

Metástasis Óseas

Estrategia analgésica en pacientes con dolor irruptivo oncológico

Comité Editorial:

Dr. Jorge Contreras Martínez¹, Dr. Ovidio Fernández Calvo², Dra. María del Carmen Francisco López³.

Grupo de Trabajo de Cuidados Paliativos:

Dr. Vicente Bellver Solaz⁴, Dr. Cristian José Carrasquer Díaz⁵, Dra. Marta Merlo Loranca⁶, Dr. Marcelino Mosquera Pena⁷, Dr. Roberto Fernando Riera Hortelano⁸.

Grupo de Trabajo de Oncología Radioterápica:

Dr. Manuel Luis Blanco Villar⁹, Dr. Jon Cacicedo Fernández de Bobadilla¹⁰, Dra. Alba Colmenar Romero¹¹, Dr. Francisco Jesús Mestre Mestre¹², Dr. Jorge Rafael Pastor Peidro¹³, Dr. Javier Valencia Julve¹⁴.

Grupo de Trabajo de Oncología Médica:

Dra. Carmen Beato Zambrano¹⁵, Dra. Asunción Juárez Marroquí¹⁶, Dra. Ana Puertes Boix¹⁷, Dra. Carmen María Salguero Núñez¹⁸, Dra. Gloria María Serrano Montero¹⁹, Dra. Joanna Vidal Barrull²⁰.

¹ Especialista en Oncología Radioterápica, Hospital Regional Universitario de Málaga

² Especialista en Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

³ Especialista en Cuidados Paliativos, Hospital Jerez de la Frontera, Cádiz

⁴ Unidad de Hospitalización a Domicilio, Arnau-Liria, Valencia

⁵ Programa de Atención Domiciliaria, Barcelona

⁶ Hospital Universitario de Getafe, Madrid

⁷ Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, A Coruña

⁸ Hospital San Juan de Dios, León

⁹ Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería

¹⁰ Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizcaia

¹¹ Hospital Universitario La Paz, Madrid

¹² Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

¹³ Hospital General Universitario de Valencia

¹⁴ Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza

¹⁵ Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

¹⁶ Hospital General de Elda, Alicante

¹⁷ Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

¹⁸ Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres

¹⁹ Hospital Infanta Leonor, Madrid

²⁰ Hospital del Mar, Barcelona

Resumen

Las metástasis óseas suponen un importante problema en la evolución del paciente oncológico, tanto por su frecuencia como por sus complicaciones; principalmente el dolor y los eventos relacionados con el esqueleto (EREs) que limitan la movilidad del paciente y afectan a su calidad de vida.

En estos pacientes hay una alta incidencia de dolor irruptivo que compromete seriamente el cumplimiento de los tratamientos antineoplásicos.

Los tratamientos analgésicos basados en fentanilo de acción rápida se consideran los más eficaces para el tratamiento del dolor irruptivo en estos pacientes con metástasis óseas.

Palabras clave: Metástasis óseas, Quimioterapia, Radioterapia, Oncología, Dolor Irruptivo, Opioides, Fentanilo

Summary

Bone metastasis represent an important problem in the evolution of cancer patients, both in terms of their frequency and their complications (pain, fractures, spinal cord compression or hypercalcemia) that limit the patient's mobility and affect their quality of life.

In these patients there is a high incidence of breakthrough pain that seriously compromises compliance with antineoplastic treatments.

Rapid-acting fentanyl-based analgesic treatments are considered the most effective treatments for breakthrough pain in these patients with bone metastases.

Key words: Bone metastasis, Chemotherapy, Radiotherapy, Oncology, Breakthrough Pain, Opioids, Fentanyl

Introducción

Dos tercios de los pacientes con cáncer avanzado desarrollarán metástasis óseas, especialmente los pacientes con cáncer de pulmón, de mama, de próstata y mieloma.

Las complicaciones derivadas de las metástasis óseas y, especialmente el dolor basal y el dolor irruptivo, representan una especial complejidad para el clínico que debe abordarlo con un diagnóstico y tratamiento individualizados.

El tratamiento del dolor irruptivo en estos pacientes ha experimentado un avance importante gracias al desarrollo y comercialización de los fentanilos de acción rápida.

Abordamos esta Revisión on-line bajo el concepto de revisión clínica-narrativa basada en publicaciones primarias y complementada con casos clínicos, evidencia y experiencia.

El objetivo es el de ofrecer un enfoque multidisciplinar, con las aportaciones de los Grupos de Trabajo formados por especialistas en Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Cuidados Paliativos.

1. Definiciones y concepto

Metástasis óseas

Entendemos por metástasis ósea la aparición de uno o varios focos patológicos secundarios a un proceso oncológico.

Las metástasis óseas suponen un importante factor de impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes oncológicos por la aparición de complicaciones como dolor o los denominados SER (de sus siglas en inglés, eventos relacionados con el esqueleto), entre los que se encuentran las fracturas patológicas, las compresiones medulares, la necesidad de radiación, cirugía ósea o la hipercalcemia (especialmente cuando las metástasis son predominantemente líticas). Una vez desarrollado uno de estos eventos, el pronóstico del paciente empeora y aumenta la probabilidad de que sufra un nuevo evento.

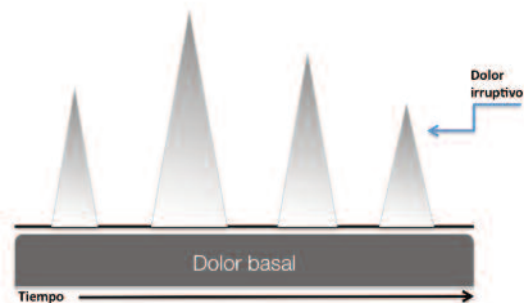
Su clasificación se realiza en base a las características radiológicas de las mismas, pudiendo distinguir entre metástasis óseas blásticas (predominando la formación de hueso, típicas del cáncer de próstata), líticas (con destrucción de hueso, muy frecuentes en el cáncer renal, los mielomas o los melanomas) o mixtas (cuando comparten ambas características, y con frecuencia se encuentran en los pacientes con cáncer de mama y pulmón).

Las metástasis óseas suponen un importante pro-

blema en la evolución del paciente oncológico, tanto por su frecuencia (significativamente mayor en algunos tumores como cáncer de mama, próstata, pulmón, riñón y mieloma múltiple), como por sus complicaciones, principalmente el dolor y los eventos relacionados con el esqueleto (EREs), que limitan la movilidad del paciente y afectan seriamente a su calidad de vida.

Dolor irruptivo oncológico

El dolor irruptivo como concepto se describió hace más de dos décadas y en la actualidad está considerado una entidad clínica que precisa de diagnóstico y tratamiento dirigido. Su definición más extendida es la de “exacerbación transitoria del dolor que ocurre de manera espontánea o en relación a un desencadenante, predecible o no, a pesar de un dolor basal relativamente estable y controlado”.



En la población con cáncer se estima una prevalencia con rango 40-80%, según diferentes series. Esta heterogeneidad se debe, en parte, a la aplicación de diferentes definiciones y criterios diagnósticos.(4,38,49)

Actualmente, la Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland (APM) la define como “*exacerbación transitoria del dolor que ocurre de manera espontánea o en relación a un desencadenante, predecible o no, a pesar de un dolor basal relativamente estable y controlado*”. Esta definición es compartida por la Asociación Europea de Cuidados Paliativos. (14)

2. Etiología y desarrollo en el paciente oncológico

El origen y desarrollo de las metástasis óseas se produce por una liberación desde el tumor primario de células tumorales a través de los vasos sanguíneos y linfáticos que atraviesan la matriz extracelular, penetrando en la membrana basal de los vasos, siendo transportadas a otros órganos, en este caso, el hueso.(8)

Aunque si bien es cierto que la mayoría de las células tumorales diseminadas mueren, el microambiente de la médula ósea puede actuar como un reservorio de células malignas.

