El tratamiento se inicia con dosis bajas (10-15 mg al día) para facilitar la tolerabilidad y se aumenta de forma progresiva en varias semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. La respuesta terapéutica tampoco es inmediata, suele aparecer al cabo de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento.

En la revisión de los numerosos estudios controlados con placebo se ha obtenido el número necesario a tratar (NNT). La definición del NNT es el número de pacientes que se han de tratar para conseguir que un paciente obtenga el 50% de alivio de su dolor.

- a) Neuropatía diabética: el NNT de los ADT es 1.4-2.4, inhibidores selectivos de la serotonina 6.7, carbamacepina 3.3, gabapentina 3.7, tramadol y levodopa 3.4, capsaicina 5.6 y mexiletina 10.
- b) Neuralgia postherpética: el NNT de los ADT es 2.3, gabapentina 3.2, capsaicina 5.3
- c) Lesiones nerviosas periféricas: el NNT de los ADT es 2.5, capsaicina 3.5
- d) En dolor central: el NNT de los ADT es 2.5, carbamacepina 3.4.

Las nuevas formulaciones de antidepresivos pueden aportar beneficios en la terapéutica del dolor, como son:

Venlafaxina (Vandral®): de estructura similar al Tramadol, presenta un efecto analgésico bimodal, mediado por opioides y la recaptación de serotonina y noradrenalina. En estudios experimentales de modelos de dolor con

humanos ha demostrado eficacia a dosis de 150 mg/24h. La presentación es en comp. De 37.5, 50 y 75 mg, también en caps retard de 75 y 150 mg.

Bupropion (Zyntabac®): en un estudio de 41 pacientes no deprimidos, doble ciego, controlado con placebo, 150 mg/24h del fármaco, mejoran el dolor neuropático en un 75% de la muestra. Los efectos secundarios fueron boca seca, insomnio, cefalea estreñimiento y temblores. La presentación es en comp. Retard de 150 mg.

Duloxetina (Xeristar®, Cymbalta®) : aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión mayor y la polineuropatía diabética. Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina y en menor medida de dopamina. La administración de 60-120 mg/24h de duloxetina ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en la mejoría de pacientes con neuropatía diabética. Se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, de 12 semanas de duración, en el que participaron 457 pacientes afectados de polineuropatía diabética y donde recibieron dosis de 20-60 y 120 mg/24h de duloxetina (7) El inicio de acción es de una semana frente a las 4 semanas de la Venlafaxina y los ADT. Se presenta en comp. de 30 y 60 mg., uno de los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas (21.9%), sequedad de boca (12.5%) y estreñimiento (10.3%).

La Venlafaxina, Duloxetina y el Bupropion pueden ser alternativas a los tricíclicos cuando no se toleren sus efectos secundarios, sobre todo en pacientes añosos.

En cuanto a los efectos secundarios: se producen fundamentalmente por el bloqueo de receptores muscarínicos (colinérgicos) y noradrenérgicos, de ahí su tendencia a la hipotensión ortostática y la sedación. Entre los más frecuentes destacan: boca seca, estreñimiento, somnolencia, retención urinaria (atención en pacientes prostáticos), congestión nasal, visión borrosa, íleo paralítico, glaucoma, sdr. anticolinérgico central (desorientación, delirios, alucinaciones), hipotensión postural, palpitations y taquicardia (atención en pacientes cardiopatas), aumento de peso, sudoración, sdr. de abstinencia con los inhibidores selectivos de la serotonina (fluoxetina, paroxetina) se deben retirar paulatinamente, sino producen ansiedad, palpitations, irritabilidad, trastornos del sueño.

ANTIEPILEPTICOS

Se emplean en el tratamiento del dolor neuropático, sobre todo para los dolores lancinantes (tipo calambrazo) como en la neuralgia del trigémino, neuropatías diabética e isquémica, neuralgia postherpética, etc.. A menudo en monoterapia o junto a los antidepresivos.

