

Boletín El Dolor
46 (16): 52 - 54, 2007

*Dr. Rodrigo Fernández R.**

Efecto analgésico de vitamina E en el dolor neuropático se produce por una disminución en la sensibilización a nivel central

Kim HK, Kim JH, Gao X, Zhou JL, Lee I, Chung K, Chung JM. Pain. 2006; 122(1-2):53-62.

Estudios recientes sugieren que los llamados "reactive oxygen species" (ROS) cumplen un papel importante en el desarrollo de diversos tipos de dolor, incluyendo el dolor de tipo inflamatorio y el neuropático. Estudios, en modelos de dolor neuropático experimental, concluyeron que la administración de un antioxidante disminuía el fenómeno asociado de hiperalgesia. Los autores de este trabajo proponen evaluar el efecto analgésico de la administración sistémica de vitamina E en modelos murinos sometidos a ligadura del nervio espinal (L5). Los efectos de la administración de vitamina E se investigaron usando tests de comportamiento electrofisiológicos y determinando niveles de la subunidad 1 del receptor NMDA fosforilado (pNR1) en el asta dorsal de la médula. Los resultados mostraron que, tanto la administración única de dosis elevadas, como repetidas administraciones diarias de bajas dosis de vitamina E reducían significativamente las manifestaciones conductuales relacionadas a dolor neuropático. La vitamina E produjo también efecto analgésico cuando fue administrada por vía intratecal, sugiriendo la importancia de los mecanismos espinales. En las neuronas del asta posterior de la médula espinal, la administración de vitamina E disminuyó la respuesta y la amplitud de los campos de respuesta. Además, también se redujeron los niveles de pNR1.

Los resultados obtenidos sugieren que la administración de vitamina E produce un efecto analgésico en ratas sometidas a determinado dolor neuropático, mediado en parte por la reducción en la sensibilización a nivel central que, por otro lado, es inducida por la lesión de un nervio periférico.

Parte del efecto analgésico observado en este estudio, se debe al hecho de que la vitamina E es altamente lipofílica, es decir, tiende a acumularse en el tejido graso. Los autores sugieren también la dificultad de extrapolar las dosis administradas al modelo murino, a la especie humana, pero que en su experiencia equivaldría a unos 3 gramos de vitamina E para una persona de unos 60 Kg,

dosis que está dentro del rango terapéutico usado en humanos (2000-5000 U.I. = 2-5 gramos).

Evidentemente, en caso de extrapolar estos resultados a nuestros pacientes, se abriría una ventana interesante en el tratamiento del dolor, dado que supondría el uso de una vitamina, sin los efectos sobre el SNC de los opioides ni las contraindicaciones de los AINES

Bifosfonatos para las lesiones óseas relacionadas con enfermedades malignas: estado actual, desarrollo futuro

Body JJ. . Support Care Cancer 2006;14:408-18.

La revisión analizada recoge los aspectos más destacados de los bifosfonatos en la enfermedad ósea oncológica. Repasa las diversas investigaciones existentes relativas a la eficacia de los diversos fármacos de esta familia, en relación a la prevención y reducción de "los eventos asociados con el esqueleto", su eficacia en el tratamiento del dolor y el efecto en la calidad de vida, consideraciones relacionadas con la seguridad de estos fármacos así como recomendaciones para su uso en la práctica clínica.

Con respecto a la eficacia en la prevención y reducción de los acontecimientos relacionados con el esqueleto, el autor señala que tanto el clodronato como el pamidronato, administrados por vía EV previenen los efectos sobre los huesos, ocasionados por el cáncer de mama y el mieloma. El ácido zolendrónico es recomendado, tanto para cáncer de mama, mieloma y próstata. Este fármaco, en estudios comparativos con pamidronato, parece ser algo más eficaz. La eficacia del ibandronato en función de la vía de administración también ha sido estudiado, concluyendo que ambas presentaciones son más eficaces que placebo.

La utilidad de estos fármacos frente al dolor ha sido analizada como un objetivo secundario en los estudios. Los resultados son controvertidos, ya que algunos estudios defienden que, tanto en cáncer de mama como en mieloma, el clodronato disminuye el dolor, reduciendo el consumo de analgésicos en pacientes con lesiones líticas. Otros trabajos destacan que el ácido zolendrónico endovenoso es mucho más eficaz que el pamidronato. Parece que el papel de los bifosfonatos en el dolor producido por tumores de otro tipo resulta mas controvertido.