Una vez dentro del microambiente óseo, las células tumorales confieren capacidad de producir una amplia gama de citoquinas y factores de crecimiento tales como: péptido relacionado con la hormona paratiroidea, prostaglandinas e interleukinas que pueden aumentar la producción de receptores activadores del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) en las células osteoblásticas.

Este proceso conducirá a la activación de osteoclastos, alterando el equilibrio de la formación y resorción ósea.

A medida que se descompone la matriz ósea, se genera un ambiente con factores derivados del hueso que puede aumentar el crecimiento y proliferación de las células tumorales. Estas múltiples interacciones entre las células tumorales y el microambiente óseo pueden facilitar el desarrollo de las metástasis.

Por tanto, el microambiente de médula ósea está íntimamente involucrado en los procesos metastásicos necesarios para la diseminación del cáncer, habiendo datos emergentes que muestran que al menos en algunas situaciones clínicas, el uso de tratamientos orientados al hueso puede reducir las metástasis, con un impacto potencial sobre la supervivencia del paciente.

La investigación de las condiciones necesarias para la metastatización del cáncer han descubierto que uno de los acontecimientos críticos requeridos para el crecimiento de los tumores y la producción de sus metástasis es el desarrollo de una nueva red de los vasos sanguíneos, la angiogénesis. Ésta puede estar favorecida por las propias células tumorales, capaces de producir moléculas que envían señales al tejido normal circundante que activan ciertos genes en el tejido huésped que responde con la síntesis de proteínas que estimulan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

Investigadores del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) descubrieron que un gen localizado en el cromosoma 7 cumple un papel central en la generación y propagación de metástasis a órganos distantes. La proteína producida por este gen controla la reproducción de tejidos embrionarios que habitualmente quedan desactivados en etapas iniciales del desarrollo del feto.

Esta proteína, denominada "Twist", tiene como función normal la de activar y desactivar a otros genes. Twist está muy activa en el desarrollo embrionario temprano, cuando dirige a los tejidos en formación, ayuda a organizarlos y les indica hacia dónde tienen que migrar. A medida que un embrión se desarrolla, las funciones de Twist ya no son necesarias y quedan latentes durante el resto de la vida del organismo.

En un estudio publicado en la revista Cell por el equipo de investigación Weinberg, se identificaron ciertos genes que sólo estaban activos en las células metastásicas. Entre los diferentes genes identificados, destacó la proteína Twist. (28)

En relación con el dolor causado por las metástasis óseas, tanto si hablamos del dolor basal como del dolor irruptivo, estará en función de la localización de la metástasis y las estructuras óseas y nerviosas a las que afecte. De este modo, tendremos dos mecanismos:

El dolor nociceptivo tiene origen en un daño tisular directo, generalmente, en el hueso o en el músculo. Las vías nerviosas permanecen intactas en este caso. Se trata de un dolor bien localizado y su causa es generalmente objetivable.

El dolor neuropático es atribuible al daño en el sistema nervioso central o periférico. Aunque su mecanismo es complejo, puede decirse de un modo simplificado que el dolor es la respuesta anormal a la estimulación del nervio dañado o bien una descarga espontánea del mismo. El paciente lo describe como quemante o eléctrico y puede ir acompañado de cambios en las sensaciones cutáneas.

Los síndromes nociceptivos causados por las metástasis óseas serían fundamentalmente:

- Dolor óseo multifocal.
- Síndromes vertebrales.
- Dolor relacionado con la pelvis y la cadera.
- Síndromes dolorosos de la base del cráneo.

Los síndromes de mecanismo neuropático, que pueden aparecer de manera secundaria a las metástasis serían:

- Neuralgias craneales.
- Radiculopatías.
- Plexopatías.
- Mononeuropatías periféricas.

A continuación describimos los diferentes tipos de dolor originados por metástasis óseas dependiendo de su localización.

1. Dolor óseo multifocal

El dolor asociado directamente se debe, bien a la propia invasión, bien es secundario a una fractura patológica o bien al daño de estructuras adyacentes. Aunque los mecanismos por los cuales una metástasis se convierte en dolorosa no son bien conocidos, se cree que podrían estar relacionados con una combinación de la activación de los nociceptores por el propio tumor, la distorsión mecánica en relación a la

microfractura y la liberación de factores de crecimiento y mediadores clínicos.

2. Síndromes vertebrales

El sitio más frecuente de asiento de las metástasis óseas es la vértebra. Se describen diferentes síndromes según la lesión implique diferentes niveles espinales. Por otro lado, el dolor dorsal que aparece a cualquier nivel vertebral sugiere extensión epidural y se asocia a graves complicaciones como la compresión medular.

3. Metástasis en cadera y pelvis

Pueden afectar a cualquiera de los huesos que forman esta estructura y además de como dolor local, se puede presentar como dolor inguinal con la marcha o dolor en la rodilla. Cuando el daño afecta al anillo pélvico pueden asociarse con síndromes como el síndrome maligno piri-forme (dolor de distribución ciática que aumenta con la rotación interna de la cadera) o el síndrome de plexopatía dolorosa.

Por su parte, el síndrome sacro se asocia a la destrucción de este hueso debido a la infiltración neoplásica. Se caracteriza por dolor local intenso irradiado a las nalgas, los muslos y el peritoneo. Si además están afectados los rotadores laterales de la cadera, los movimientos de esta articulación resultarán dolorosos.

4. Metástasis en la base del cráneo

La afectación de la base del cráneo puede aparecer por contigüidad con un carcinoma nasofaríngeo, pero también puede tener como origen el cáncer primario de mama, pulmón o próstata.

5. Radiculopatías

Son causadas por cualquier proceso que comprima, distorsione o cause inflamación de las raíces nerviosas. Si hay varias de ellas afectadas, se denomina poliradiculopatía. Se originan como consecuencia de metástasis leptomeníngeas, tumores intradurales como el meningioma, neurofibroma o ependimoma o tumores del espacio epidural. Este último es el más común y está relacionado con lesiones del cuerpo vertebral o con una lesión paraespinal que afecte al foramen intervertebral.

El dolor derivado puede ser continuo o intermitente, con características somáticas y/o neuropáticas; se puede asociar o no a signos y síntomas neurológicos.

3. Claves del tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con metástasis óseas

El dolor oncológico, presente en un 81,4% de los pacientes con metástasis óseas, se puede clasificar en síndromes agudos (iatrogénicos o relacionados con la enfermedad) o síndromes crónicos (por efecto directo de la enfermedad oncológica y algunos de ellos debidos a tratamientos antineoplásicos); es importante realizar una integración de los hallazgos de la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias para identificar correctamente los mecanismos fisiopatológicos que provocan el dolor e identificar su etiología.

El dolor puede ser de origen nociceptivo, neuropático o psicógeno; el dolor que no se identifica de forma clara con alguno de estos apartados se clasifica como idiopático, presentando habitualmente el dolor oncológico un componente mixto. Su etiología es compleja y multifactorial, interviniendo las vías inflamatoria y neuropática (activación sensorial, aumento de la actividad osteoclástica, activación de receptores mecanosomáticos), produciendo distensión nerviosa y/o daño nervioso.

Se puede conseguir alivio del dolor en un 80-90% de los pacientes que usan analgesia basada en opioides según la escalera analgésica de la OMS; en los pacientes en los que no se controla el dolor con analgesia se pueden considerar otros procedimientos como parte de un planteamiento multimodal del manejo del dolor oncológico.

