

ANTIDEPRESIVOS, DOLOR Y CÁNCER

Juan Gibert

Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

Resumen

Existe una relación entre estrés, depresión y dolor, relación que es más evidente en los pacientes oncológicos. Teniendo en cuenta la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de ciertos tipos de dolor crónico y la elevada prevalencia de cuadros depresivos en pacientes oncológicos, consideramos interesante revisar las características del dolor crónico, especialmente en estos pacientes, y la relación entre dolor, cáncer y depresión. Por otra parte, la depresión y dolor tienen unas vías comunes que explicarían el mecanismo analgésico de los antidepresivos. Sin embargo, en clínica, la acción antidepresiva y la analgésica son totalmente independientes. En el dolor crónico los antidepresivos más eficaces son los tricíclicos, pero debido a sus efectos indeseables se está tendiendo al uso de los nuevos antidepresivos duales como la venlafaxina y duloxetina.

Palabras clave: Dolor, cáncer, depresión, antidepresivos, duloxetina.

Abstract

There is a close relationship between stress, depression, and pain, especially in cancer patients. As the efficacy of antidepressants in some types of chronic pain is well documented and the prevalence of depression is very high in cancer patients, we will review the main features of chronic pain, chronic pain in cancer, and the relationship between pain, cancer, and depression. Depression and pain have common pathways mediating the therapeutic effects of most currently available antidepressants. Clinically, the effect of antidepressants on pain and on affective symptoms is independent. In terms of efficacy, tricyclic antidepressants tend to work better but their side effect profile favor the use of the new dual reuptake inhibitors as venlafaxine or duloxetine.

Key words: Pain, cancer, depression, antidepressants, tricyclics.

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento coadyuvante de las patologías oncológicas se utilizan con gran frecuencia los psicofármacos, ya sean antipsicóticos (delirios, dolor crónico, náuseas/vómitos, ansiedad), ansiolíticos, hipnóticos o bien antidepresivos para tratar la depresión, dolor crónico, y ansiedad. El propósito de este artículo es centrarnos exclusivamente en la utilización de los antidepresivos en el

tratamiento del dolor crónico, especialmente en el dolor oncológico, a pesar de que la bibliografía existente sobre la utilización clínica sobre los antidepresivos y dolor oncológico es relativamente pobre, al contrario de lo que ocurre sobre antidepresivos y dolor crónico en general y, especialmente, dolor neuropático.

Por otra parte, sabemos que existe una relación entre depresión, dolor y ansiedad, estableciéndose un círculo vicioso, pero no en todos los pacientes oncológicos se presentan cuadros depresivos ni ansiosos. Así mismo, desde la nocicepción pasamos al dolor, de ahí al sufrimiento, para terminar en una respuesta comportamental al dolor. Es lógico que analicemos primero las ca-

Correspondencia:

Juan Gibert
Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina.
Universidad de Cádiz.
Pza. Falla nº 9. 11003 Cádiz
E-mail: juan.gibert@uca.es

racterísticas del dolor crónico con o sin depresión, para ver cual puede ser el efecto de los antidepresivos.

DOLOR CRÓNICO

Cuando nos referimos a dolor crónico debemos precisar muy bien a qué nos referimos. La clasificación actual del dolor se basa en: a) duración, b) etiología o fisiopatología, c) mecanismo, d) intensidad y e) síntomas, y si nos referimos a dolor crónico, no podemos quedarnos únicamente en su duración o no diferenciar si se debe a un proceso inflamatorio o a una lesión nerviosa. Por otra parte, si sólo nos basamos en su intensidad, perdemos de vista los mecanismos subyacentes al dolor, ya que hay diversos procesos neurológicos que pueden mantenerlo y amplificarlo. En muchos casos, el dolor crónico se debe a mecanismos neurológicos de sensibilización central y periférica⁽¹⁾. Su etiología puede ser muy diversa, desde traumatismos a procesos oncológicos o inflamatorios, pero su duración debe ser superior a los 6 meses^(2,3), puede deberse a una enfermedad crónica, pero también puede persistir tras la desaparición de la causa que lo desencadenó⁽²⁾ o su intensidad ser desproporcionada con el estímulo desencadenante. Todo ello nos lleva a pensar que las alteraciones del sistema nervioso contribuyen a la percepción e interpretación de la sensación dolorosa, tanto más si el paciente tiene síntomas depresivos o ansiosos, como es frecuente en los pacientes oncológicos.