En lo relativo a la seguridad de estos fármacos, el autor nos recuerda que su uso no está exento de complicaciones, originando hipocalcemia y problemas gastrointestinales (esofagitis, dispepsia) cuando son administrados por vía oral. En la administración endovenosa puede aparecer daño renal, así como osteonecrosis de la mandíbula, en los casos

* *Anestesiólogo, Jefe Unidad Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos Instituto Nacional de Geriátria Pde. E. Frei Montalva Santiago, Chile Unidad A.D. y C.P. Hospital Salvador, Santiago, Chile*

de manipulaciones dentarias durante la terapia. En forma crítica, se presentan las recomendaciones de uso de estos fármacos procedentes de ASCO, señalando que existen pocos datos que indiquen el momento adecuado del inicio del tratamiento, así como la duración del mismo. Ofrece algunos datos de costo-beneficio de los diferentes fármacos. También pone de manifiesto la necesidad de un abordaje global del paciente con metástasis óseas y una evaluación exhaustiva del dolor para identificar el tratamiento. Como líneas a futuro, señala la posibilidad de administrar dosis altas de bifosfonatos en cortos períodos de tiempo para el control del dolor óseo refractario y la posibilidad de utilizar estos fármacos como adyuvantes del tratamiento onco-específico, por su capacidad para inducir in vitro apoptosis de los osteoclastos. La última aportación de futuro se relaciona con los fenómenos de osteoporosis asociados al cáncer o a los tratamientos hormonales.

El trabajo resulta muy interesante, de fácil lectura y permite una aproximación crítica a la utilidad de los bifosfonatos en los cuidados paliativos.

Se trata de un artículo de revisión recomendable, aunque sería interesante saber cómo se ha hecho la búsqueda bibliográfica (bases de datos consultadas, fechas de inclusión de los artículos, etc) y que figurase información más amplia de las series de casos y ensayos no controlados que los autores citan. De cualquier forma, una vez más, sorprende la escasa evidencia en la que sustentar nuestra práctica clínica, en este caso, el uso de un fármaco que utilizamos a diario y del que no disponemos de ensayos controlados y aleatorios en cuanto a sus indicaciones en cuidados paliativos.

Ketamina parenteral como adyuvante analgésico para dolor severo: desarrollo y valoración retrospectiva de un protocolo para una Unidad de Cuidados Paliativos

Fitzgibbon EJ, Viola R. J. Palliat Med. 2005 Feb;8(1):49-57.

La ketamina es un anestésico, que a dosis subanestésicas, tiene un potente efecto analgésico. Puede ser de utilidad en diversos tipos de dolor por cáncer, aunque su eficacia destaca en el tratamiento del dolor neuropático, por tratarse de un fármaco con mayor potencia antagonista sobre los receptores NMDA. Aún cuando ha demostrado numerosas ventajas clínicas, hay cierta reticencia para su utilización, debido a sus efectos adversos. Estos consisten en efectos psicómiméticos, como vivencias de despersonalización, sensación de "estar flotando", sueños vívidos, alucinaciones, delirium y sedación. Sin embargo, es posible minimizar estos efectos. La estrategia consiste en utilizar una dosis inicial baja de ketamina, mediante una titulación lenta e iniciando simultáneamente una profilaxis con haloperidol o benzodiazepinas.

Los autores de este trabajo elaboraron un protocolo de uso de ketamina como adyuvante y utilizaron este fármaco durante un año en los 16 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, evaluaron los resultados y mejoraron el protocolo. Las principales variables estudiadas fueron eficacia y efectos adversos. El uso de ketamina como adyuvante y no como analgésico "primario" fue producto de una decisión del equipo, tras revisar la bibliografía existente. Los criterios de inclusión consistieron en dolor moderado o severo, no controlado con tratamiento opiáceo y adyuvante en curso, en presencia de dolor neuropático o de neurotoxicidad opiáceo, que no respondió a la reducción o rotación de opiáceos.