Mecanismo de acción: bloquean los canales de Na⁺ disminuyendo o bloqueando las descargas repetitivas de alta frecuencia en la membrana axonal. Otros como la gabapentina modulan los neurotransmisores, aumentando los

niveles del GABA (neurotransmisor inhibitor) y disminuyendo los de glutamato (neurotransmisor excitatorio). Son un grupo de fármacos que se pueden clasificar atendiendo a su disposición temporal en el mercado farmacéutico. (**Tabla II**). Vamos a desarrollar los de más reciente aparición.

1. Gabapentina (GP): es un derivado del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Fue aprobado en 1993 como fármaco antiepiléptico indicado en el tratamiento de pacientes con epilepsia parcial, actualmente tiene la indicación para el tratamiento del dolor neuropático. El GABA es un neurotransmisor que desempeña un importante papel en la transmisión y modulación del dolor. La GP no es un análogo del GABA, su mecanismo de acción más probable es mediante el estímulo de la actividad de la glutamato Descarboxilasa con un aumento de la síntesis del GABA desde el glutamato, así como un incremento en la liberación del GABA no vesicular en los tejidos neuronales. La GP se une a la subunidad alfa-2-delta de los canales del calcio voltaje dependientes. La modulación de los canales del calcio interrumpe los procesos que cursan con hiperexcitabilidad neuronal al inhibir la liberación de glutamato.

Respecto a la farmacocinética, se elimina totalmente por excreción renal como fármaco sin metabolizar, disminuyendo su aclaramiento plasmático en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor 60 ml/min. La vida media de eliminación es de 5-7 horas y es independiente de la dosis o de la multiplicidad de éstas. Las concentraciones plasmáticas se mantienen en estado de equilibrio a partir de los 1-2 días de iniciar el tratamiento. No presenta interacciones farmacocinéticas con otros antiepilépticos (carbamacepina, fenitoína, ac. Valproico) por lo que se puede utilizar como terapia añadida.

La eficacia clínica se ha comprobado en:

- a. Neuralgia postherpética: ensayo multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, de 8 semanas de duración. Las dosis máximas alcanzadas fueron de 3600 mg/24h. (8)
- b. Neuropatía diabética: ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 8 semanas de duración. Las dosis máximas alcanzadas fueron de 3600 mg/34h (9)

El nombre comercial es el (Neurontin®, Gabatur®) y las dosis oscilan de 900-1800-2400-3600 mg/24h dependiendo de la tolerancia del paciente. La presentación es en cápsulas de 300, 400, 600 y 800 mg.

Los efectos adversos más frecuentes se producen por su acción a nivel del SNC: somnolencia, sedación, síntomas cerebrales (nistagmos, temblores e incoordinación).

2. Pregabalina: el fármaco de más reciente aparición, desde el punto de vista estructural es el ac. S-3-amino-metil-5-metilhexanoico. Ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (AEM) para el trata-

Tabla II. Clasificación de los antiepilépticos.

1ª generación	Dosis mg/24h	2ª generación	Dosis mg/24h	3ª generación	Dosis mg/24h
Carbamacepina Tegretol®	300-800	Gabapentina Neurontin® Gabatur®	900-3600	Pregabalina Lyrica®	75-600
Fenitoína Epanutin®	200-400	Lamotrigina Lamictal®	50-400	Levetiracetam	
Ac Valproico Depakine®	600-1200	Topiramato Topamax®	25-400	Retigabina	
Fenobarbital Luminal®		Oxcarbacepina Trileptal®	200-800	Rufinamida	
Clonacepam Rivotril®	1-4	Vigabatrina Sabrillex®	1000-4g	Soretolida	
Etosuximida Zarontin®	500-1500	Tiagabina Gabitril®	15-50		

miento del dolor neuropático periférico y central en adultos. La última indicación aprobada es para los cuadros de ansiedad crónica generalizada.

Es un modulador de la actividad de la subunidad $\alpha 2-\delta$ de los canales del calcio voltaje dependientes con actividad analgésica y antiepiléptica. La unión firme a esta subunidad atenúa la entrada de calcio, lo que reduce la liberación de neurotransmisores, como glutamato, noradrenalina y sustancia P.