Las metástasis óseas ocasionan complicaciones esqueléticas: debilidad, dolor, compromiso de la funcionalidad, disminución de la calidad de vida, disminución de la supervivencia y aumento del consumo de recursos, por lo que ha de optimizarse su manejo mediante la individualización y consenso multidisciplinar, para lo que contamos con varias estrategias a nuestro alcance: analgésicos (opioides y no opioides), radioterapia externa (RTE), siendo estas dos ramas los pilares fundamentales, cirugía, radioisótopos, bifosfonatos, denosumab y enzalutamida y acetato de abiraterona en casos seleccionados.

Según las últimas guías publicadas, se deben tratar las metástasis óseas tan pronto como se diagnostiquen e incorporar tratamiento analgésico ante la aparición del dolor óseo. Por otra parte, las últimas revisiones indican que la evidencia del papel analgésico per se de los bifosfonatos y denosumab es muy débil.

El objetivo inmediato con estos pacientes es aliviar el dolor, y a largo plazo, la prevención de la progre-

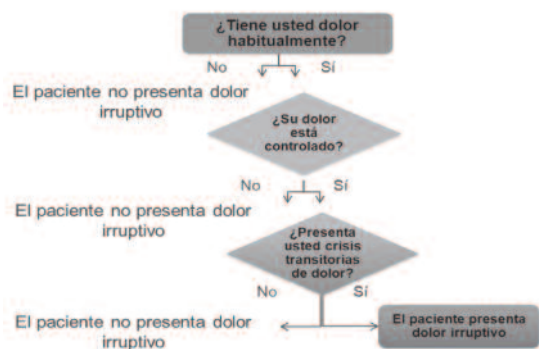
sión del dolor y de la aparición de las complicaciones esqueléticas; consiguiéndolo aumentaremos la calidad de vida de nuestros pacientes.

El subtratamiento es frecuente: hasta 1/3 de los pacientes no recibe medicación analgésica apropiada.

El dolor óseo inducido por metástasis es considerado uno de los tipos de dolor más difíciles de tratar por su frecuente asociación con el peso y con el movimiento, por lo que no resulta sorprendente que tenga un gran impacto en la funcionalidad y en el estado de ánimo de los pacientes, precisando en muchos casos, para su adecuado control, de ingreso hospitalario.

Es con frecuencia una mezcla de dolor de fondo constante (de características inflamatorias y neuropáticas) que se exagera por el peso o con determinados movimientos, ocasionando lo que se conocen como episodios de dolor incidental, los cuales tienen un impacto importante en la funcionalidad y actividad diarias del paciente.

Para el correcto diagnóstico del dolor irruptivo disponemos de herramientas como el algoritmo de Davies que nos permitirá conocer si un paciente sufre o no dolor irruptivo.



Algoritmo de Davies modificado (14)

Además, su esquema de tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta el propio proceso causante del dolor (tratamientos antitumorales, especialmente la radioterapia que es un tratamiento altamente eficaz de las metástasis óseas y de los efectos que ocasionan), evitar o tratar los factores desencadenantes (si es la tos, utilizar antitusígenos, si es estreñimiento, usar laxante) y realizar un abordaje farmacológico correcto.

En el manejo farmacológico, disponemos de analgésicos no opioides que actúan como adyuvantes a los opioides como los AINE, corticoides, antidepresivos, antiepilépticos, y los analgésicos opioides.

En cuanto al tratamiento del dolor oncológico con fármacos opioides hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se debe realizar un control adecuado del dolor de base con opioides de liberación prolongada pautado a horas fijas.
- Hay que pautar medicación de rescate para tratar el dolor irruptivo. El tratamiento del dolor irruptivo es específico y no sustituye al tratamiento del dolor basal sino que lo complementa.

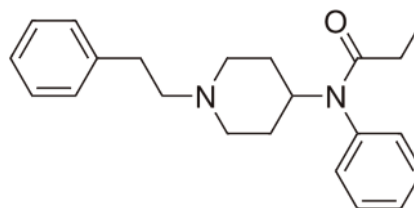
Para el correcto tratamiento del dolor irruptivo oncológico se utilizan fármacos opioides que se adapten a las características descritas de este tipo de dolor y que deben cumplir las siguientes condiciones:

- Deben ser potentes dado que el dolor irruptivo es moderado-intenso.
- Tener un inicio de acción rápido (≤ 10 min).
- Una duración limitada (≤ 2 horas).
- Mínimos efectos secundarios.
- Administración sencilla (si es posible, autoadministrable).

La morfina y la oxycodona de liberación rápida eran los fármacos que se habían utilizado tradicionalmente pero su perfil farmacocinético no cumple todas las condiciones requeridas como fármaco para el tratamiento de dolor irruptivo oncológico, dado que su inicio de acción es lento (15-45 min, alcanzando concentración máxima a los 60-90 min) y su efecto analgésico es prolongado. Únicamente, la morfina intravenosa cumpliría con los criterios, pero con la dificultad para el tratamiento extrahospitalario por la imposibilidad de autoadministración.(5)

De acuerdo con ESMO Clinical Practice Guidelines (5), la morfina oral de liberación inmediata es adecuada para tratar episodios predecibles de dolor irruptivo, ya que tiene que ser administrada al menos 20 minutos antes del inicio de la crisis (grado de evidencia II,A). La morfina intravenosa y el fentanilo de acción rápida tienen un inicio de acción analgésica más rápido para abordar las crisis de dolor irruptivo (grado de evidencia I,A).

El fármaco que cumple las especificaciones requeridas para el dolor irruptivo oncológico es el fentanilo, con independencia del opioide utilizado para el control del dolor basal. Y la vía recomendada de administración es la transmucosa (oral, sublingual o intranasal).



Las diferentes formulaciones de fentanilo transmucoso tienen una acción potente (el fentanilo es 100 veces más potente que la morfina), tiempo de inicio del efecto corto (5-15 min), duración de efecto limitada (1-2 horas) y las presentaciones actuales comercializadas son de fácil autoadministración.

4. Recomendaciones clínicas en el tratamiento con fentanilo de acción rápida

En base a los estudios publicados, los ROO (formulaciones de opioides de inicio de acción rápida y duración de acción corta) pueden ser considerados como los fármacos de elección para la mayoría de los episodios de dolor irruptivo, debido a la rapidez, duración del efecto analgésico, adaptándose perfectamente a los episodios de dolor irruptivo.

La dosis óptima debe calcularse según un proceso de titulación, para alcanzar una analgesia adecuada y minimizar el riesgo de efectos secundarios puede variar ligeramente de unas formulaciones a otras.

Antes de la titulación se debe comprobar que el dolor basal está controlado con la terapia con opioides, y que en general el paciente no padece más de 4 episodios de dolor irruptivo al día.

1. En el caso de fentanilo sublingual, se debe iniciar el tratamiento con 100 µg. Si el episodio se controla, la dosis utilizada en el siguiente episodio se mantendrá en 100 µg.
2. Si el episodio no se controla, a los 15-30 minutos se debe administrar otra dosis de 100 µg. Si así se controla, en el próximo episodio se utilizarán 200 µg.
3. Si el próximo episodio no se controla con 200 µg, se debe añadir un comprimido de 100 µg y el próximo episodio se tratará con 300 µg.
4. Se debe proceder de la misma manera para los demás episodios. Siempre evaluando el grado de tolerabilidad, efectividad y efectos indeseables.

Una vez determinada la dosis eficaz, debe mantenerse dicha dosis, y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de fentanilo al día.

Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante un periodo de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis de opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. En el caso de aumentarse este, puede ser preciso revisar la dosis de fentanilo para el dolor irruptivo.

Agradecimientos

Al Comité Editorial por su labor en la revisión, comentarios y selección del original de este artículo.

A los miembros de los Grupos de Trabajo formados por especialistas en Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Cuidados Paliativos por el interés y el esfuerzo depositados en el análisis de la bibliografía disponible y la aportación de sus propias experiencias personales.

