

BIBLIOTECA TELEMÁTICA

www.secpal.com



26ª Entrega. Julio 2006

INDICE

Articulo	Pag.
Quién cuida de quién: Diferenciando perspectivas entre pacientes gravemente enfermos y sus cuidadores.	1
Priorización de los síntomas y evolución de la sintomatología en cuidados paliativos especializados.	1
Estudio de distribución aleatoria, doble ciego y controlado con placebo de metilfenidato a demanda del paciente en la astenia en relación con el cáncer.	2
Evaluación de síntomas en Cuidados Paliativos: ¿referidos por el paciente o evaluados de manera sistemática?	2
Dar sentido a la medida: relacionar la astenia que refiere el paciente y la capacidad de llevar a cabo las actividades cotidianas.	3
Calidad de vida o aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados con quimioterapia: revisión de ensayos clínicos con distribución aleatoria.	3
Mejorar la metodología de la investigación en disnea; reunión del MRC Clinical Trials Unit y de la Cicely Saunders Foundation.	4
Meta-análisis de la efectividad y los efectos secundarios de los opioides en el dolor crónico no oncológico.	5
Empleo de benzodiazepinas en Cuidados Paliativos.	5
Evaluación de síntomas en medicina paliativa: aportaciones de los pacientes frente a evaluación sistemática.	6
Ensayo clínico prospectivo, controlado y randomizado sobre el zolendronato en la metástasis óseas.	6
Bifosfonatos para las lesiones óseas relacionadas con enfermedades malignas: estado actual, desarrollo futuro.	7
Formación en habilidades de comunicación y manejo del estrés en médicos jóvenes que tratan con pacientes con cáncer: currículo belga interuniversitario.	7
Tratamiento del derrame pleural maligno mediante pleurodesis rápida con doxicilina mediante catéter fino.	8
Mediación del efecto antinociceptivo a través del receptor cannabinoide CB2.	8
El efecto analgésico de vitamina E en el dolor neuropático se produce por una disminución en la sensibilización central.	9
Epidemiología y tratamiento del dolor neuropático: una perspectiva desde la atención primaria en el Reino Unido.	9
Influencia de la administración de dosis bajas de naltrexona en el efecto antinociceptivo y tolerancia a morfina en un modelo murino.	10

Articulo	Pag.
Dosis bajas de morfina en pacientes oncológicos con dolor no expuestos a ella previamente.	10

Quién cuida de quién: Diferenciando perspectivas entre pacientes gravemente enfermos y sus cuidadores.

Hauser JM, Chang C, Baldwin D, Emanuel EJ, Emanuel L. Who's caring for whom? Differing perspectives between seriously ill patients and their family caregivers. Am J Hospice Palliat Med 2006; 23: 105-112.

Este estudio tiene como objetivos determinar el nivel de concordancia entre los pacientes y sus familiares en cuanto a temas relacionados con el final de la vida, y además establecer si existen factores predictivos de opinión discordante entre ambos.

Para responder a ambas preguntas se realizó una misma encuesta al paciente y al cuidador que designaba el paciente. La muestra se compuso de 988 pacientes y 893 cuidadores de seis zonas de Estados Unidos. Todos ellos eran mayores de 18 años, con predominio femenino (72% en los cuidadores y 51% en los enfermos), mayoritariamente casados y de religión protestante. Los diagnósticos más frecuentes fueron el cáncer (51%), las cardiopatías (17%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10%). No se incluyeron pacientes con demencia ni con SIDA. Las preguntas que se les realizaban eran un total de 22, divididas en cuatro temas: presencia de dolor, necesidades en el cuidado, comunicación con el médico y temores en relación con el futuro. Los formatos de respuesta eran escalas tipo Likert o bien dicotómicos (sí/no).

Se observó concordancia en las respuestas entre un 53 y un 66%. Entre las respuestas no concordantes, se vio que los cuidadores percibían niveles más altos de dolor y discapacidad que los que referían los pacientes, y que los pacientes estaban más preocupados por las necesidades en el cuidado que los familiares. Los temores sobre el futuro eran también distintos: el temor a tener dolor o estar confuso era mayor en los cuidadores que en los pacientes, y el temor a gastar los ahorros familiares en el curso de la enfermedad era mayor en los enfermos que en los cuidadores.

Respecto a los factores predictivos de discordancia, se estudiaron múltiples variables demográficas y clínicas, encontrando que muy pocas tenían significación estadística. Destacó la presencia de depresión en el paciente o en el cuidador, predictiva de discordancia en temas de comunicación y de necesidades de cuidado.

Los autores concluyen que hay importantes diferencias en la forma en que el paciente y el cuidador viven la enfermedad, y que el alto número de cuidadores preocupados por el dolor del paciente y el alto número de pacientes preocupados por ser una carga revelan que existe una interacción o "cuidado mutuo" en el que cada uno se preocupa por el otro.

Comentario

Es difícil que las vivencias de pacientes y cuidadores puedan ceñirse a cuestionarios cuando se habla del miedo al futuro o de las necesidades de cuidado. Estos temas se tratarían quizá con más profundidad a través de

metodología cualitativa. Aun así el estudio es interesante, pues nos recuerda que la vivencia de la enfermedad puede ser muy distinta para el enfermo y para el cuidador. Esta divergencia no siempre es valorada por el equipo terapéutico, y puede tener trascendencia a la hora de tomar decisiones clínicas.

American Journal of Hospice and Palliative Medicine

Revisor: José Javier De-Arriba Méndez, 19-04-2006
Unidad de Medicina Paliativa. Hospital N. S. Perpetuo Socorro. Albacete

Priorización de los síntomas y evolución de la sintomatología en cuidados paliativos especializados.

Stromgren AS, Sjogren P, Goldschmidt D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. J Pain Symptom Manage 2006; 31: 199-206.

Este estudio analiza cuáles son los síntomas y problemas a los que el paciente oncológico da más importancia y en qué medida esta priorización influye en la evolución del problema. Se incluyen 175 pacientes con cáncer avanzado (mediana de supervivencia desde que entraron en el estudio: 35 días) que priorizaron sus cinco problemas principales. A partir de ahí, en cada una de las tres semanas del estudio se les solicitó que priorizaran de nuevo los síntomas y que completaran los cuestionarios QLC-C30, ESAS y HADS. Para facilitar el análisis estadístico, sólo se incluyeron los síntomas que fueron priorizados por, al menos 15 pacientes. El dolor fue el problema que el 44% de los pacientes consideraron más importante, seguido de la incapacidad para desarrollar una actividad (12%), la disnea (7%), la astenia (6%) y los problemas espirituales-existenciales (5%). Los que con más frecuencia se encontraron entre los cinco más relevantes fueron, por este orden: dolor, astenia, incapacidad para la actividad física, hiporexia, náuseas y vómitos, disnea, depresión y estreñimiento. Salvo para la astenia y la incapacidad física, la intensidad de los síntomas es mayor en los pacientes que los consideran relevantes. No se analizaron las posibles combinaciones (conglomerados o "cluster") de estos síntomas. En las tres semanas del estudio, la priorización de los problemas se mantuvo relativamente constante salvo en el caso del dolor, que pasó de ser considerado el más importante por el 44% a sólo por el 25%, y de la astenia que, al contrario, pasó del 6% al 25%. El control del dolor, la hiporexia, las náuseas y los vómitos, el estreñimiento y, en cierta medida, la depresión es aparentemente mejor cuando se ha considerado más relevante. Sin embargo, priorizar la astenia y la capacidad funcional no parece traducirse en un mejor control del problema.