La pregabalina se absorbe bien por vía oral con o sin alimentos, tiene una biodisponibilidad del 90% y su farmacocinética es lineal. En contraste con la absorción de la gabapentina que varía de sujeto a sujeto y es dosis dependiente, a dosis de 3600 mg/24h se absorbe un tercio de esta. No se une a proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera hematoencefálica. El pico de concentración plasmática se alcanza al cabo de 1 hora de su administración. No presenta metabolismo hepático, su eliminación es por excreción renal y carece de interacciones farmacocinéticas relevantes.

La eficacia clínica se ha comprobado en :

- a. Neuropatía diabética: ensayo clínico, multicéntrico, de 8 semanas de duración, que incluyó a 146 pacientes. La pregabalina disminuyó la intensidad del dolor, mejoró los niveles de sueño y varias subescalas del cuestionario de salud SF-36 en pacientes afectados de polineuropatía, frente a placebo. (10).
- b. Neuralgia postherpética: en un ensayo clínico de dosis fijas o flexibles, la pregabalina disminuyó

la intensidad del dolor y mejoró la calidad del sueño frente a placebo. (11)

La pregabalina ha sido bien tolerada en los diversos estudios, presentado como efectos secundarios más frecuentes: somnolencia, vértigo y edema periférico. El nombre comercial es Lyrica®, se recomienda comenzar con 75 mg/12h durante una semana y luego aumentar a 150 mg/12h en función de los resultados obtenidos, sus dosis máxima es de 600 mg/24h. La presentación es en cápsulas de 25, 75 y 150 mg.

3. Lamotrigina: se han obtenido resultados positivos en el tratamiento del dolor de origen central 2º a ACV. En otro estudio que evaluaba pacientes con diferentes tipos de dolor neuropático, la lamotrigina no se mostró mejor que placebo. Los efectos secundarios son los comunes a los de su grupo, cabe destacar que puede aparecer rash y en casos raros progresar a un sdr, de Stevens- Jonson. Los efectos secundarios son más pronunciados en pacientes que también están tomando valproato (12).

El nombre comercial es Lamictal®, se presenta en comprimidos dispersables de 5 y 25 mg; también en comprimidos de 50, 100 y 200 mg.

4. Topiramato: los resultados son positivos en el tratamiento de diversas neuropatías, destaca un estudio de topiramato en el tratamiento de la polineuropatía diabética, mostrándose efectivo a dosis de 200 mg/24h (13). No se encuentra entre los antiepilépticos mejor tolerados, destacando los vértigos, ataxia, desorientación, pérdida de peso y formación de cálculos renales. Estos efectos adversos se pueden minimizar utilizando una escalada progresiva del fármaco. Su nombre comercial Topamax®, se presenta en comprimidos de 25, 50, 100 y 200mg.

Los efectos secundarios en general de los antiepilépticos son: sobretodo con los de 1ª generación que obliga a realizar analíticas de control y a monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco. Los más frecuentes son: inestabilidad, mareos, diplopia, ataxia, movimientos involuntarios, sedación, somnolencia, letargo, disartria, hipotonía, reacciones de hipersensibilidad (exantemas, fiebre, adenopatías, esplenomegalia), más frecuente con la lamotrigina, aumento de enzimas pancreáticas y hepáticas, afectación de la médula ósea con agranulocitosis y anemia aplásica, hiponatremia por reducción de la hormona antidiurética en el plasma.

NEUROLEPTICOS

Son fármacos que se utilizan de forma específica en el tratamiento de psicosis esquizofrénicas. Actualmente son considerados escasamente eficaces para el tratamiento del dolor agudo y moderadamente útiles para el crónico. Carecen de acción analgésica excepto la Levomepromazina

y presentan una acción antiemética. Se emplean en el dolor de origen neuropático, neuralgia postherpética, neuropatía diabética y otras neuralgias, bien sólo o asociados a anti-depresivos. No existen ensayos clínicos El mecanismo de acción: consiste en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D1 y D2, reduciendo la actividad de los sistemas dopaminérgicos en el SNC.

Los neurolepticos: más empleados pertenecen al grupo de las fenotiacinas y butirofenonas. En los últimos años se han introducido diferentes nuevos compuestos, englobados en el grupo de neurolepticos atípicos, presentan una menor tendencia a provocar reacciones extrapiramidales y no incrementan los niveles de prolactina. (Tabla III) Entre los efectos secundarios se encuentran: reacciones extrapiramidales, acatisia, distonías, discinesias tardías, sedación, hipotensión, aumento en la secreción de prolactina, sdr. neuroleptico maligno.