El dolor crónico se considera como un síntoma inespecífico y puede continuar a pesar de que se haya resuelto el proceso desencadenante debido a los cambios producidos en el sistema nervioso, ya que no se trata de un sistema pasivo de transmisión de la información si no de una estructura plástica a través

de la cual se modulan las señales del dolor. Por este motivo, un tratamiento eficaz del dolor crónico tiene que tener como diana estos mecanismos neurológicos y, para algunos autores, se debe considerar al dolor crónico como una entidad propia independiente de los mecanismos subyacentes^(4,5). Sin embargo, en el caso del cáncer, no estamos totalmente de acuerdo, ya que la respuesta psicológica del paciente ante esta patología puede ser distinta que ante un dolor neuropático de origen diabético.

Dolor nociceptivo

Si nos referimos a la etiología, hay varios tipos de dolor. En el primero, el nociceptivo, hay una activación de los nociceptores, terminales nerviosos que se encuentran en los tejidos, por los estímulos y la señal dolorosa se transmite por las neuronas aferentes a través del asta dorsal de la médula y, de allí, a los centros superiores. Este tipo de dolor sirve como sistema de alarma frente a estímulos que pueden dañar a los tejidos y nos protege de lesiones tisulares⁽¹⁾.

Dolor inflamatorio

El segundo tipo de dolor es el inflamatorio, y muchos dolores crónicos tienen un componente de este tipo, siendo los antiinflamatorios los fármacos más utilizados para tratarlo y su eficacia depende del grado de inflamación. Un tejido dañado puede producir un proceso reactivo inflamatorio que puede ser causa de este tipo de dolor⁽²⁾. Los mediadores de la inflamación (PGE2, bradiquininas y otros) aumentan la excitabilidad de las neuronas que transmiten el impulso doloroso, lo cual incrementa la sensación de dolor⁽⁶⁾. En el dolor infla-

matorio crónico, debemos normalizar la sensibilidad de las neuronas que transmiten el dolor sin disminuir la capacidad de sentir dolor⁽¹⁾.

Dolor neuropático

El tercer tipo de dolor es el neuropático que se debe al daño o disfunción neuronal que tiene como consecuencia la transmisión anormal del dolor. Este daño neuronal se puede producir a nivel periférico o central (neuralgia post-herpética o diabética, neuralgia del trigémino, cáncer, lesiones medulares, ictus o enfermedades neurológicas degenerativas) y se produce sin estimulación de los nociceptores periféricos^(2,7). En este caso, el dolor no depende de la causa y se convierte en patología^(2,8).

Recientemente se ha propuesto que existirían cambios celulares y moleculares que afectarían la excitabilidad de la membrana y que, modificaciones de la expresión génica, alterarían la lesión nerviosa permitiendo un aumento de la respuesta ante nuevas estimulaciones. Además, los impulsos ectópicos del neuroma, los cambios en los canales del sodio y del calcio en los nervios afectados, la activación simpática y la disminución en la actividad de las vías descendentes inhibitorias también contribuirían a los mecanismos del dolor neuropático⁽⁹⁾.

Sin embargo, en Oncología, es frecuente que nos encontremos con cuadros de dolor crónico de etiología mixta, es decir, dolor inflamatorio y neuropático simultáneamente. Un proceso inflamatorio o invasivo puede dañar a las neuronas y producir dolor neuropático o el daño neuronal por un proceso invasivo canceroso puede producir una reacción inflamatoria^(10,11).

La transmisión del dolor produce alteraciones funcionales y estructurales que amplifican y mantienen el dolor, meca-

nismos que se conocen como sensibilización central y periférica. En estos procesos, en las neuronas tanto periféricas como centrales, se produce un aumento de la excitabilidad y el aumento de la sensibilidad se debe a una disminución del umbral de activación y a un aumento de la capacidad de respuesta que puede ser debido, por lo menos en parte, por un proceso reactivo inflamatorio. El resultado final de la sensibilización es que la sensación de dolor que siente el paciente es desproporcionada^(1,7,8,12).

La sensibilización periférica consiste en un aumento de la excitabilidad de los nociceptores periféricos, generalmente debida a procesos inflamatorios, de manera que se amplifican las señales del dolor que llegan al SNC. Los mediadores de la inflamación sensibilizan las neuronas de las vías ascendentes medulares y aumentan la sensación de dolor^(2,6,13,14).

La sensibilización central consiste en un aumento de la excitabilidad de las neuronas centrales que transmiten el dolor estaría mediada por mecanismos inflamatorios. Participarían las neuronas que se originan en el asta dorsal de la médula con lo que se incrementan las señales del dolor al cerebro y, por tanto, la sensación de dolor⁽¹⁾. Los mediadores de la inflamación producidos por las neuronas y las células microgliales de la médula se fijarían a los receptores de las neuronas del asta dorsal produciendo un aumento de la transmisión de las señales del dolor a los centros superiores y, consecuentemente, de la sensación de dolor^(1,15-17).