Comentario

En la evaluación de los enfermos con cáncer avanzado hace falta hacer un planteamiento global que aborde sus diferentes problemas. Pero no hay que perder de vista cuáles son los problemas que más le afectan, que más le limitan, ya que si éstos no mejoran la percepción del paciente puede ser que, en el fondo, no ha habido mejoría, por mucho que se consiga un control aceptable de la situación global. Este estudio nos recuerda cuáles son los problemas principales de los pacientes con cáncer avanzado. Y nos muestra cómo, de entre ellos, el que mejor parece responder al tratamiento (tal como se expresa en la importancia que le da el paciente) es el dolor y el que menos la astenia. Llama la atención cómo las limitaciones físicas y el cansancio pueden ser muy relevantes incluso cuando se evalúan como poco intensos. Es decir, la disminución de capacidad física y de autonomía que provoca la enfermedad puede ser más relevante que los propios síntomas. Y, además, son problemas que responden mal, incluso cuando se consideran objetivos prioritarios del tratamiento.

Journal of Pain and Symptom Management

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 09-04-2006
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Estudio de distribución aleatoria, doble ciego y controlado con placebo de metilfenidato a demanda del paciente en la astenia en relación con el cáncer.

Bruera E, Valero V, Driver L, et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2006; 24: 2073-8.

El estudio compara metilfenidato y placebo en enfermos oncológicos con astenia superior a 4 (escala de 0 a 10) y hemoglobina de al menos 10 g/dL. Los pacientes se distribuyen de manera aleatoria a recibir metilfenidato (52) o placebo (53) a demanda, hasta cada dos horas, a lo largo de siete días. Aunque la dosis máxima diaria permitida era de cuatro dosis (20 mg de metilfenidato), la dosis media que se empleó realmente fue de dos cápsulas. Durante el seguimiento el paciente anotaba la intensidad de la astenia varias veces al día, pero la evaluación válida según el protocolo fue la que se realizó tras siete días de tratamiento. Se encontró una mejoría importante de la intensidad de la astenia, entre el 30% (subescala del ESAS) y el 50% (subescala del FACIT-F), tanto con metilfenidato como con placebo, sin grandes diferencias entre ambos grupos. Y se apreció una mejoría similar en ambos grupos también en otras subescalas (bienestar, dolor, ansiedad, depresión, mareo, disnea, sueño...). No se registraron toxicidades relevantes.

Comentario

Metilfenidato y placebo parecen alcanzar un alivio similar de la astenia en los enfermos incluidos en este ensayo. Este (sorprendente) resultado tiene, sin embargo, ciertos problemas metodológicos. Así, la única restricción para la entrada de enfermos es que no padezcan una anemia severa. Parece que se incluyen pacientes con cáncer más o menos avanzado, en tratamiento activo y en seguimiento por parte de Cuidados Paliativos. En cierto sentido, se incluyen varios tipos de pacientes y, por tanto, también varios tipos de astenia. Y no parece que se seleccionen los enfermos con ese cuadro de "apagamiento", mezcla de astenia y desánimo, que tal vez sea el que más se beneficie de un psicoestimulante como el metilfenidato. Llama la atención asimismo que la buena respuesta al placebo (¿mejoría espontánea?) vaya en contra de la habitual progresión de la astenia en el enfermo terminal, a pesar de los tratamientos, cuanto más se acerca el fallecimiento. Esto y el que no se refieran pérdidas por fallecimiento durante el seguimiento hace pensar que no serían muchos los enfermos con gran deterioro. Por tanto, la conclusión es que el metilfenidato no parece superior al placebo en la astenia "no especificada" del enfermo oncológico "no especificado". No se indica qué otras medicaciones reciben los pacientes a lo largo del seguimiento y si han podido influir en su evolución. Tampoco se evalúa la respuesta (inmediata) a las primeras dosis de metilfenidato que es donde el efecto pudiera ser más evidente (se aporta el promedio de reducción de la astenia a las dos horas de la dosis pero durante todo el estudio). No se puede descartar un cierto fenómeno de "regresión a la media" que explicaría la tendencia a la mejoría de síntomas con el paso del tiempo, el ajuste de los tratamientos y la adaptación del paciente. Y no se hace hincapié en que la evaluación categórica sí muestra una diferencia significativa ($p = 0,03$) entre los que refieren beneficio importante con metilfenidato (46%) y con placebo (26%).

Otras revistas

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 05-05-2006
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Evaluación de síntomas en Cuidados Paliativos: ¿referidos por el paciente o evaluados de manera sistemática?

Homs J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, Legrand SB, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. Support Care Cancer 2006; 14: 444-53.

Este estudio compara el número, la intensidad y el impacto de los síntomas que refiere el paciente en una entrevista clínica con preguntas abiertas ("¿cómo se encuentra?", "¿qué síntomas tiene ahora?" y "¿algo más que me quiera contar?") y al responder a un cuestionario que incluye 48 problemas diferentes. La intensidad se evalúa mediante una escala categórica (leve, moderada o severa). Se incluyen 200 pacientes (90% oncológicos) remitidos a

Unidades de Cuidados Paliativos que fueron entrevistados y luego evaluados mediante el cuestionario. Con las preguntas abiertas la mediana de síntomas fue de tan sólo uno por paciente (límites: 0-6) y el más frecuente fue el dolor. En el 83% de los casos la intensidad de los síntomas se refirió como moderada o severa y en el 91% se asociaba a sufrimiento emocional ("pasarle mal"). Con el cuestionario, la mediana de síntomas por paciente fue de 10 (límites: 0-25) y el más frecuente de ellos fue la astenia. En el 52% la intensidad fue moderada o severa y en el 53% inducía sufrimiento emocional. Con el empleo del cuestionario la probabilidad de encontrar un síntoma se multiplicaba por diez, la de encontrar un síntoma severo por dos y la de encontrar un síntoma con impacto emocional por cuatro.