Tabla III. Clasificación de los neurolepticos.

FARMACO	DOSIS mg/24h	EFFECTOS EXTRAP.	SEDACION	HIPOTENSION
Clásicos				
Clorpromacina Largactil®	25-800	++	++	++
Levopromacina Sinogan®	10-5000	+	+++	+++
Perfenazina Mutabase®	8-24	++	++	+
Haloperidol	0.5-30	+++	-	+
Atípicos				
Sulpirida Dogmatil®	50-300	+	+	-
Clozapina Leponex®	25-300	-	++	+
Olanzapina Zyprexa®	10-20	-	++	+
Risperidona Risperdal®	2-10	+	++	+
Quetiapina Seroquel®	150-750	+	+	+
Sertindol		+	+	++

ANSIOLITICOS

Las benzodiazepinas (BZD) son el grupo más importante y numeroso en el tratamiento de la ansiedad y la agitación, no tiene acción analgésica directa. Las diferencias entre ellas radican en el inicio y duración de acción, así favorecen el sueño, disminuyen la tensión muscular, algunas tienen una acción anticonvulsivante (clonacepam), producen ansiólisis, sedación y amnesia (15).

Mecanismo de acción: actúan sobre receptores específicos del cerebro y médula espinal, es una estructura compleja compuesta por el receptor de las benzodiazepinas, un receptor sobre el que actúa el GABA y un canal que regula la entrada de cloro hacia la neurona. Las BZD actúan facilitando la acción inhibitoria del GABA. Las neuronas que contienen GABA se encuentran ampliamente distribuidas por el SNC.

Tipos de benzodiazepinas: las diferencias entre ellas estriban en el inicio y duración de los efectos. Son fármacos con una elevada lipofilia y esto determina en gran parte su paso por el organismo. Las BZD de semivida prolongada pueden dar lugar a fenómenos de acumulación en tratamientos continuados y sus efectos pueden persistir incluso después de retirada la medicación, mientras que las de semivida corta o ultracorta tienen una capacidad de acumulación mucho menor. (Tabla IV).

La utilidad clínica de las BZD se asocia su acción ansiolítica y sedante, no es infrecuente que la experiencia dolorosa se acompañe, o sea precedida, de ansiedad, insomnio o espasmo muscular. Por sí mismas no tienen acción analgésica y por ello es esencial recordar que no sustituyen a los fármacos analgésicos.

Efectos secundarios: depresión del SNC en casos de intoxicaciones agudas, la secuencia sería: ansiólisis/sedación hipnosis amnesia relajación muscular ataxia pérdida del conocimiento y depresión progresiva del SNC. Somnolencia peligro en la conducción de vehículos, ataxia, vértigo, confusión y delirio, pesadillas, cuadro paradójico con agitación agresividad y conducta hostil, en tratamientos prolongados adaptación y tolerancia, abuso y dependencia.

Las BZD pueden producir dependencia física y psíquica. La dependencia psíquica es de compleja evaluación, entre otras cosas porque los síntomas que aparecen al discontinuar el tratamiento son, a menudo, muy parecidos a la enfermedad de base y es difícil por tanto asegurar que se trata de una dependencia a las BZD. Un porcentaje de pacientes tras el cese del tratamiento pueden desarrollar un síndrome de abstinencia que suele aparecer al cabo de 5 y 15 días de la interrupción del tratamiento.

La aparición de éste síndrome será más probable si se toman de manera regular durante más de cuatro meses, se emplean dosis elevadas y la interrupción es de forma brusca. La retirada de las BZD se debe hacer de manera gradual, es mejor que sea demasiado lenta a demasiado rápida.

Tabla IV. Benzodiazepinas: farmacocinética, dosis y uso clínico.

NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL	SEMIVIDA DE ELIMIN. (h)	DOSIS mg/24H
Vida media larga			
Ketazolam	Sedotime®	50-100	7.5
Fluracepam	Dormodor®	47-100	7.5-15
Diacepam	Valium®	30-100	5-40
Clorazepato	Tranxilium®	30-100	10-50
Clobazam	Noiafren®	10-50	20-60
Clonacepam	Rivotril®	27-51	1-4
Vida media intermedia/corta			
Bromacepam	Lexatin®	8-32	3-6
Flunitracepam	Rohipnol®	10-20	2
Loracepam	Orfidal®	10-20	1-6
Alprazolam	Trankimain®	6-20	0.75-4
Lormetacepam	Noctamid®	8-10	
Botrizolam	Sintonal®	4-7	0.25
Loprazolam	Somnovit®	4-15	0.5-1
Vida media ultracorta			
Midazolam	Dormicum®	1-3	3025-7.5
Bentazepam	Tiadipona®	2.2-4.5	12.5
Triazolam	Halcion®	1.5-5	0.25

CORTICOIDES

Son potentes antiinflamatorios, se emplean tanto en el dolor oncológico como en el no oncológico. Por su acción antiinflamatoria y antiedematosa alivian el dolor al disminuir la compresión sobre estructuras nerviosas. Inhiben la liberación de prostaglandinas y no su síntesis como los AINES. Los corticoides habitualmente empleados en el tratamiento del dolor son derivados sintéticos del cortisol, que es el principal glucocorticoide producido por la corteza suprarrenal. Las modificaciones en la estructura del cortisol tienen como objeto la síntesis de corticoides que presenten un aumento en la relación entre potencia antiinflamatoria/ retención de sodio y agua. (Tabla V)

Uso clínico:

1. patología articular
2. reumatismo de partes blandas: tendinitis, capsulitis, bursitis, se usan mediante infiltraciones locales. Se utilizan preparados con componente depot que forma cristales en la zona de depósito.
3. lumbociatalgias (infiltraciones epidurales)
4. neuralgia postherpética
5. dolor oncológico: se usan por vía sistémica en:
 - a. sdr. vena cava superior
 - b. compresión medular
 - c. metástasis cerebrales
 - d. neuropatía carcinomatosa, compresión neoplásica de plexos (braquial, lumbosacro)
 - e. anorexia, diaforesis, fiebre
 - f. náuseas y vómitos

Los efectos secundarios más frecuentes son:

1. Hiperkortisolismo: redistribución de la grasa (cara, tronco), miopatía, hipertensión arterial, osteoporosis, menor tolerancia a la glucosa, hiperglucemias, trastornos de la función sexual, estrías, Petequias, acné, hirsutismo, retención de sodio, hipopotasemia, hipocalcemia.
2. Efectos secundarios por sobredosificación: aumento del riesgo de infecciones, trastornos en la cicatrización de las heridas, úlceras gastrointestinales, inhibición del crecimiento en niños, catarata y glaucoma, alteraciones psíquicas, depresión y psicosis, aumento del riesgo de trombosis, necrosis ósea aséptica.
3. Hipocortisolismo endógeno: escasa o nula reacción al estrés, insuficiencia suprarrenal tras supresión brusca.(16)

OTROS

Baclofeno (Lioresal®)

Fármaco relajante muscular y antiespasmódico. Se utiliza habitualmente por vía oral en aquellos pacientes que presentan espasticidad de origen espinal (lesión medular, esclerosis múltiple o enfermedades de la médula espinal), o de origen cerebral.

Actúa en la médula espinal deprimiendo la transmisión de los reflejos mono y polisinápticos mediante la estimulación de los receptores GABA.

Se usa vía oral, dosis de 25-75 mg y vía infusión espinal (17)

Bifosfonatos

Los bifosfonatos se unen a la hidroxapatita ósea impidiendo la reabsorción ósea por inhibición de la actividad osteoclástica. Se usan en hipercalcemias por tumores, enfermedad de Paget refractaria a otros tratamientos y en metástasis óseas.

Pamidronato (Aredia®) se utiliza en tto. endovenoso, Clodronato disódico (Mebonat®, Bonefos®) dosis de 800 mg/12h un máximo de 3200 mg/24h, se presenta en

Tabla V. Perfil farmacológico de los principales glucocorticoides.