El protocolo incluyó las siguientes características. La dosis inicial de ketamina, tanto por vía subcutánea (predeterminada) como por vía intravenosa (alternativa), fue de 50 a 100 mg/24 horas. Se establecieron 2 directrices para la titulación: 1. Aumento de dosis de 50 a 100 mg/24 horas, no antes de transcurridas 24 horas del último aumento de dosis; 2. Valoración de la suspensión de ketamina si no existía mejoría clínica con una dosis de 700 mg/24 horas. Antes de comenzar la perfusión de ketamina se debía considerar: 1. Reducir la dosis diaria de opiáceo en un 25% a 50%; 2. Realizar profilaxis de efectos psicómiméticos con haloperidol (1 mg/12 horas vía oral) o una benzodiazepina (p. ej. lorazepam 0,5 mg/12 horas vía oral). La ketamina demostró efectividad en la reducción de la intensidad del dolor, en la disminución de la necesidad de rescates y en una mejoría en la sensación subjetiva de confort. En todos los pacientes se realizó un tratamiento profiláctico de los efectos psicómiméticos, prescribiendo haloperidol o una benzodiazepina. La mayoría de los pacientes no experimentó efectos adversos de tipo psicómiméticos, permitiendo la suspensión del tratamiento profiláctico durante los 5 primeros días. En algunos casos, se observó cierto grado de somnolencia. Tras evaluar los resultados del protocolo, se decidió reducir la dosis inicial de ketamina a 25-50 mg/24 horas, con una consiguiente reducción de la somnolencia. La reducción de la dosis basal de opiáceo, tras el inicio del tratamiento con ketamina, fue de entre un 15% y un 50% (mediana del 25%). Este hecho lleva a los autores del estudio a llamar la atención, sobre la ya descrita recomendación de reducir la dosis basal de opiáceo previamente al inicio del tratamiento con ketamina.

En cuanto a la metodología utilizada, los resultados se basan en la experiencia con pocos pacientes. Sin embargo, los estudios con pequeñas series de casos, dadas las características de los pacientes, son relativamente habituales en los temas de investigación en el área de los Cuidados Paliativos. El estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo y carece de un grupo de comparación. Por ello es necesario en el futuro la realización de un estudio controlado. Por otra parte, el haloperidol o la benzodiazepina utilizada para la profilaxis de los efectos adversos psicómiméticos podrían haber contribuido a la disminución del dolor relacionada con los cuadros acompañados de ansiedad y delirium.

Este trabajo contribuye al conocimiento de la ketamina como fármaco de utilidad en Cuidados Paliativos; demuestra su eficacia, describe algunos efectos adversos minimizables y fundamenta su indicación en situaciones difíciles, como el dolor neuropático y la toxicidad asociada a opiáceo, incluso tras su rotación. El protocolo descrito y evaluado facilita la integración de la ketamina en el tratamiento farmacológico de pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos

Midazolam añadido a morfina, en paliación de la disnea severa, en enfermos con cáncer avanzado

Navigante AH, Cerchietti LCA, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME.

J Pain Symptom Manage 2006; 31: 38-47.

El efecto de las benzodiazepinas (midazolam) en el tratamiento de la disnea es estudiado en un grupo enfermos oncológicos en situación terminal en tratamiento con morfina. En forma aleatoria, se distribuyeron 101 pacientes con disnea severa (media: 7 sobre 10) entre tres brazos de tratamiento. Brazo