Comentario

¿Sensibilidad o especificidad? ¿Hay que centrarse en captar todos los detalles de la situación del paciente o sólo lo que en este momento le afecta más y que parece ser "lo único" que le afecta? ¿Este interés se traduce en un impacto clínico real, positivo y proporcionado en el paciente? Desde estas dudas, es lógico recibir con cierto escepticismo la conclusión de los autores de que "el rastreo específico y detallado de los síntomas es esencial para alcanzar una paliación óptima de la enfermedad avanzada". La visión alternativa a esta obsesión diagnóstica, puntillosa y maximalista, casi mesiánica, es la que plantea que existe un "filtro natural" marcado por el propio paciente que marca espontáneamente la importancia y el impacto real de cada síntoma real. ¿Se puede admitir que tras tres preguntas el paciente siga sin tener conciencia de tantos síntomas realmente severos, de los que hacen que "lo pase mal"? ¿O es que ese "examen de conciencia" sistemático crea un "efecto lupa" que induce un sesgo? Además, el exceso de información puede llevar a que las prioridades terapéuticas se nublen y a que por obsesión terapéutica se ofrezcan fármacos y tratamientos para cada uno de los problemas... y para los efectos secundarios de tantos medicamentos. Además, no se hace un análisis de las asociaciones naturales de síntomas que hacen que cuando se refiere uno se supongan varios (dolor-insomnio; depresión-astenia, etc.) y que si uno mejora, se alivien también los demás. Por último, no hay que olvidar que hay una opción intermedia entre la espontaneidad del paciente y la exhaustividad de "rastreo específico y detallado". Es el caso del ESAS que, además, incluye ocho de los once síntomas referidos con más frecuencia en respuesta a las preguntas abiertas de este estudio.

Supportive Care in Cancer

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 06-05-2006
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Dar sentido a la medida: relacionar la astenia que refiere el paciente y la capacidad de llevar a cabo

las actividades cotidianas.

Mallinson T, Cella D, Cashy J, Holzner B. Giving meaning to measure: linking self-reported fatigue and function to performance of everyday activities. J Pain Symptom Manage 2006; 31: 229-41.

La evaluación de la astenia es necesariamente subjetiva. El objetivo de este estudio con pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia es conocer cómo se correlaciona la medida de la astenia (de acuerdo con el cuestionario FACIT-F) con la situación funcional, expresada en la capacidad de desarrollar las actividades cotidianas (subescala PF-10 del SF-36). Las funciones motoras y cognitivas se registraron en cinco medidas subjetivas del paciente y siete de un observador externo. Se incluyeron 64 pacientes (16% con tumores en estadio IV) en las dos semanas previas al tratamiento. La intensidad de la astenia fue similar en ambos momentos. 48 de ellos (75%) repitieron los cuestionarios tras tres ciclos de quimioterapia. La correlación entre las puntuaciones subjetivas y las externas fue elevada (entre $r = 0,30$ y $r = 0,71$; $p < 0,05$). La astenia también mostró una buena correlación con la capacidad funcional (entre $r = 0,30$ y $r = 0,45$; $p < 0,05$). Las medidas externas de la capacidad física guardaron poca correlación tanto con la astenia como con la capacidad física referida por el paciente. Las puntuaciones bajas de FACIT-F (30 o menos) y PF-10 (50 o menos) se asociaron con una mayor dificultad para las actividades cotidianas.

Comentario

Aunque el objetivo parece bastante obvio, la metodología, el diseño y la interpretación de los resultados son más bien complejos. En todo caso, se puede concluir que, efectivamente, hay correlación entre el cansancio que refiere el enfermo oncológico que recibe quimioterapia, la impresión que trasmite a un observador externo y su capacidad para desarrollar las actividades cotidianas. Sin embargo, no es tan clara esta relación entre la astenia y la función motora ("fuerza física"). Es decir, en cierta medida la propia capacidad funcional depende tanto de la fuerza física (el que "no tiene fuerzas" no desarrolla actividades) como del componente psicológico, más subjetivo, que se refleja en la astenia (el que "se ve sin fuerzas" tampoco desarrolla actividades).

Journal of Pain and Symptom Management

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 06-05-2006
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Calidad de vida o aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados con quimioterapia: revisión de ensayos clínicos con distribución aleatoria.

de Kort SJ, Willemse PH, Habraken JM, de Haes HC, Willems DL, Richel DJ. *Quality of life versus prolongation of life in patients treated with chemotherapy in advanced colorectal cancer: A review of randomized controlled clinical trials. Eur J Cancer 2006; 42: 835-45.*

Hay un problema terminológico con el concepto de "quimioterapia paliativa". Como consecuencia de las discrepancias que hay a la hora de definir su objetivo (paliar y/o prolongar la supervivencia), parece que lo más prudente es entenderla como la que se administra a enfermos con cáncer avanzado y sin opciones de curación. Se lleva a cabo una revisión (PubMed; 1980-2004) de los ensayos clínicos sobre quimioterapia en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado que incluyen una valoración de la calidad de vida. Se analiza cómo tienen en cuenta los autores de cada ensayo sus resultados en cuanto a calidad de vida y prolongación de la supervivencia a la hora de sacar sus conclusiones y cuáles deberían ser de acuerdo con un protocolo categórico de valoración que proponen los que realizan la revisión. Se analizan 28 ensayos. En 23 (82%) de ellos se comparaban diferentes opciones de quimioterapia en primera línea; en nueve (32%) se valoraban diferentes vías y esquemas de administración y en 19 (68%) el empleo de más fármacos en uno de los brazos. Los autores plantean la toxicidad como una variable diferente y de prácticamente la misma importancia que la calidad de vida. Y, además, al valorar la prolongación de la supervivencia dan valor a conceptos tan diversos como la supervivencia global, el tiempo hasta el fallo del tratamiento o el tiempo hasta la progresión. No se toma en consideración el concepto de respuesta aunque se suele asociar a alivio de síntomas. Según estos criterios, de los nueve ensayos en los que hay una cierta discrepancia, en seis las conclusiones se fundamentarían más en lo que se considera como prolongación de la supervivencia y en tres en el complejo formado por la calidad de vida y la toxicidad.