Bibliografía

1. Arjun Muraligharan. Maree T. Simita. Pathobiology and management of prostate cancer-induced bone pain: recent insights and future treatments. *Inflammopharmacol* (2013) 21:339-36.
2. Ballester Navarro I y García Adrián S. Tratamiento del dolor irruptivo. *Med Paliat*. 2015;22(supl 1):15-19.
3. Bone matters in lung cancer. T. Brodowicz, K. O'Byrne & C. Manegold. *Ann Oncol* 2012;23:2215.
4. Caraceni A., et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 18, 177-183 (2004).
5. C. I. Ripamonti Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012.
6. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112-24.
7. Clohisy DR, Mantyh PW. Bone cancer pain. *Cancer*. 2003;97:866-73.
8. Coleman R. et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2014; 25 (Suppl 3): iii124–iii137.
9. Coleman RE, Rubens RD- The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55:61.
10. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12(Suppl 20): 6243s–6249s.
11. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Rev Cancer Treat* 2001; 27:165.
12. Da Silva AN, Schiff D. Dural and skull base metastases. *Cancer Treat Res* 2007; 136:117.
13. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(5):619-28.

14. Davies A. Introduction. In: Davies A, editor. Cancer-related breakthrough pain. Oxford University Press 2006; P. 1-11.
15. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331-8.
16. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The Management of cancer-related breakthrough pain: recomendations of a task Group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13:331-8.
17. Davies AN., Dickman A., Reid C., Stevens AM., Zeppetella G.. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331-338.
18. Davis A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J. Pain Symptom Manage*. 2013;46(5):619-28.
19. Davis A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejgaard T, Nauck F, et al. Multi-center European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patients perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain*. 2011;15(7):756-63.
20. Deandrea S, Corli O, Consonni D, et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:57-76.
21. Escobar Y, Biete A, Camba M et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2013; 20.
22. Escobar Y, Biete A, Camba M y cols. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21(2): 97-105.
23. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol*. 2014; 32(16):1647-54.
24. Feldenzer JA, McGauley JL, McGillicuddy JE. Sacral and presacral tumors: problems in diagnosis and management. *Neurosurgery* 1989; 25:884.
25. Félix J, Andreozzi V, Soares M et al. Hospital resource utilization and treatment cost of skeletal-related events in patients with metastatic breast or prostate cancer: estimation for the Portuguese National Health System. *Value Health* 2011; 14: 499–505.
26. Geurts J WM, Van Wijk RM, Wynne HJ, Ham-mink E, Buskens E, Lousberg R et al. Radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia for chronic lumbosacral radicular pain: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2003 Jan; 361(9351): 21-26.
27. Greenberg HS, Deck MD, Vikram B, et al. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. *Neurology* 1981; 31:530.
28. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage*. 2013 ;46(4):573-580.
29. Jing Yang, Sendurai A. Mani, Joanna Liu Donaher, Sridhar Ramaswamy, Raphael A. Itzykson, Christophe Come, Pierre Savagner, Inna Gitelmann, Andrea Rochardson, Robert Weinberg. Twist, a Master Regulator of Morphogenesis, Play an Essential Role in Tumor Metastasis. *Cell*, VI. 117 n° 8 pp 927-939.
30. Josep Porta-Sales, Cristina Garzón-Rodríguez, Silvia Llorens-Torromé, Cinzia Brunelli, Alessandra Pigni and Augusto Caraceni. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care Guidelines Project.
31. Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the 'soil': the premetastatic niche. *Cancer Res* 2006; 66: 11089–11093.
32. Liepe K, Shinto A. From palliative therapy to prolongation of survival: (223)RaCl₂ in the treatment of bone metastases. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Jul;8(4):294-304.
33. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, et al. From "breakthrough" to "episodic" cancer pain? A European Association for Palliative Care research Network Expert Delphi survey toward a common terminology and classification of transient cancer pain exacerbations. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1013-9.
34. López Castro R. Prevalencia del dolor en enfermos oncológicos. *Med Paliat*. 2015;22(supl 1):2-9.
35. Lopez Olivo MA, Shah NA, Pratt G, Risser JM, Symanski E, Suarez-Almanzor ME. Biphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2985-2998.
36. Lozano-Ondoua AN, Symons_Liguori, Vanderah TW. Mechanism of cancer-induced bone pain. *Neurosci Lett* 2013; 557: 52-59.
37. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative ra-

- diation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(1):4-12.
38. Margarit C., et al. Breakthrough cancer pain – still a challenge. *J Pain Res* 5, 559-566 (2012).
 39. Mercadante S, Alelli F, Adile C, et al. Fentanyl pectin nasal spray versus oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a comparative study. *J Pain Symptom Manage*. 2016 May 18.
 40. Mercadante S, Valle A, Porzio G, et al. Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2013;29:667–71.
 41. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. The use of opioids for breakthrough pain in acute palliative care unit by using doses proportional to opioid basal regimen. *Clin J Pain*. 2010;26:306e309.
 42. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69:1.
 43. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Coleman RE. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165.
 44. Middlemiss T, Laird BJ, Fallon MT. Mechanisms of cancer-induced bone pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23(6):387-92.
 45. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-593.
 46. Muralidharan A, Smith M T. Pathobiology and management of prostate cancer-induced bone pain: recent insights and future treatment. *Inflammopharmacol* 2013; 21: 339-363.
 47. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidelines. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief. Available at: www.nice.org.uk/cg140.
 48. Overview of cancer pain síndromes. Authors: Russell K Portenoy, MD, Lara K Dhingra, PhD. Section Editor:Janet Abraham, MD. Deputy Editor: Diane MF Savarese, MD.
 49. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emioer Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213–223.
 50. Pons F, et al. Tratamiento paliativo del dolor óseo metastásico. 78. 430. *Rev. Esp. Med. Nuclear*, 2003;22(6):429-38.
 51. Portenoy R.K. & Hagen N.A. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 41, 273- 281 (1990).
 52. Prieto I, Pardo J, Luna J, et al. Radioterapia precisa y eficaz tras la administración del espray de fentanilo intranasal con pectina para aliviar el dolor irruptivo incidental de los procedimientos. *Scandinavian Journal of Pain* 11(2016);52-58.
 53. R Coleman. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii124–iii137, 2014.
 54. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M and Roila . Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Supp 7): 139-154.
 55. Roger von Moos Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain *European Journal of Cancer* 71 (2017) 80-94.
 56. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1655-1664.
 57. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:738–746.
 58. Schweizerhof M, Stösser S, Kurejova M, et al. Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat Med* 2009; 15:802.
 59. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). C. Grávalos, et al. *Clin Trans Oncol* (2016) 18:1243-1253.
 60. Silva SC, Wilson C, Woll PJ. Bone targeted agents in the treatment of lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2015 Jul;7(4):219-28.
 61. Smith HS. Painful boney metastases. *Ann Palliat Med* 2012; 1 (1): 14-31.
 62. Sorin Buga, The Management of Pain in Metastatic Bone Disease *Cancer Control* 2012; 19: 154-166.
 63. Stephen K. Chia, et al. *Cancer*;110 (5): 973-9. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer.
 64. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its doping. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 80 (2011) 460–465.
 65. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metástasis. *Bone*. 1991; Suppl 1:59-10.
 66. Van den Beuken-van Everdingen MG, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a sustematic review of the past

40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.