Corticoide	Potencia antiinflam	Equivalencia en mg (oral)	Retención de Na	Supresión eje		Hipot-hipof.
				Hombres	Mujeres	
Cortisol	1	20	1	20-30	15-25	
Prednisona	4	5	0.8	7.5-10	7.5	
Prednisolona	4	5	0.8	7.5-10	7.5	
Metilpredn.	5	4	0.5	7.5-10	7.5	
Triamcinolona	5	4	0	7.5-10	7.5	
Parametasona	10	2	0	205-5	2.5	
Betametasona	25-40	0.6	0	1-1.5	1-1.5	
Dexametasona	30	0.5	0	1-1.5	1-1.5	

caps de 400mg. Presentan acción analgésica en metástasis osteolíticas de tumores de mama, mieloma múltiple.

Ac. Zolendrónico (Zometa®), se presenta en amp. para tto. iv., indicado en el tratamiento de metástasis de neoplasias de pulmón, próstata, mama.

Entre los efectos secundarios: destacan cuadros pseudo-gripales (fiebre, mialgias), uveítis, escleritis, hipocalcemia.(17)

Fármacos vía tópica

1. Capsaicina: es un alcaloide natural derivado de la guindilla, cuando se aplica de forma tópica depleciona la sustancia P (neurotransmisor que favorece la transmisión del dolor) de las terminaciones nerviosas periféricas.

Se utiliza en el tratamiento del dolor neuropático (neuralgia postherpética, diabética) y osteoartrosis, con resultados dispares.

Se aplica a concentraciones 0.075% (Capsaicin®) 3 ó 4 veces al día, existe otra presentación al 0.025% (Capsidol®) pero menos efectiva. Se ha comprobado que cuando cesa la aplicación de capsaicina los niveles de sustancia P se normalizan, lo que justifica que su efecto analgésico sea irreversible.

Produce quemazón y ardor local que va cediendo con las aplicaciones repetidas, no se debe administrar sobre conjuntivas, mucosas o piel lesionada (18)

2. Crema EMLA: es la mezcla de dos anestésicos locales (lidocaína 2.5% y prilocaína 2.5%). Su acción se produce en los receptores de las terminaciones nerviosas Aδ miélicas y C amielínicas, produciendo anestesia cutánea.

Esta pomada se aplica sobre la superficie cutánea a tratar y se cubre con un apósito oclusivo, la dosis que se recomiendan son 2.5 g por 10 cm², su tiempo de latencia es de aproximadamente 60 min.

Se utiliza en neuralgias postherpéticas, cicatrices dolorosas y de forma previa a la canalización de vías endovenosas, sobre todo en pediatría.

Se debe usar con precaución sobre heridas, mucosas, dermatitis atópicas, niños menores de tres meses y durante el embarazo y lactancia.(1)

3. AINES por vía tópica: son un tratamiento muy común para el tratamiento de dolores leves moderados de origen osteomuscular (tendinitis, entensitis, capsulitis, artralgiás). Una revisión sistemática ha establecido que los AINE por vía tópica son superiores al placebo en el alivio del dolor y que, por tanto, su empleo está justificado en determinadas situaciones. (19)

CONTROL DE SINTOMAS

Síntomas digestivos

1. Náuseas y vómitos

- Producidos por múltiples causas, para su tratamiento, lo primero será identificarlas (opioides, citostáticos, alteraciones metabólicas, obstrucción intestinal, gastroparesia, carcinomatosis peritoneal, hipertensión endocraneal, ansiedad)
- Fisiopatología: son varias causas, la estimulación vagal, estimulación directa del centro del vómito, de la zona gatillo, del oído medio e interno.
- Tratamiento:
 - Neurolépticos: haloperidol, clorpromacina, se dan vía oral, subcutánea o iv.
 - Procinéticos: metoclopramida, domperidona, cisaprida
 - Anticolinérgicos: hioscina (buscapina)
 - Antagonistas 5HT₃: ondasetrón, granisetrón
 - Corticoides: prednisona, dexametasona.