Comentario

La idea de este estudio es original y la línea de trabajo, interesante. Sin embargo, la metodología del trabajo es muy discutible. Así, no resulta demasiado coherente dar valor independiente a la toxicidad como si fuera algo que no se integra en la valoración multidimensional propia de la calidad de vida. La toxicidad que resulta más relevante en la valoración de un tratamiento paliativo es la que tiene un impacto vivencial en el enfermo, no la que se registra tan sólo en un análisis de sangre. Y esta parte vivencial debería estar valorada en cualquier buen cuestionario de calidad de vida. Y si se da valor independiente a la toxicidad, podría dársele también a la proporción de respuestas ya que tiene una buena correlación con el alivio de los problemas inducidos por el cáncer. Por otra parte, no es coherente dar el mismo valor a la supervivencia global y al tiempo hasta la progresión. La supervivencia global es una variable dura, con un impacto evidente en la persona y como parámetro de beneficio terapéutico y que se entiende como algo que no tiene por qué impactar en el alivio sintomático. Sin embargo, el tiempo hasta la progresión es una variable más blanda, más subjetiva y que sí que

guarda una relación con los síntomas: cuando la enfermedad progresa los síntomas suelen empeorar. Estos problemas metodológicos son relevantes ya que si el análisis de los estudios se replantea desde un punto de vista menos complejo resulta que tan sólo en uno (4%) de ellos se puede considerar que las conclusiones de los autores no tienen un fundamento suficiente.

Otras revistas

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 07-05-2006
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Mejorar la metodología de la investigación en disnea; reunión del MRC Clinical Trials Unit y de la Cicely Saunders Foundation.

Improving research methodology in breathlessness: a meeting convened by the MRC Clinical Trials Unit and the Cicely Saunders Foundation (Meeting Report). Palliat Med 2006; 20: 219-20.

Este trabajo presenta las conclusiones de una reunión de expertos dirigida a mejorar la metodología de la investigación de la disnea. Los problemas principales de este tipo de investigación clínica son que no se ha definido cuál es el método de evaluación más adecuado, entre otras cosas porque es un fenómeno subjetivo (vivencial) muy difícil de medir, y que los estudios suelen incluir un número muy limitado de pacientes. En relación con la medida cuantitativa, tanto las EVA como las escalas categóricas son eficaces en la evaluación de la situación global y de situaciones concretas como, por ejemplo, el ejercicio. Sin embargo, la mayoría de las escalas se centran más en la capacidad funcional que en el componente psicoemocional, suelen estar validadas en la enfermedad obstructiva crónica, no para la disnea de origen tumoral y, además, es frecuente que no valoren los casos de alivio discreto pero relevante. Ya que estas escalas no consiguen dar una visión global, lo que se recomienda es que se combinen sistemas cuantitativos y cualitativos. Y mientras no se disponga de datos fiables sobre cuál es el alivio de la disnea que se puede considerar clínicamente relevante, la recomendación es que se estime como tal un cambio del 10% desde el valor basal (EVA). En relación con la valoración funcional de la disnea, hay variables relativas a la capacidad de ventilación que pueden ser útiles, aparte de algunos sistemas con una buena relación entre coste y eficacia como son el pulsioxímetro, el capnógrafo y el pletismógrafo de inductancia.

Comentario

Este artículo es breve (dos páginas) y práctico. Nos recuerda una serie de cuestiones sobre la evaluación de la disnea que se pueden extrapolar a otros síntomas. De hecho, las técnicas habituales de medida (escalas...) son eficaces pero dan tan sólo una (buena) visión parcial. En esta línea, recomiendan una opción sugerente: combinar sistemas

de evaluación cuantitativos y cualitativos, una opción abierta que da pie a que la iniciativa y el ingenio clínico creen nuevos modos de acercarse y de medir los problemas del enfermo terminal. Algo que supone un auténtico desafío al que no deberíamos hacer oídos sordos.

Palliative Medicine

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 11-05-2006
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Meta-análisis de la efectividad y los efectos secundarios de los opioides en el dolor crónico no oncológico.

Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 2006; 174: 1589-94.

El meta-análisis se ha realizado mediante un rastreo en tres bases de datos (MEDLINE, EMBASE y CENTRAL) de ensayos comparativos de distribución aleatoria en dolor no oncológico crónico (de al menos seis meses de duración) que incluyeran opioides en uno de los brazos. Se consideraron evaluables los datos de opioides fuertes y débiles administrados por vía oral, rectal o transdérmica. Se analizaron 41 estudios que incluían 6019 pacientes. El dolor era nociceptivo en el 80% de los enfermos, neuropático en el 12%, inducido por fibromialgia en el 7% y mixto en el 1%. En el 87% de los estudios se consideró que la calidad metodológica era alta según el sistema de puntuación de Jadad. Cerca de uno de cada tres pacientes no llegó a terminar el tiempo previsto de su estudio. Los opioides mostraron mayor eficacia que placebo tanto en el control del dolor como en la valoración funcional. Sin embargo, al compararlos con fármacos como naproxeno o nortriptilina, únicamente los opioides fuertes (morfina, oxicodona) alcanzaron un mayor control del dolor, pero sin mostrar un mejor perfil en la valoración funcional. En cuanto a los efectos secundarios, la evaluación no se puede considerar exhaustiva. Aun así, se apreció en los opioides una incidencia al menos un 5% superior a la del brazo control de náuseas, estreñimiento, mareo y vértigo. El promedio de duración de los estudios fue de 5 semanas (límites: 1 a 16), un tiempo excesivamente breve como para valorar un posible efecto de adicción física o psicológica a opioides.

Comentario

Los opioides son eficaces en el dolor crónico. Y parece que esta eficacia es más apreciable en los opioides fuertes, aunque el posible beneficio funcional no sea tan evidente ya que puede verse lastrado por los efectos secundarios. Sin embargo, estas conclusiones pueden estar parcialmente sesgadas por el propio diseño de los estudios. Es muy difícil llegar a conocer la eficacia de un fármaco dentro de un ensayo clínico en que su propio

diseño bloquea la iniciativa del clínico en su manejo: los diseños pragmáticos ofrecen unas conclusiones más laxas pero permiten una mayor versatilidad que, en cierta medida, se asemeja a la práctica clínica habitual. Además estas revisiones incluyen ensayos en que tanto los planteamientos como las preguntas clínicas, los brazos de tratamiento que se comparan o la visión de los fármacos se adaptan a un momento histórico o evolutivo que no siempre cuadra con la del tiempo en que se lleva a cabo el meta-análisis. En todo caso, se puede afirmar que este meta-análisis respalda los datos sobre la eficacia de los opioides en el dolor crónico no oncológico que, en cierta medida, están avalados ya por la propia práctica clínica.

Otras revistas

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 23-05-2006
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Empleo de benzodiazepinas en Cuidados Paliativos.

Henderson M, MacGregor E, Sykes N, Hotopf M. The use of benzodiazepines in palliative care. Palliative Medicine 2006; 20: 407-412.