67. Velázquez Rivera I, Muñoz Garrido JC, García Velasco P, España Ximenez de Enciso I, Velázquez Clavarana L. Efficacy of Sublingual Fentanyl vs. Oral Morphine for Cancer-Related Breakthrough Pain. *Adv Ther.* 2014;31:107–117.
68. Von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown J, Fallowfield L et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Support Care Cancer* 2016 Mar;24(3):1327-37.
69. Von Moos R. et al. Improving quality of life in patient with advanced cancer: targeting metastatic bone pain. *European Journal of Cancer* 2017; 71: 80-94.
70. Wardlaw D Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2009; 373:1016-1024.
71. Westhoff PG, de Graeff A, Reyners AK, et al. Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2014 ;111(2):264-9.
72. Wu JS, Monk G, Clark T, et al. Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: a quality assurance study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(7):539-44.
73. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 21;(10):CD004311.
74. Zeppetella G, Davis A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A Network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesic for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(4):722-85.
75. Zeppetella G, Ribeiro MD. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003; 4(4): 493-502.

ANEXO: Conclusiones basadas en la experiencia (casos clínicos).

Nota del Comité Editorial: Los casos clínicos incluidos son ficticios, están basados en la experiencia clínica de los diferentes autores y se aportan a esta revisión con fines ilustrativos.

Dra. Carmen Beato Zambrano. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Caso clínico: mujer de 27 años, **diagnosticada de carcinoma de mama.**

- Se realizó mastectomía. A.P.: carcinoma de mama. pT1 N0 M0.
- Tratamiento adyuvancia: 4 AC – Taxol sem. X 8 y posterior seguimiento.
- Hace dos semanas refiere una tumoración en esternón de 2 cm, motivo por el que se adelanta la revisión en oncología y se inicia estudio.
- Mal estado general, Afectada por el dolor, nerviosa, sudorosa, pálida. Polipneica, taquicárdica.
- Refiere dolor a punta de dedo, en zona L5 y S1. Aumento de dolor en decúbito y bipedestación, mejorando con sedestación.
- Dolor lacerante, urente y continuo, referido en zona lumbo-sacra, con irradiación a MII y talón. EVA 7.
- Dolor irruptivo por la deambulación y el decúbito supino, de comienzo brusco y de duración de unos minutos, EVA 9.
- **Sospecha de progresión de la enfermedad con metástasis óseas y clínica de compresión medular.**
- Tratamiento del dolor: titulación de 1 mg de morfina cada 4 min; al alcanzar 6 mg se reduce el dolor a EVA 2; paciente tranquila.
- 6 mg de morfina cada 4 h IV.
- Rescate de 5 mg de morfina cada 4 h IV si hay dolor.
- Se asoció gabapentina 300 mg el primer día y aumento de dosis posterior. Dexametasona 8 mg cada 8 h y alprazolam 1 mg por la noche.
- RMN confirma compresión medular a nivel de L5, con fractura y aplastamiento de la misma y compresión radicular izquierda.
- Se propone rotación de opioides con oxiconona y fentanilo transdérmico (50 µg/72 horas).
- Tratamiento del dolor irruptivo: fentanilo de liberación rápida, con indicación de antieméticos y laxantes.
- **Necesitó una media de dos rescates diarios de 400 µg de fentanilo de liberación rápida. La buena evolución permitió disminuir la dosis de fentanilo transdérmico a 25 µg.**

- Se indicó tratamiento con ibuprofeno 600 mg cada 8 h y ácido zoledrónico 4 mg cada 28 días.
- La compresión medular fue tratada por neurocirugía con carácter de urgencia.

Dr. Marcelino Mosquera Pena. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, A Coruña.

Caso clínico: Mujer de 54 años de edad con **carcinoma folicular mínimamente invasivo.**

- Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hiperreactividad bronquial de causa no alérgica.
- En 2006 se realiza tiroidectomía en dos tiempos por tumor de 4 cm de lóbulo tiroideo izquierdo.
- Progresión ósea después del uso de radiofármacos.
- Recibió tratamiento con Sorafebib + Zometa con estabilización de la enfermedad en el TC, al menos desde 2014 pero aumento progresivo de los niveles de tiroglobulina, que en septiembre de 2015 llegaron a ser de más de 22.000.
- Se realizó PET:TAC interpretado como compatible con progresión de la enfermedad en los lugares ya conocidos. Discutido con el servicio de radioterapia oncológica del COG y recibió RT externa a iliaco izq y 6° arco costal de ese mismo lado (finalizando la radioterapia en Nov 2015). En el TAC post tratamiento sin datos de PD y con tiroglobulina en descenso (12.000).
- En febrero de 2016 fue atendida por trauma y para ese momento aporta una RM en la que se informa de incipiente discartrosis difusa y severa en L5-S1. Fractura aguda inestable de L1. Leve osteoartrosis en L4-5 y L5-S1. Hernia L5-S1 a valorar posible afectación de raíz S1 derecha. Protusión L4-5 sin compromiso significativo de espacio.
- No traumatismo que justifique la fractura. Le pautan corsé.
- Posteriormente nuevo incremento de la tiroglobulina (13.000). Comentado en sesión se solicita PET-TAC: las imágenes obtenidas muestran un **foco óseo con metabolismo de FDG en hemicuerpo vertebral izquierdo de L1 (aproximadamente de 1.7 cm), sugestivo de metástasis como primera posibilidad.**
- Recibió 39 Gy en 13 fracciones (finalizando abril 2016)
- Vertebroplastia L1 (mayo 2016)
- TAC (mayo 2016) con datos de PD: Metástasis óseas líticas en el 6° arco costal izquierdo, con masa de partes blandas de 3,6 cm, y en el hueso iliaco izquierdo, sin cambios con respecto al estudio previo (Enero 2016). Se

visualiza también una metástasis de nueva aparición en el 7° arco costal derecho. Aplastamiento del cuerpo de L1. Consolidación de la llingula compatible con neumonitis post-radioterapia.

- Se comenta en sesión y se inicia Levatinib y Zometa con mala tolerancia digestiva.
- Ingresó en Sept de 2016 por deterioro del estado general, dolor no controlado y clínica digestiva (náuseas, vómitos y estreñimiento). Se decide no continuar con tratamiento activo y se solicita traslado a la UCP para control sintomático.
- A la exploración física COC. Aceptable estado general. Normo hidratada. Palidez cutánea. Afebril. TA (160/60) Fc(70). Eupneica. NRL grosero normal salvo una dudosa parálisis facial izquierda.
- Durante el ingreso **se ajusta tratamiento analgésico de base, incrementando el fentanilo TD a 75 µg/3 días, se inicio tratamiento con fentanilo transmucoso para el dolor irruptivo/incidental titulando de forma rápida a una dosis de 300 y añadiendo un AINE como coadyuvante. Con dicho ajuste se mantiene un buen control del dolor.**
- En los últimos días no presenta náuseas, ni vómitos, aunque persiste el estreñimiento que requirió el uso combinado de laxantes. En cuanto a su medicación antihipertensiva se suspendió el candesartan por hipotensión. En los últimos días relativamente buen control de síntomas, con buena tolerancia a la dieta oral y paseando por la unidad por lo que se decide el alta a domicilio.

Dra. Carmen María Salguero Núñez. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres.

Caso clínico: varón de 45 años, diabético, sin hábitos tóxicos, que fue diagnosticado en Enero de 2007 de **un tumor neuroendocrino mediastínico, en base a clínica de dolor torácico de predominio izquierdo y disnea.**

- Valorado en un primer momento por Cirugía Torácica, se desestimó tratamiento quirúrgico por infiltración vascular, por lo que inició tratamiento quimioterápico con Cisplatino + Etopósido hasta recibir un total de 4 ciclos, presentando escasa respuesta radiológica.
- Se consulta nuevamente con Cirugía Torácica, tras la pobre respuesta quimioterápica, siendo desestimada la opción quirúrgica. Presentado el caso en Comité, se decide administrar 3 ciclos de Paclitaxel + Carboplatino, con posterior reevaluación que mostró estabilización de la enfermedad. Después, se remitió a Radioterapia para completar tratamiento. Una vez finalizado, el paciente

mantuvo la estabilización radiológica, permaneciendo asintomático.