2. Obstrucción intestinal

- Complicación frecuente en enfermos oncológicos, especialmente en tumores del aparato digestivo y pélvicos. Afecta al intestino delgado en el 61%, grueso 33% y ambos 20%
- Sintomatología:
 - náuseas
 - vómitos(alimenticios y fecaloideos)
 - ausencia de eliminación de heces y gases
 - dolor continuo 2º a distensión abdominal
 - distensión abdominal
 - peristaltismo: borborigmos coincidiendo con espasmos cólicos, bazuqueo.
- Tratamiento:
 - Cirugía: en enfermos con un buen estado general y oclusión a un nivel. Contraindicado en carcinomatosis peritoneal.
 - Colocación de endoprótesis autoexpandibles (stent)
 - Tratamiento conservador.

1. dieta absoluta

2. aspiración nasogástrica

3. hidratación endovenosa y reposición del equilibrio electrolítico

4. fármacos

- analgésicos: opiáceos iv, subc.
 - antieméticos: haloperidol, ondasetrón
 - antisecretores: buscapina
 - corticoides: desametasona, metilprednisolona
3. Caquexia-anorexia
- Pérdida de apetito, debilidad, pérdida de peso
 - pérdida de masa muscular y grasa
 - asociada a múltiples neoplasias avanzadas
 - Tratamiento:
 - Ajustar la dieta
 - Corticoides: dexametasona 4-8mg/24h vo, prednisona 30 mg/12-24h vo, metilprednisolona 40 mg/24h
 - Acetato de megestrol (Maygace) 320-460 mg/24h en dos o tres tomas. Presentación en comp. de 40 y160 mg.

4. Estreñimiento

- Difícil de valorar por la naturaleza subjetiva y la dificultad de establecer un patrón de normalidad
- Se considera estreñimiento la dificultad en la defecación en más del 25% de las veces y menos de 3 evacuaciones por semana
- Causas: múltiples
 - Directas: obstrucción intestinal, masas pélvicas, radioterapia, fisuras, hemorroides
 - Neurológicas: tumor cerebral, compresión medular, infiltración nervios sacros
 - Generales: edad avanzada, inactividad, depresión, sedación, dieta pobre en fibra, ingesta pobre en líquidos
 - Metabólicas: deshidratación, hipercalcemia, hipopotasemia, uremia, hipotiroidismo.
 - Fármacos: opiáceos, fármacos anticolinérgicos, diuréticos, anticonvulsivantes, hierro, antihipertensivos
- Tratamiento:
 - Medidas generales: aumentar la actividad física, aumento de la ingesta de líquidos, dieta con fibra, eliminar los posibles fármacos causantes
 - Fármacos:
 - Formadores de bolo: salvado, plantago ovata, metilcelulosa
 - Lubricantes y surfactantes: parafina, docusato
 - Osmóticos: lactulosa, lactitol, sales de magnesio, polietilenglicol
 - Estimulantes: senósidos, bisacólido, picosulfato
 - Medidas rectales

- Lubricantes rectales: enema aceite de oliva, supositorios de glicerina
- Osmóticos rectales: enemas de lactulosa
- Salinos: enemas de fosfatos
- Estimulantes: supositorios de bisacólido

Síntomas respiratorios:

1) Disnea

- a. Percepción desagradable de dificultad respiratoria
- b. Etiología:
 - Intratorácicas: ocupación del parénquima pulmonar, obstrucción de la vía aérea, linfangitis carcinomatosa, derrame pleural, compresión de la vena cava superior, derrame pericárdico, neumonía, atelectasia
 - Extratorácicas: ascitis a tensión, hepatomegalia
 - Otras: anemia, ansiedad, EPOC, asma, valvulopatías, insuficiencia cardiaca
- c. Tratamiento:
 - Tratar la causa
 - Medidas generales: tranquilizar al enfermo, ejercicios de relajación, ambiente tranquilo
 - Prevención de causas desencadenantes: estreñimiento, esfuerzo físico, fiebre
 - Aire fresco y/o oxigenoterapia
 - Fisioterapia respiratoria, toracocentesis, pleurodesis, paracentesis
 - Fármacos: antibióticos si infección, broncodilatadores, diuréticos, oxigenoterapia, transfusión de sangre según las causas
 - Sintomáticos:
 - opiáceos, quitan la sensación de disnea
 - Anticolinérgicos si secreciones
 - Benzodiacepinas si gran ansiedad
 - Corticoides si linfangitis o brocoespasmo