Los autores presentan un estudio retrospectivo sobre el modo en que se emplean las benzodiazepinas en Cuidados Paliativos, en concreto en los enfermos de un Hospice. Para ello se tomaron datos de las historias de 93 pacientes oncológicos atendidos de manera consecutiva y que fallecieron o fueron dados de alta en el St Christopher's Hospice de Londres. Se prescribieron benzodiazepinas en 54 pacientes (58%); de ellos ocho (9%) ya recibían este tipo de medicación antes de ingresar en el Hospice. En el 78% de los casos fue posible encontrar en la historia clínica el motivo por el que se emplearon las benzodiazepinas; el más frecuente fue la ansiedad y la inquietud seguida por el insomnio y la disnea. El fármaco más usado fue el midazolam. Uno de cada tres pacientes con benzodiazepinas recibió más de una molécula de esta familia. Y dos de cada tres prescripciones no siguieron un esquema horario sino que se pautaron a demanda o según las necesidades del paciente. En los pacientes que recibieron benzodiazepinas no se detectó una mayor prevalencia de patología psiquiátrica previa. Sí que se encontró, sin embargo, que su mediana de edad era menor (70 vs. 80 años; $p = 0,004$) y que recibían con mayor frecuencia otros fármacos como opioides (93% vs. 69%; $p = 0,003$) o neurolepticos (39% vs. 15%; $p = 0,02$). Además, la indicación de benzodiazepinas se asociaba también a una situación de muerte cercana ya que la frecuencia de empleo crecía de manera paulatina en las últimas semanas de vida.

Comentario

Las benzodiazepinas son una familia de fármacos de uso

controvertido en Cuidados Paliativos. A pesar de los riesgos de su empleo (sobre todo el de inducir episodios de delirium en pacientes más frágiles o más sensibles) siguen siendo un instrumento que se emplea con relativa frecuencia para tratar no sólo la ansiedad que se pudiera llamar típica, sino también otros episodios de inquietud o, incluso, de agitación. De acuerdo con los datos de este estudio, en el ámbito de un Hospice inglés más de la mitad de los pacientes reciben benzodiacepinas en algún momento de la evolución, con una mayor probabilidad en las últimas semanas o en los últimos días. En general se trata de enfermos en que el tipo de medicación concomitante (opioides, neurolépticos) hace sospechar la presencia de problemas clínicos abundantes y relativamente severos. Este trabajo es una invitación a llevar a cabo algún tipo de estudio similar que nos permita conocer las características del empleo de benzodiacepinas en Cuidados Paliativos en nuestro medio y que permita, también, estratificar y comparar los datos en las diferentes etapas (y pronósticos) de la enfermedad terminal.

Palliative Medicine

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 16-06-2006
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Evaluación de síntomas en medicina paliativa: aportaciones de los pacientes frente a evaluación sistemática.

Homs J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, LeGrand SB, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. Supportive Care Cancer 2006; 14:444-453

El equipo de Declan Walsh nos presenta un interesante trabajo en el que compara los síntomas que los pacientes con cáncer avanzado refieren a su médico de forma voluntaria y aquellos que aparecen cuando se utiliza un listado de 48 síntomas. La población estudiada alcanza 200 pacientes. Sus resultados señalan que cuando se pregunta abiertamente a los pacientes por los síntomas que les molestan éstos relatan una media de 1 (0-6) y cuando se utiliza un repaso sistemático mediante un listado se detectan la media asciende a 10 (0-25). Los síntomas más prevalentes en la entrevista abierta son dolor, astenia y anorexia mientras que en el caso de la evaluación sistemática son: boca seca, pérdida de peso, anorexia, saciedad precoz, astenia. Parece que la queja abierta ante la presencia de un síntomas depende del grado de ansiedad que genera en el paciente así como en la intensidad del mismo.

Los autores no son capaces de determinar qué herramienta de evaluación de síntomas es la más adecuada en el caso de cuidados paliativos pero sí defienden un repaso sistemático por los síntomas que, generando menos impacto, pueden afectar la calidad de vida global y suscitar cambios en el tratamiento.

Comentario

Para mi gusto constituye un trabajo muy interesante, capaz de ofrecernos argumentos a favor de la evaluación de síntomas sistemática.

Supportive Care in Cancer

Revisor: María Nabal Vicuña, 16-06-2006
Hospital Universitario Arnau de Vilanova

Ensayo clínico prospectivo, controlado y randomizado sobre el zolendronato en la metástasis óseas.

Mystakidou K, Katosouda E, Parpa E, Kouskouni E, Chondros C, Tsiatas M, Galanos A, Vlahos L. A prospective randomized controlled clinical trial of zoledronic acid for bone metastases. Am J Hosp Palliat Med 2006; 23 (1): 41-50.

En este estudio, realizado en una Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos de Atenas (Grecia), se plantearon valorar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de dos regímenes terapéuticos basados en la frecuencia (cada 2 ó cada 4 semanas) de la perfusión de zoledronato (ZOL). Para ello parten de una muestra de 60 pacientes adultos con metástasis óseas de diferente origen, que dividen en dos grupos. El primero (A) recibe 4 mg de ZOL cada 2 semanas y el segundo grupo (B) la misma dosis cada 4 semanas. Para valorar la respuesta se consideraron: el descenso de los marcadores de resorción ósea, el alivio del dolor y la mejoría en la movilidad de los pacientes, medido por diferentes escalas y parámetros bioquímicos recogidos cada 12 semanas hasta completar un seguimiento total de 48 semanas. Además se analizó la reducción / incremento del número de metástasis óseas (por TAC) durante el seguimiento.

No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos al final del tratamiento en cuanto a marcadores bioquímicos y otros parámetros de resorción ósea. Sin embargo sí que se observó una leve reducción en el número de metástasis óseas al final del tratamiento en los pacientes que recibieron el ZOL cada 2 semanas frente a los que lo recibían cada 4 semanas. Según los autores, los pacientes del grupo A presentan un 4% de respuesta completa frente al un 0% en el grupo B, aunque las diferencias en este sentido no llegan a ser significativas. Según estos resultados la administración de ZOL cada 2 ó 4 semanas no influiría significativamente en la evolución de las metástasis óseas.

Comentario

Llama la atención la discrepancia entre los objetivos iniciales del estudio (poco definidos y concretos) y el planteamiento

de los resultados finales, en los que no se habla de la seguridad ni tolerabilidad de ambos regímenes terapéuticos. Por lo demás, el diseño es adecuado y bastante transparente, aunque que no es doble ciego y a este respecto quizás sean poco valorables los resultados subjetivos sobre el alivio del dolor y la mejora en la calidad de vida. Para ello, quizás debería haberse administrado en ambos grupos la perfusión cada dos semanas, pero en uno con placebo y en el otro con ZOL en esa segunda semana. Parece ser que la administración de zoledronato cada 2 semanas no ofrece ventajas frente a la mensual actualmente establecida, lo cual, todo sea dicho, es un "alivio" para las economías sanitarias. Sin embargo, no queda clara la posible influencia de esta nueva pauta bisemanal en la reducción del nº de metástasis óseas. Para confirmarlo serían necesarios nuevos estudios diseñados con una muestra mayor y más homogénea en cuanto a la patología tumoral primitiva de los pacientes.