- Una vez completado el tratamiento y al tratarse de un tumor con poca respuesta, se consideró oportuna la realización de una gammagrafía con Octeotride, apreciándose captación patológica del radiotrazador en el tercio medio izquierdo del mediastino en relación con tumoración que expresaba receptores de somatostatina. Ante estos resultados, inició tratamiento en Febrero de 2008, con Lanreótida inyectable 60 mg cada 28 días.
- Continuó dicho tratamiento hasta que en Marzo de 2011, el paciente es remitido a Traumatología por cialgía, **apreciándose en RMN de columna infiltración metastásica ósea múltiple con componente de partes blandas en relación con muro posterior de S1 y afectación radicular.**
- Ante la progresión, se decide cambiar de tratamiento a Octeótride con Acido zoledrónico, recibiendo radioterapia antiálgica a nivel de S1, **además de analgesia de tercer escalón con parche de fentanilo a 25 mcg y con "extras" de fentanilo sublingual 100 µg, precisando de 2 a 3 rescate al día.**
- En TAC de Junio de 2011, se objetiva progresión de la enfermedad con discreto crecimiento de la masa mediastínica e importante aumento de los complejos adenopáticos de mediastino superior derecho, anterior y posterior a vena cava, así como la aparición de masa en región paracardiaca derecha.
- Dada la progresión, se cambia tratamiento a Everolimus 10 mg al día de manera continua, manteniendo el Ácido Zoledrónico. En TAC de Noviembre de 2011, se aprecia estabilización de la enfermedad. En ese momento el paciente se mantiene clínicamente controlado, sin precisar analgesia, salvo en algún momento puntual.
- Mantuvo ese tratamiento, hasta que en Agosto de 2012, **comienza con dolores óseos erráticos que requieren la reintroducción de analgesia de tercer escalón y fentanilo sublingual 100 mcg de rescate.** Se solicitan nuevas pruebas de reevaluación, donde se objetiva progresión ganglionar mediastínica con estabilización de la masa principal, motivo por el cual, se cambió de nuevo el tratamiento a Sunitinib.
- En Septiembre de 2013 presenta dolor e inflamación del maxilar superior izquierdo, por lo que se solicitó ortopantografía ambulatoria ante la sospecha de osteonecrosis mandibular por ácido zoledrónico, tratamiento que no había interrumpido desde el comienzo y que se suspendió junto con Sunitinib hasta la resolución del cuadro.

- Semanas más tarde, ingresa por infección maxilar, cefalea y disartria, cuadro que fue resuelto con antibioterapia, **fentanilo transdérmico de 50 µg y rescates sublinguales de éste a 100 µg**. Por decisión del paciente, no se reintrodujo el tratamiento con Sunitinib hasta que se objetivó nueva progresión ósea en Junio de 2014, que mantuvo hasta Noviembre de ese mismo año por empeoramiento de su enfermedad en todas las localizaciones.
- **Tras adecuado control sintomático con aumento del parche de fentanilo a 75 µg así como del tratamiento de rescate (fentanilo sublingual a 200 µg)**, comienza en Enero de 2015 con nueva línea de tratamiento con Temozolamida.
- El paciente presenta mejoría clínica importante, con disminución de la analgesia (parche de fentanilo de 12 mcg, sin precisar fentanilo de rescate). La enfermedad se mantiene controlada hasta nueva progresión en Noviembre de 2016 presentando disfagia progresiva, además de: hipoestesia del V par derecho, paresia del XII derecho, disminución del reflejo nauseoso.
- Se solicitan pruebas de imagen sin objetivarse claros signos de progresión, por lo que comenzamos tratamiento corticoideo a altas dosis, pregabalina, aumento del parche de fentanilo a 50 µg con rescate de fentanilo sublingual a 200mcg, manteniendo Temozolamida.
- En Enero de 2017, presenta empeoramiento clínico con parálisis facial periférica derecha y disnea, asociada a la sintomatología previa. Solicitamos nueva RMN cerebral, tras TAC craneal normal, donde se aprecian signos de infiltración ósea metastásica en la práctica totalidad de la base del cráneo, fundamentalmente en clivus con masa de partes blandas que presenta extensión perineural a nivel de nervios trigéminos sobre ángulo pontocerebeloso, fosa de Merckel y senos cavernosos con mayor afectación del lado derecho y probable afectación a nivel de la cisterna del ángulo pontocerebeloso derecho con afectación del nervio hipogloso en la región inferior.
- Se decidió suspender de manera definitiva el tratamiento con Temozolamida y remitir al paciente a Radioterapia para tratamiento paliativo sobre masa de partes blandas.
- A día de hoy, pendiente de finalizar el tratamiento radioterápico con posterior valoración en Oncología Médica para plantear tratamiento si fuera posible.

Dra. Gloria María Serrano Montero. Hospital Infanta Leonor, Madrid.

Caso clínico: Paciente varón de 67 años de edad, **diagnosticado de metástasis de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado, de origen pulmonar.**

- Sin antecedentes personales de interés salvo hipertensión arterial bien controlada y hábito tabáquico desde los 17 años hasta la actualidad.
- No refiere antecedentes familiares oncológicos conocidos.
- Consulta en su Médico de Atención Primaria en septiembre de 2016 por **dolor en región posterior de hemitórax derecho, de aproximadamente 3 semanas de evolución, que se ha ido acentuando progresivamente y le dificulta el sueño. El dolor empeora con la respiración profunda, la tos o las movilizaciones.** Asocia además astenia leve y pérdida ponderal de unos 4-5 Kg en el último mes, sin causa aparente. Niega otra sintomatología de interés.
- A la exploración física sólo destaca una zona prominente en región posterior de hemitórax derecho, coincidiendo con la zona dolorosa referida por el paciente. No asocia eritema, calor local, fluctuación o crepitación.
- Como primera medida se pauta analgesia de primer escalón con paracetamol 1 gramo hasta cada 8 horas alternando con metamizol 575 mg cada 8 horas y se solicita una radiografía de tórax que pone de manifiesto la presencia de una lesión pulmonar en lóbulo superior derecho, así como otra lesión en 10º arco costal derecho.
- Ante estos hallazgos, se remite al paciente de forma preferente al Servicio de Neumología para ampliar el estudio. Se realiza una analítica completa, un TAC de tórax, abdomen y pelvis, y una broncoscopia.
- En la analítica sólo destaca una ligera elevación de la fosfatasa alcalina por encima de los límites de la normalidad.
- En el TAC se describe la presencia de una lesión pulmonar de bordes espiculados, de unos 32 mm de diámetro máximo, en el lóbulo superior derecho, sugestiva de lesión pulmonar primaria.
- Adenopatías hiliomediastínicas aumentadas en número pero no en tamaño; presenciade micronódulos pulmonares bilaterales sugestivos de diseminación secundaria. Afectación ósea en cuerpos vertebrales dorsales y lumbares, sin compromiso de canal medular, y a nivel de arcos costales bilaterales, destacando una lesión de características mixtas a nivel de 10º arco costal posterior derecho, con masa de partes blandas asociada y que

rompe la cortical de la costilla.