Otros

1. Compresión medular

- a. Pérdida de transmisión de información del SNC a extremidades. Sucede por el completo o parcial desplazamiento de la médula espinal y/o saco dural
- b. Frecuencia: en el 5% de los pacientes con metástasis óseas, siendo las dorsales las más frecuentes 60-70%, lumbares 13-66%, cervicales 4-15%.
- c. Los tumores que más metastatizan son mama, pulmón, próstata, mieloma y linfomas por ese orden.
- d. Tratamiento:
 - Reposo absoluto

- Dexametasona bolus de 16mg iv. Y posteriormente 4 mg/6h durante 3 días y reducir 2 mg cada 3 días.
- Cirugía: corporectomía, extraer el cuerpo vertebral y colocar injerto óseo, dependiendo del pronóstico vital del enfermo
- Radioterapia, indicada en el 90% de los casos, en el 45-60% mejora la capacidad motora y en el 11-21% revierte la paraplejía. Se debe instaurar lo antes posible, menos de 48h al inicio de los síntomas.

BIBLIOGRAFIA

1. J. E. Baños, G. Ruiz. Analgésicos secundarios y fármacos coadyuvantes: antiepilépticos, corticoides y otros. Tratamiento del dolor, teoría y práctica. P. Permanyer, Barcelona 2002; 113.
2. Max B. Antidepressants as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC (eds). Progress in pain research and management. Seattle: IASP Pub, 1994: 229-246.
3. C de Barutell, Mª V. Ribera. Medicación coadyuvante. DOLOR 2000; 15: 199-206.
4. Watson CPN, Evans RJ, Reed K, et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. Neurology 1982; 32: 671-3.
5. M. E. Durieux. Topical antidepressants: The new local anesthetics?. Reg Anesth Pain Med 2003; 28: 268-270.
6. P. gerner, G. Kao, V. Srinivasa et al. Topical amitriptyline in healthy volunteers. Reg Anesth Pain Med 2003; 28: 289-293.
7. David J, Goldstein, Yili LU, Michael J, Detke, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005, 116:109-118.
8. Rowbotham MC,, Harnden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L, for the Gabapentin Postherpetic neuralgia Study Group. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1837-1842.
9. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1831-1836.
10. Julio Rosenstock, Michael Tuchman, Linda LaMoreaux, Uma Sharma. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004;110: 628-638.
11. Rainer freynhagen, Krzysztof Strojek, teresa griesing, Ed Whalen, Michael Balkenohl. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and-fixed-dose regimens. Pain 2005;115: 254-263.
12. Miroslav Backonja. Anticonvulsivants and antiarrhythmics in the treatment of neuropathic pain syndromes. En: Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. IASP press, Seattle, 2001; 185-202.
13. J M Solís, J.R. Gonzalez-Escalada. Mecanismos de acción del topiramato y su importancia en el tratamiento del dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor. 10: 2003, 40-49.
14. F. Jané, M.J. Barbanoj. Psicofármacos en el tratamiento del dolor. En: Tratamiento del dolor, teoría y práctica. P. Permanyer, Barcelona; 2002, 121-136.
15. J. Florez, E. Reig. Terapéutica farmacológica del dolor. Eds. EUNSA, Pamplona, 1993: 169-194.
16. J. Florez, E. Reig. Terapéutica farmacológica del dolor. Eds. EUNSA, Pamplona, 1993: 195-214.
17. C Busquets, Mª V. Ribera. Tratamiento farmacológico del dolor. En: Unidades de dolor. Realidad hoy, reto para el futuro. Edición Academia de Ciencias Médicas de Catalunya i de Balears, Barcelona; 2002: 127-155.
18. M. a. Vidal, E. Calderón, D. Román, F. Perez-Bustamante, L.M. Torres. Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. Rev. Soc. Esp. Dolor. 11; 2004: 306-318.
19. Mc Quay H, Moore R. Topically applied non-steroidal antiinflammatory drugs. En: McQuay H, Moore R (eds). An evidence-based resource for pain relief. Oxford: Oxford Univ. Press, 1998: 102-117.