American Journal of Hospice and Palliative Medicine

Revisor: Cristina Nerín Sánchez, 23-06-2006
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

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

Body JJ. Biphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. Support Care Cancer 2006;14:408-18.

Esta revisión recoge los aspectos más destacados de los bifosfonatos en la enfermedad ósea oncológica. Repasa las diversas investigaciones existentes relativas a eficacia de los diferentes fármacos de esta familia en la prevención y reducción de "los acontecimientos relacionados con el esqueleto", eficacia en el tratamiento del dolor y calidad de vida, consideraciones relacionadas con la seguridad de estos fármacos así como recomendaciones de 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 clodronato como pamidronato administrados por vía EV previenen los problemas óseos en cáncer de mama y mieloma. El ácido zolendróico ha sido recomendado tanto para mama, y mieloma como para próstata y en estudios comparativos con pamidronato parece ser algo más eficaz. El análisis de 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 se ha analizado como un objetivo secundario en los estudios. Los resultados son controvertidos, así algunos estudios defienden que, tanto en cáncer de mama como en mieloma, el clodronato mejora el dolor y reduce el consumo de analgésicos en pacientes con lesiones líticas. Otros trabajos destacan que el ácido zolendróico endovenoso es

mucho más eficaz que el pamidronato. Parece que el papel de los bifosfonatos en el dolor producido por otros tumores es más controvertido.

En lo relativo a la seguridad de estos fármacos, el autor nos recuerda que su uso no está exento de complicaciones: hipocalcemia, problemas gastrointestinales (esofagitis, dispepsia) en el caso de la administración oral; cuadros pseudogripales en la administración endovenosa; daño renal así como osteonecrosis de la mandíbula en los casos de manipulaciones dentarias durante el tratamiento.

El autor nos expone, de forma crítica las recomendaciones de uso de estos fármacos procedentes de ASCO señalando que existen pocos datos que señalen el momento adecuado de inicio del tratamiento así como la duración del mismo. Ofrece algunos datos de coste-beneficio de los diferentes fármacos. Señala también la necesidad de un abordaje global del paciente con metástasis óseas y una evaluación exhaustiva del dolor para individualizar el tratamiento.

Como líneas de futuro señala la posibilidad de administrar dosis altas de bifosfonatos en cortos periodos 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 la apoptosis de los osteoclastos in vitro. La última aportación de futuro es la relacionada con los fenómenos de osteoporosis asociados al cáncer o a los tratamientos hormonales.

Comentario

Se trata de un trabajo muy interesante, de fácil lectura y que permite una aproximación crítica al uso de bifosfonatos en cuidados paliativos.

Supportive Care in Cancer

Revisor: María Nabal Vicuña, 29-06-2006
Hospital Universitario Arnau de Vilanova

Formación en habilidades de comunicación y manejo del estrés en médicos jóvenes que tratan con pacientes con cáncer: currículo belga interuniversitario.

Bragard I, Razavi D, Marchal S, Merckaert I, Delvaux N, Libert Y et al. Teaching communication and stress management skills to junior physicians dealing with cancer patients: a Belgian Interuniversity Curriculum. Support Care Cancer 2006;14(5):454-61.

En este trabajo los autores nos presentan su metodología formativa en un curso de 40 horas en el que abordan tanto el manejo del estrés como las técnicas de comunicación. Para ello realizan una docencia centrada en el alumno, en pequeños grupos y donde existe un docente para cada 4-8 alumnos. Esta metodología asegura un clima de seguridad y participación de los asistentes.

En los módulos de manejo del estrés intentan detectar los principales motivos que generan el estrés, los resultados somáticos del estrés, y ofrecen docencia en técnicas de relajación así como intervenciones cognitivas de reestructuración y manejo del tiempo. Las habilidades en comunicación ocupan 27 horas e incluyen sesiones de rol playing en las que los alumnos juegan el papel de paciente y de médico y sesiones en las que el paciente aparece acompañado. El rol playing se asocia a intervenciones del docente que facilitan la adquisición de nuevas habilidades.

Comentario

Se trata de un trabajo interesante que nos puede servir de ayuda a la hora de establecer nuestras propias estrategias formativas en comunicación. Los autores señalan que el contenido detallado del programa forma parte de un manual que se puede adquirir mediante petición directa a los autores: AM.Etienne@ulg.ac.be

Palliative Medicine

Revisor: María Nabal Vicuña, 29-06-2006
Hospital Universitario Arnau de Vilanova

Tratamiento del derrame pleural maligno mediante pleurodesis rápida con doxicilina mediante catéter fino.

Porcel JM, Salud A, Nabal M, Vives M, Esquerda A, Rodriguez-Panadero F. Rapid pleurodesis with doxycycline through a small-bore catheter for the treatment of metastatic malignant effusions. Support Care Cancer 2006;14(5):475-8.

Este original breve recoge nuestra experiencia en el tratamiento del derrame pleural maligno mediante toracocentesis y pleurodesis realizada según el sistema Seldinger, en la propia cama del enfermo sin necesidad de cirugía torácica o quirófano. Se trata de un revisión descriptiva y prospectiva sobre la eficacia y seguridad de esta técnica realizada en 36 ocasiones sobre 34 pacientes. Podemos concluir que los resultados son similares a los descritos con bleomicina en la bibliografía y que las complicaciones observadas han sido escasas y de poca gravedad.

Comentario

Aunque no me considero la más indicada para comentar este trabajo me parece que es sencillo pero que puede ofrecer una posibilidad de tratamiento a aquellos equipos que no cuentan con un servicio de cirugía torácica próximo.

Supportive Care in Cancer

Revisor: María Nabal Vicuña, 29-06-2006
Hospital Universitario Arnau de Vilanova

Mediación del efecto antinociceptivo a través del receptor cannabinoide CB2.

Ibrahim MM, Rude ML, Stagg NJ, Mata HP, Lai J, Vanderah TW et al. CB2 cannabinoid receptor mediation of antinociception. Pain. 2006;122(1-2):36-42.

El tratamiento del dolor agudo supone actualmente un reto importante en nuestra práctica diaria, básicamente por los efectos secundarios que producen a nivel del sistema nervioso central (SNC) los fármacos opioides, que son los más utilizados en el tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

Los autores, a través de un ensayo clínico realizado en ratones concluyen que la activación del receptor cannabinoide CB2 produce un efecto antinociceptivo agudo. De esta manera, concluyen que el uso de fármacos con este tipo de actividad podría ser, en un futuro no muy lejano, un tratamiento efectivo para el dolor agudo moderado-intenso ya que no producen efectos secundarios a nivel del SNC (somnolencia, depresión respiratoria). Además, estudios previos ya sugieren que la activación de los receptores CB2 puede ser eficaz en el tratamiento del dolor crónico neuropático (Ibrahim et al, 2003).