- Con la sospecha de una neoplasia primaria de pulmón diseminada, se realiza en octubre de 2016 una fibrobroncoscopia, sin hallazgos reseñables en el estudio, con resultados anatomopatológicos negativos para malignidad.
- Ante la falta de diagnóstico oncológico, se realiza en un segundo tiempo una biopsia con aguja gruesa guiada por TAC de la lesión de partes blandas de la lesión costal. Se informa como metástasis de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado, de origen pulmonar, TTF1 positivo. Estudio mutacional de EGFR y ALK: negativo.
- Con el diagnóstico de un adenocarcinoma de pulmón estadio IV (afectación pulmonar bilateral y ósea), el paciente es remitido a nuestras consultas de Oncología Médica.
- En esa primera consulta refiere astenia moderada, ánimo bajo tras el diagnóstico y mal control del dolor en costado derecho a pesar de primer escalón analgésico, habiendo empeorado sustancialmente tras la biopsia diagnóstica. **Describe el dolor como “punzante” e irradiado hacia línea media axilar. Empeora por las noches, con la respiración y con los movimientos. Refiere una EVA basal de 6-7, con exacerbaciones que suben hasta una puntuación de 9-10, aproximadamente 5 episodios al día.**
- Se plantea en esa visita tratamiento oncológico dirigido con quimioterapia con esquema de cisplatino más pemetrexed en pauta trisemanal. Se inicia suplementación con ácido fólico y vitamina B12. Del mismo modo, dada la afectación ósea metastásica, se inicia tratamiento con bifosfonatos (ácido zoledrónico), con suplementos orales de calcio y vitamina D.
- **Para el control analgésico, se inicia tratamiento con opioides de tercer escalón analgésico: fentanilo transdérmico 25 µg/h con recambio cada 72 horas para manejo del dolor basal, indicando recurrir a rescates de fentanilo transmucoso de 100 µg hasta cada 4 horas para las crisis de dolor irruptivo.** Se mantiene la analgesia de primer escalón con paracetamol 1 gramo cada 8 horas y se añaden corticoides como tratamiento coadyuvante (dexametasona 4 mg cada 12 horas). Se indica al paciente los posibles efectos secundarios del tratamiento con opioides, indicando las medidas a aportar en caso de que éstos aparecieran, dando pauta de antiemesis y laxantes.
- Se plantea la posibilidad de tratamiento con radioterapia paliativa local con intención antiálgica.
- El paciente es reevaluado en consulta 4 días más tarde. Refiere discreta mejoría del dolor

basal, adjudicándole ahora un EVA de 4; **las crisis de dolor irruptivo se controlan rápidamente con los rescates de fentanilo transmucoso de 100 µg, precisando todavía unos 3-4 rescates diarios. En base a esta valoración, se decide aumentar la dosis de fentanilo transdérmico a 50 µg/h con recambio cada 72 horas, manteniendo los rescates de fentanilo transmucoso en dosis de 100 µg.**

- En la siguiente consulta refiere clara mejoría del dolor, con un EVA basal de 2, y crisis irruptivas bien controladas con los rescates de 100 µg de fentanilo transmucoso, sin precisar más de 2 rescates al día. Se mantiene la dosis de fentanilo pauta en la consulta previa y se disminuye la dosis de dexametasona a 4 mg en el desayuno.
- Tras 3 ciclos de tratamiento quimioterápico, el paciente refiere progresiva mejoría del dolor, sin necesidad de rescates de fentanilo transmucoso, pudiendo bajar la dosis de fentanilo transdérmico de forma progresiva hasta su retirada total. Igualmente, se suspende el tratamiento con dexametasona según pauta descendente.
- En la reevaluación de enfermedad efectuada tras el 4º ciclo de quimioterapia, se objetiva una respuesta parcial de la enfermedad, con clara disminución de la afectación costal derecha, con una masa de partes blandas de 13 mm (midiendo al diagnóstico 62 mm).
- El paciente continúa con tratamiento quimioterápico y ácido zoledrónico, con buena tolerancia.

Dr. Manuel Luis Blanco Villar. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.

Los fentanilos de absorción rápida son una analgesia más rápida y efectiva que la morfina oral en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico.

Destacar la vía sublingual por su fácil administración.

No debemos olvidar el uso de medicación no opioide o coadyuvante para poder conseguir un mejor control del dolor.

Recalcar la importancia de tratamientos no farmacológicos tales como la Radioterapia Paliativa sobre las metástasis óseas que pueden ayudarnos mejorar el dolor derivado de las metástasis óseas cuando no se controla con opioides.

En el caso de pacientes subsidiarios de tratamiento no farmacológicos o procedimientos diagnósticos debemos de anticiparnos al dolor procedimental.

No hay que confundir un mal control del dolor basal con episodios de dolor irruptivo. Es necesario individualizar la dosis de la medicación de rescate.

Dr. Jon Cacicedo Fernández de Bobadilla. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

El dolor en pacientes con cáncer se presenta con moderada a severa intensidad en un porcentaje del 60 al 90% de los pacientes.

En un servicio de oncología radioterápica el tratamiento con radioterapia paliativa representa aproximadamente un tercio del volumen total de pacientes. Entre estos, el tratamiento radioterápico con intención analgésica para el alivio del dolor en pacientes con metástasis óseas es una actividad básica.

Este hecho obliga al oncólogo radioterapeuta a evaluar el dolor y sus características, previo a la administración de la radioterapia.

Resulta por tanto fundamental el manejo del dolor, combinando un adecuado tratamiento farmacológico y radioterápico. **En este contexto, un correcto manejo del dolor basal con opioides mayores así como la detección de la coexistencia de dolor irruptivo (con la finalidad de asociar un fentanilo de acción rápida) forma parte de la práctica clínica habitual.**

Normalmente, entre un 60-80% de los pacientes responden al tratamiento radioterápico (al menos de forma parcial, y hasta un tercio de los casos con respuesta completa). Hasta la evaluación de la respuesta al tratamiento radioterápico (generalmente entre 4-6 semanas desde la última sesión de radioterapia) resulta fundamental adaptar la dosis de opioide basal en función de la respuesta del paciente al tratamiento así como evaluar la necesidad de continuar o abandonar los rescates con fentanilo de acción rápida según la persistencia o desaparición del dolor irruptivo.

En este contexto resulta útil administrar al paciente un diario para la recogida diaria del dolor máximo y número de episodios de dolor irruptivo que refiere el paciente cada 24h (en una escala numérica de 0-10) desde el día de la visita basal hasta la finalización de la radioterapia para poder objetivar y seguir adecuadamente el control del dolor.

Dra. Alba Colmenar Romero. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Las metástasis óseas constituyen una complicación frecuente en los cánceres de mama, próstata, riñón y pulmón, siendo el dolor la sintomatología más frecuente y que causa deterioro importante de la calidad de vida.

Ante esta sintomatología se valorará un manejo multidisciplinar que puede incluir analgesia, quimioterapia, hormonoterapia, esteroides, bisfosfonatos, cirugía, radioterapia externa, antiepilépticos, antidepresivos, bloqueos nerviosos y radioisótopos.

Ante un mal control del dolor en un paciente oncológico con afectación ósea conocida y confir-

mada iniciaremos la evaluación del dolor desde un punto de vista multidimensional, teniendo en cuenta la situación clínica y su expectativa de supervivencia para elegir el tratamiento más adecuado.

Por norma general iniciaremos ajustando el tratamiento analgésico pasando al 3er escalón de la escalera analgésica de la OMS (opioides potentes + coadyuvantes), por ejemplo, **inicio de tratamiento con parche de fentanilo transdérmico de 25 µg/72h y rescates de fentanilo transmucoso oral de 100 µg para las exacerbaciones del dolor** y se valorará tratamiento con radioterapia externa (RTE), la cual ha resultado ser efectiva administrada en sesión única en el alivio sintomático del dolor; podremos añadir coadyuvantes como corticoides (dexametasona) y/o AINE.

Tras ello, deberemos realizar seguimiento del paciente ajustando la medicación si así lo requiriese (deberemos ajustar no sólo el opioide pautado para el dolor basal, sino también el opioide de liberación rápida para tratar las exacerbaciones de dolor).