1: morfina cada 4 horas con rescates de midazolam en las crisis de disnea. Brazo 2: midazolam cada 4 horas con rescates de morfina en las crisis. Brazo 3: morfina y midazolam cada 4 horas con rescates de morfina. Los dos fármacos fueron administrados por vía subcutánea. Se empleó un enmascaramiento "simple ciego", ya que el único que desconocía qué tratamiento recibía era el paciente. A los enfermos se les ofreció apoyo psicológico, espiritual y de soporte (fisioterapia, relajación, etc), pero no recibieron ningún otro tratamiento farmacológico dirigido a aliviar la disnea (oxigenoterapia, corticoides, etc). La respuesta fue evaluada utilizando una escala de cero a diez y una pregunta dicotómica ("alivio de la disnea: sí o no"). Se apreció que la disnea mantenía una buena correlación con la ansiedad, pero no con la saturación de oxígeno. A las 24 horas, la mediana de intensidad de la disnea en los tres grupos fue similar (3-4 sobre 10). Si bien, el porcentaje de pacientes que refirió "alivio de la disnea" fue mayor con el tratamiento combinado (92%), que con cualquiera de los otros dos (69% y 46%) ($p < 0,05$). A las 48 horas, continuaban con disnea el 4% de los de tratamiento combinado, frente al 12% y el 26% de los otros dos brazos. La proporción de enfermos con crisis de disnea en los primeros días de tratamiento fue discretamente menor entre los que recibieron tratamiento combinado (23%) que entre los de los otros dos brazos (37%). Se registraron 17 casos de efectos secundarios grado 2-4. El más frecuente fue la somnolencia, que apareció en una proporción mayor en pacientes del brazo 1 (17% vs. 6% y 9%) ($p < 0,05$). Los datos de este estudio sugieren que la combinación de morfina y midazolam ofrece los mejores resultados. Sin embargo, hay un sesgo en la presentación de los resultados, ya que las comparaciones que se ofrecen, por ejemplo, en el resumen son las más favorables ("alivio de la disnea") y no las que muestran menos diferencias entre los grupos (cambio en la intensidad de la disnea). Además, el diseño se podría haber perfilado más, si se hubiera combinado los tratamientos de otra manera: rescates con midazolam en los que reciben midazolam, o con morfina entre los que reciben morfina, o con el otro fármaco sólo en aquéllos en que el mismo fármaco no hubiese conseguido controlar la disnea basal o las crisis de disnea. Aún así, el estudio es interesante, ya que sugiere que, efectivamente, la combinación de midazolam y morfina puede ser más eficaz que cualquiera de ambos fármacos empleado de manera aislada en la paliación de la disnea del paciente oncológico avanzado y no parece aumentar de manera relevante efectos secundarios como, por ejemplo, la somnolencia.

Haloperidol en Cuidados Paliativos

Vella-Brincat J, Macleod AD. *Palliative Medicine* 2004; 18: 195-201

Los autores comentan en este artículo de revisión la farmacología del haloperidol, para pasar a continuación a las dos indicaciones principales de su uso, en cuidados paliativos: náuseas-vómitos y delirium.

En relación a su uso como antiemético, el mecanismo parece ser el antagonismo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 en la zona "gatillo" quimiorreceptora cerebral. Las dosis diarias habituales son 1,5-3 mg orales (o su equivalencia parenteral recomendada: de 1/2 a 1/3 de la dosis oral). Los autores no encuentran ningún ensayo aleatorio controlado con placebo, que haya demostrado su eficacia, por lo que la mayor evidencia disponible son las series de casos.

En cuanto al delirium, el haloperidol actúa a nivel de los

receptores dopaminérgicos tipo 2 del sistema límbico, mejorando el balance acetilcolina/dopamina. La dosis debe individualizarse, titulando hasta lograr el efecto; los autores sugieren, una vez que los síntomas se han controlado, una dosis diaria de mantenimiento del 50% de la que se haya necesitado para conseguir el efecto. Tampoco en esta indicación encuentran los autores, un solo ensayo clínico controlado y aleatorio, aunque sí, varios no controlados y series de casos. Finalmente, los autores revisan los efectos secundarios más habituales del haloperidol. En este apartado cabe destacar los efectos extrapiramidales, mayores con la administración por vía oral que con la parenteral, esto probablemente se deba porque el efecto primer paso produce un mayor pico plasmático del metabolito haloperidol reducido. Otro efecto secundario es el alargamiento del intervalo QT, que puede originar arritmias ventriculares del tipo "torsade de pointes", y que se ha relacionado con el uso intravenoso y dosis altas del fármaco. El último efecto secundario que se comenta es la sedación, aunque se recuerda que el haloperidol no es un fármaco sedante y que, en casos de delirium hipoactivo, puede aumentar el grado de atención y alerta. El trabajo de revisión presentado constituye un documento de gran utilidad para refrescar las características y aplicación clínica de una droga de uso frecuente y de gran utilidad en pacientes con cáncer en etapas avanzadas.

Correspondencia

Dr. Rodrigo Fernández R.
Anestesiólogo, Hospital del Salvador.
Dirección: Pérez Valenzuela 1511 - Depto. 32
Teléfono: (56-2) 235 1612
E-mail: rfernandez@yahoo.com