Estudios realizados sobre los receptores cannabinoides CB1 muestran un efecto analgésico sinérgico con los fármacos opioides mayores (Cichewicz and McCarthy, 2003); de manera independiente, fármacos que actúan específicamente sobre los receptores cannabinoides CB1 inhiben la emesis inducida por los opioides.

Comentario

Las nuevas líneas de investigación para el tratamiento del dolor agudo y crónico incluyen los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Según se desprende de distintos estudios, la estimulación de estos receptores no sólo produce un efecto antinociceptivo sino que, por su modo de acción, disminuye los efectos secundarios de los opioides mayores.

Si por un lado podemos actuar sobre el dolor y, por otra, podemos disminuir los efectos secundarios clásicos, evidentemente se abre un nuevo horizonte para un mejor control del dolor.

Queda, únicamente, que los resultados obtenidos de los estudios sobre animales, puedan extrapolarse a la especie humana y añadirse al arsenal terapéutico disponible.

Pain

Revisor: Jaime Canal Sotelo, 07-07-2006

UCP Hospital jaume d'Urgell

El efecto analgésico de vitamina E en el dolor neuropático se produce por una disminución en la sensibilización central.

Kim HK, Kim JH, Gao X, Zhou JL, Lee I, Chung K, Chung JM. Analgesic effect of vitamin E is mediated by reducing central sensitization in neuropathic pain. Pain. 2006;122(1-2):53-62.

El efecto analgésico de la vitamina E en el dolor neuropático se produce por una reducción en la sensibilización a nivel central.

Recientes estudios sugieren un papel importante de los llamados "reactive oxygen species" (ROS) en la génesis de diferentes tipos de dolor, incluyendo el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. En distintos estudios sobre modelos experimentales de dolor neuropático, la administración de un antioxidante redujo el fenómeno de hiperalgesia asociado. Los autores de este estudio se proponen valorar 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 fueron investigados usando tests de comportamiento electrofisiológicos y determinando niveles de la subunidad 1 del receptor NMDA fosforilado (pNR1) en el asta dorsal espinal.

Los resultados obtenidos mostraron que tanto la administración única de dosis elevadas, como repetidas administraciones diarias de bajas dosis de vitamina E redujeron de manera significativa las manifestaciones conductuales relacionadas con el dolor neuropático. La vitamina E produjo también efecto analgésico cuando se administró 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 redujo la respuesta y la amplitud de los campos de respuesta. Además, también se redujeron los niveles de pNR1.

Estos resultados sugieren que la administración de vitamina E produce un efecto analgésico en ratas sometidas a un modelo determinado de 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.

Comentario

Parte del efecto analgésico observado en este estudio se debe al hecho de que la vitamina E es altamente lipofílica, esto es, que tiende a acumularse en el tejido adiposo.

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

Evidentemente, caso de extrapolarse 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.

Pain

Revisor: Jaime Canal Sotelo, 07-07-2006
UCP Hospital jaume d'Urgell

Epidemiología y tratamiento del dolor neuropático: una perspectiva desde la atención primaria en el Reino Unido.

Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. Pain. 2006;122(1-2):156-62.

El objetivo de este estudio es el de determinar, por una parte, la incidencia anual de las distintas entidades nosológicas consideradas: neuralgia postherpética (PHN), neuralgia del trigémino (TN), síndrome del miembro fantasma (PL) y neuropatía diabética dolorosa (DN). Por otra parte, determinar los distintos tratamientos empleados en una primera aproximación para el tratamiento de dichas patologías, por parte de la atención primaria de salud en el Reino Unido.

Este estudio se ha desarrollado de manera retrospectiva durante 10 años, entre enero de 1992 y abril de 2002 y se recogió información de 686 consultorios de atención primaria. La incidencia de PHN en este estudio fue de 40,2 casos por 100.000 hab y año; 26,8 en el caso de TN; 1,5 en PL y 15,3 en DN. La incidencia de TN y DN aumentó con el tiempo mientras que la de PL y TN disminuyó.

Un tratamiento analgésico fue iniciado en el momento del diagnóstico en el 65,6% de los casos de PHN; en el 65,8% de TN; en el 45,5% de PL y en el 49,5% de DN. Los fármacos antidepresivos fueron incluidos en el 30,1% de los tratamientos iniciales, los anticonvulsivantes lo fueron en el 20,4% y los fármacos opioides débiles en el 20,1% de los casos. En el caso de PHN, el fármaco más prescrito fue Coproxamol (24,9%) (paracetamol+dextropropoxifeno), seguido de codeína+paracetamol (15,6%) y codydramol (13,6%) (paracetamol+dihidrocodeína). En el caso de TN, carbamacepina se prescribió en el 58,3% de los casos, seguido de Coproxamol (6,9%) y de codeína+paracetamol (5,7%). Los casos de PL fueron tratados con Coproxamol (22,0%), carbamacepina (18%) y codeína+paracetamol (11,2%). Finalmente, los casos de DN se trataron con amitriptilina (24,2%), carbamacepina (14,0%) y Coproxamol (13,3%).

Finalmente, los autores concluyen que en el conjunto de las cuatro entidades estudiadas, los pacientes que recibieron el primer tratamiento basado en paracetamol, codeína, dihidrocodeína o dextropropoxifeno fueron sometidos a más cambios en el esquema analgésico que los que fueron tratados, en un primer abordaje, mediante

antidepresivos tricíclicos o anticonvulsivantes.

Comentario

Interesante estudio donde se observa como existe una reducción en la incidencia de neuralgia postherpética, quizás como resultado del uso de fármacos antivirales en el tratamiento del herpes zoster.

Destacar, quizás, dos aspectos de este estudio: en primer lugar la tendencia a utilizar fármacos tipo paracetamol y opioides débiles como tratamiento de primera línea en estas entidades eminentemente neuropáticas; en segundo lugar, el hecho de que se estén utilizando combinaciones de dos fármacos (paracetamol+codeína/dihidrocodeína) principalmente, como primera opción terapéutica.

Evidentemente, la pregunta que debemos hacernos es si ante un dolor claramente de tipo neuropático, debemos iniciar un fármaco tipo antidepresivo tricíclico/anticonvulsivante o bien iniciar un esquema analgésico con fármacos de perfil clásico.

En mi opinión y, ante la disponibilidad de nuevos fármacos con un perfil de seguridad y tolerancia óptimos, ante un dolor neuropático tipo, deberíamos iniciar el tratamiento con un anticonvulsivante tipo gabapentina, pregabalina o lamotrigina, según experiencia personal.