De existir mal control del dolor a pesar del ajuste analgésico se puede valorar la reirradiación, demostrando que la sesión única de 8Gy es segura y efectiva.

Como conclusión, deberemos hacer un planteamiento individualizado a cada paciente y multidisciplinar, con los pilares basados en analgesia y coanalgesia eficaces y RTE.

Dra. Marta Merlo Loranca. Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Es fundamental la correcta valoración del dolor para poder pautar tratamiento analgésico adecuado.

La base del tratamiento del dolor que generan las metástasis óseas es la triple terapia opioide: opioide de liberación prolongada (morfina, oxicodona, fentanilo,...), opioide de liberación rápida (morfina, oxicodona) y opioide de inicio rápido. (fentanilo sublingual).

El fentanilo sublingual no sólo es eficaz (desciende de forma significativa la intensidad del dolor) y seguro en los pacientes oncológicos, sino también mejora la calidad de vida de los mismos.

Dr. Jorge Rafael Pastor Peidro. Hospital General Universitario de Valencia

Para un correcto tratamiento del dolor oncológico, debe realizarse una correcta anamnesis general y otra específica del dolor diferenciando el dolor de base y el dolor irruptivo en la medida de los posible.

Para su tratamiento, además del tratamiento antitumoral y de los factores desencadenantes se deben utilizar opioides junto a fármacos adyuvantes si se precisa. En cuanto a los opioides, cabe destacar

que siempre que se inicie de novo un tratamiento con estos fármacos, deben asociarse fármacos para prevenir o minimizar los efectos secundarios (nauseas/vómitos y estreñimiento).

En cuanto al dolor irruptivo, el fármaco de elección es el fentanilo transmucoso, y entre las diferentes formas de administración, deben tenerse en cuenta la situación clínica y las preferencias del paciente.

Se recomienda realizar un seguimiento frecuente al paciente para controlar las posibles infradosificaciones (por incremento del dolor) como las sobredosificaciones (por la mejora debida a los tratamientos antitumorales como la radioterapia) realizando así un ajuste de las dosis.

Dra. Ana Puertes Boix. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

La presencia de dolor en pacientes con cáncer avanzado es muy común, con la influencia que supone en la calidad de vida de estos pacientes.

Las causas de dolor en enfermos con cáncer avanzado son múltiples, e incluyen: las relacionadas con la extensión de la enfermedad (locales o a distancia), las de sus complicaciones (estreñimiento), las del tratamiento (fibrosis post-RT), teniendo en cuenta además otras enfermedades concomitantes que causen dolor.

En función de la duración, podemos clasificar el dolor en agudo y crónico y en función de su fisiopatología en nociceptivo cuando se produce por estimulación dolorosa de los nociceptores (somático y visceral), neuropático (causado por una lesión en el sistema nervioso central o periférico) o mixto (características nociceptivas y neuropáticas, siendo éste, el tipo de dolor más común en el dolor oncológico).

El tratamiento dependerá de su etiología, aunque independientemente de ello el abordaje debe contemplarse como multimodal, con medidas farmacológicas y no farmacológicas, y deberá revisarse periódicamente para valorar la evolución del dolor.

En cuanto a las medidas farmacológicas, la estrategia de tratamiento se basa en la escalera analgésica de la OMS:

- **Dolor leve o moderado:** fármacos no opioides en el primer escalón (paracetamol y AINES. La combinación de dos AINE no mejora los efectos analgésicos e incrementa la toxicidad).
- **Dolor moderado:** opioides débiles en el segundo escalón (codeína, dihidrocodeína y tramadol), combinados o no con analgésicos del primer escalón.
- **Dolor intenso:** opioides fuertes en el tercer escalón (morfina, fentanilo, buprenorfina hidromorfona, oxicodona, tapentadol). Técnicas intervencionistas por parte de las unidades del dolor y neurocirugía, en los escalones cuatro y cinco.

Al inicio del tratamiento con opioides mayores, es necesario hacer una titulación de dosis con una dosis de morfina administrada cada 4 h y una dosis de rescate también de morfina del 10-15% del total de la dosis diaria. A la dosis de morfina basal se le añadirá la dosis de rescate requerida en 24h y la dosis total serán las necesidades diarias del paciente.

Los episodios de dolor irruptivo son exacerbaciones agudas de corta duración, inicio rápido, de intensidad moderada a severa, de 15-30 minutos de duración y en número de 1-4 episodios al día, que tienen lugar en pacientes cuyo dolor basal está controlado. Es necesario diagnosticarlos y tratarlos tan pronto como aparecen, con un tratamiento complementario al esquema de fármacos opioides utilizados para tratar el dolor crónico.

Es importante diferenciar entre dolor incidental y dolor espontáneo, ya que el primero, puede y debe ser prevenido.

La morfina de liberación rápida es útil para los episodios de dolor incidental ya que su uso puede adaptarse al tiempo de inicio esperado del dolor.

Para el dolor espontáneo, los fármacos de elección son las diferentes formas de fentanilo de liberación rápida.

Todos estos fármacos deben ser titulados en dosis crecientes para cada paciente hasta alcanzar la dosis mínima eficaz.

Importantísima tanto la monitorización de la respuesta como de los efectos adversos.

Dr. Javier Valencia Julve. Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.

Es fundamental una correcta exploración y anamnesis centradas en el dolor que sufre el paciente con metástasis óseas.

Debemos usar los fármacos opioides de acción rápida y fácil administración de los que disponemos con un control cercano para una correcta titulación y control de efectos adversos.

El uso de la radioterapia debería valorarse siempre en un paciente con metástasis óseas, individualizando el tratamiento según intensidad del dolor, localización de la metástasis, estado general del paciente y expectativa vital.

Debemos evitar que cualquier procedimiento diagnóstico y/o terapéutico provoque o exacerbe el dolor que sufre el paciente.

Hay que asociar otros tratamientos, como los bifosfonatos, que pueden mejorar notablemente el resultado del manejo de estos pacientes.

Dra. Joanna Vidal Barrull. Hospital del Mar, Barcelona.

El dolor secundario a metástasis óseas generalmente es de moderada/elevada intensidad comprometiendo la actividad y calidad de vida de nuestros pacientes.

Es un dolor complejo y multicausal (somático, visceral, idiopático, incidental o incluso de final de dosis) y se debe afrontar de forma multidisciplinar y personalizada.

El tratamiento analgésico será el pilar fundamental, así como el tratamiento de la causa (con RTP o cirugía si está indicado y el tratamiento oncoespecífico según la etiología tumoral) y agentes modificadores del hueso (bifosfonatos o inhibidores de RANK ligando).

Es fundamental realizar una historia clínica detallada conociendo de cada uno de nuestros pacientes las características del dolor, inicio, duración, desencadenantes, irradiación así como el impacto sobre el estado de ánimo y actividades diarias.

Para el manejo analgésico los opioides de acción prolongada son la base para el control del dolor.

Para el dolor irruptivo, tanto aquel relacionado con una actividad motora o idiopático, el fentanilo transmucoso controla, en la mayoría de pacientes el episodio agudo.

Es imprescindible, en aquellos pacientes que iniciamos un tratamiento con fentanilo transmucoso, realizar una correcta educación y control clínico estrecho con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad del fármaco.

Se recomienda una primera evaluación antes de las 72 h del inicio del tratamiento así como una revaloración sistemática en las consultas sucesivas. Es importante implicar en ello tanto el personal de Hospital de Día de Oncología como el de los centros de atención primaria.

Revisión on-line. Metástasis Óseas: estrategia analgésica en pacientes con dolor irruptivo oncológico

Publicado en www.dolorirruptivo.com el 24 de Abril de 2017