Pain

Revisor: Jaume Canal Sotelo, 07-07-2006
UCP Hospital jaume d'Urgell

Influencia de la administración de dosis bajas de naltrexona en el efecto antinociceptivo y tolerancia a morfina en un modelo murino.

Terner JM, Barret AC, Lomas LM, Negus SS, Picker MJ. Influence of low doses of naltrexone on morphine antinociception and morphine tolerance in male and female rats of four strains. Pain. 2006;122(1-2):90-101.

En base a la teoría preconizada por Crain y Shen (2000) en que se propone un modelo de acción bimodal del receptor opioide, donde los opioides modularían la duración del potencial de acción de las células nociceptivas ganglionares del asta posterior de la médula, en forma de inhibición o excitación, los autores realizan este estudio sobre población murina (diferentes especies con distinta sensibilidad a morfina). Se dividió a los animales según su sexo y se les administró morfina a dosis de 10 mg/Kg mientras que al otro grupo se le administró morfina (10mg/Kg) + naltrexona (10 ng/Kg).

Los autores concluyen que dosis bajas de naltrexona incrementaron el efecto antinociceptivo de morfina a la vez que atenuaron el desarrollo de la tolerancia a la misma. Estos resultados son similares a otras líneas de investigación en que el uso de naltrexona aumentó el efecto pico y la duración del efecto antinociceptivo de morfina a la vez que

atenuó el desarrollo de los fenómenos de tolerancia y dependencia.

Sorprendentemente, los autores también concluyen que las dosis de naltrexona necesarias para incrementar el efecto antinociceptivo de morfina fueron diferentes, dependiendo del sexo y la especie de los ratones utilizados.

Comentario

Estos resultados pueden llegar a tener implicaciones clínicas en el uso de dosis bajas de naltrexona con el doble efecto de, por una parte, aumentar el efecto analgésico de morfina y por otra parte, disminuir los efectos como dependencia y tolerancia que limitan su uso.

Por lo que respecta a las diferencias observadas por los autores en relación a la distinta respuesta según el sexo de los ratones, una posible explicación sería la particular curva dosis-efecto de naltrexona, en la que dosis muy bajas de ésta no modifica el efecto antinociceptivo de morfina, dosis moderadas producen aumento del efecto antinociceptivo y dosis altas producen efecto antagonista.

Pain

Revisor: Jaume Canal Sotelo, 07-07-2006
UCP Hospital jaume d'Urgell

Dosis bajas de morfina en pacientes oncológicos con dolor no expuestos a ella previamente.

Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Ficarella C, et al. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. J Pain Symptom Manage. 2006; 31(3): 242-7.

Con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad de dosis muy bajas de morfina en pacientes oncológicos con dolor no expuestos a ella previamente, se llevó a cabo un estudio multicéntrico prospectivo en el que se incluyó de forma consecutiva a 110 pacientes oncológicos avanzados con dolor. Los pacientes debían presentar dolor moderado o severo (mayor de 4/10) que no respondiera a analgésicos del primer escalón y tuvieran un Índice de Karnofsky del 50% o más; se excluyeron aquellos con insuficiencia renal o hepática, historia de adicción a drogas, deterioro cognitivo y supervivencia corta.

Inicialmente se administraron 15mg diarios de morfina de liberación rápida divididos en 4 ó 6 dosis (los > de 70 comenzaban con 10mg/día) y utilizando rescates de 1/6 de la dosis diaria. Se mantuvieron analgésicos no opioides si se toleraban y se emplearon adyuvantes y otros fármacos según la necesidad (gabapentina, metoclopramida, laxantes). Se valoró a los pacientes al menos semanalmente. Se recogieron datos al comenzar el estudio (T0), tras la primera semana (T1) y a las 4 semanas (T4).

La edad media de los pacientes fue de 62 años (rango 34-83), 64 eran mujeres; 22% tenía cáncer de pulmón, 18% de mama, 15% colorrectal, 10% urogenital. 95 pacientes

completaron el estudio; 12 precisaron rotación de opioide por mal control del dolor o efectos secundarios y 3 abandonaron por diversas razones. Se alcanzó dosis estable en una mediana de 2 días, el índice de escalada de dosis de morfina fue de 9,8% (1,7mg) de media. Se encontró diferencia significativa entre la dosis T1 [30mg/día (26-52)] y T4 [45mg/día (22-65)] ($p<0,01$); en la intensidad del dolor de bajó de 6,1/10 en T0 a 3/10 en T4 ($p<0,01$); aumentaron la boca seca ($p<0,05$) y el estreñimiento ($p<0,01$); la somnolencia aumentó inicialmente y luego disminuyó; no hubo cambios significativos en las náuseas y vómitos, la confusión o la calidad de vida. En cuanto a otros fármacos en T1 ningún paciente tomaba gabapentina y en T4 10 pacientes; en T1 3 tomaban metoclopramida y en T4 26; y en T1 4 tomaban laxantes y T4 96. Los pacientes mayores, necesitaron dosis menores de morfina en T4 38mg/día vs. 50mg/día ($p<0,01$).

El tratamiento parece factible, efectivo y bien tolerado y con una escalada de dosis aceptable para el tiempo de estudio. Otros estudios introducían opioides mayores en pacientes no previamente expuestos comenzaban con dosis más altas (60 mg/día) con peor tolerancia, en este estudio en T4 la dosis media era 45 mg/día. Según los resultados del estudio, la clave parece estar en comenzar con dosis bajas de morfina e ir titulando, y como siempre individualizar el tratamiento en cada caso. Otro punto destacable es que este tratamiento resulta además más barato.

Comentario

Se trata de un estudio interesante y práctico sobre la introducción de opioides mayores para el control del dolor sin pasar por opioides menores. Llama la atención la baja aparición de náuseas y vómitos al comienzo (T1) y su aumento en la cuarta semana de tratamiento (T4) ya que éste es un síntoma frecuente al empezar con opioides, es de suponer que los autores no administraron antieméticos de forma profiláctica para valorar la tolerabilidad del tratamiento. Esto quizá sea debido al incremento de dosis de opioide y a la presencia de estreñimiento que está presente desde el principio. Los autores destacan que al final de la cuarta semana, a pesar de haberse necesitado incrementar la dosis para mantener analgesia, la dosis media de morfina es menor que la que se empleó en otros estudios similares, lo cual podría explicar la mejor tolerabilidad obtenida en este trabajo. La clave, como siempre parece estar en titular e individualizar la dosis.

Journal of Pain and Symptom Management

Revisor: Ana de Santiago Ruiz, 03-07-2006
Centro de Cuidados Laguna. Madrid