DOLOR Y CÁNCER

El dolor crónico maligno se presenta aproximadamente en el 80% de los pacientes oncológicos. La etiología de este dolor puede ser nociceptivo o neuropático, pero en la mayoría de los casos

tiene una etiología mixta, como ya hemos dicho anteriormente. El tratamiento del dolor en los pacientes terminales es posible en un gran porcentaje de los pacientes, pero requiere el diagnóstico de qué tipo de dolor está sufriendo el paciente (nociceptivo, neuropático o mixto). La OMS ha propuesto una escala de tres fases para tratar el dolor, en la que, en un primer escalón se administra un AINE o paracetamol (se le puede añadir un coadyuvante), en un segundo un opiáceo débil (se puede añadir un AINE y también un coadyuvante) y un tercero con un opiáceo fuerte (más un AINE y un coadyuvante). Los opiáceos son fundamentales para el tratamiento del dolor moderado y severo, pero debemos saber manejar correctamente los coadyuvantes, especialmente los antiepilépticos y antidepressivos⁽¹⁸⁾. Generalmente, cuando la etiología es nociceptiva, responden tanto a los opiáceos como a los no opiáceos, mientras que los antidepressivos y los anticonvulsivantes son eficaces en el neuropático⁽¹⁹⁾.

Sin embargo, el mayor problema surge cuando se trata del dolor neuropático en estos pacientes. En un estudio retrospectivo reciente sobre 213 pacientes con cáncer y dolor neuropático tratados en una unidad de dolor⁽²⁰⁾, en el 79% el dolor se debía a una compresión, en el 16% a una lesión nerviosa y en 5% era un dolor debido a estimulación simpática. Las dos primeras causas se deben al crecimiento tumoral, pero la tercera se debe, generalmente, al tratamiento oncológico. No se observaron diferencias significativas en el uso de analgésicos o en la eficacia de los mismos entre los tres grupos. Las lesiones nerviosas por el dolor mantenido por estimulación simpática se trataron especialmente con antidepressivos y anticonvulsivantes. Según los autores, es muy importante

diferenciar cuál es la causa del dolor neuropático en los pacientes oncológicos para poder establecer el tratamiento correcto.

CÁNCER, DOLOR Y DEPRESIÓN

Los cuadros depresivos y los síndromes dolorosos son muy frecuentes en los pacientes oncológicos y pueden darse concomitantemente, pueden estar relacionados y pueden potenciarse. Hay una asociación intuitiva entre el dolor oncológico y la depresión, y ambas son entidades multidimensionales. Aunque no está demostrado totalmente, hay una relación causa-efecto y es muy frecuente la ideación suicida entre los pacientes cancerosos con dolor. No hace falta decir que los antidepressivos son los fármacos de elección para el tratamiento de la depresión unipolar y, como veremos posteriormente, algunos de ellos, especialmente la amitriptilina, son unos de los coadyuvantes más utilizados en el tratamiento del dolor crónico. La elección del antidepressivo en un paciente oncológico con depresión debe hacerse con cuidado debido a diversos factores. Uno de ellos son los efectos indeseables de los antidepressivos y otro la posible interacción de otros fármacos que toma el paciente con los antidepressivos. En muchos de estos pacientes, en los que los antidepressivos tricíclicos son eficaces a dosis bajas como coadyuvantes en el tratamiento del dolor crónico, estas dosis no son suficientes para tratar un episodio depresivo. Nos podemos encontrar que si administramos dosis superiores, el paciente no las tolere. Por este motivo, se han de tener en cuenta los nuevos antidepressivos que han salido al mercado y han demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor crónico⁽²¹⁾, fármacos que se caracterizan por tener un perfil de efectos indeseables y

de interacciones mucho más favorable que los tricíclicos.

Un problema añadido es si los oncólogos son capaces de reconocer si un paciente con cáncer sufre un episodio depresivo. En algunos países se han establecido programas para ayudar a estos profesionales a diagnosticar trastornos afectivos en pacientes ambulatorios⁽²²⁾.

VÍAS COMUNES PARA EL DOLOR Y LA DEPRESIÓN

La depresión se puede manifestar por síntomas emocionales y físicos, pero hasta hace pocos años no se ha dado la suficiente relevancia a estos últimos y cómo los diferentes antidepresivos pueden actuar sobre ellos. Entre los síntomas somáticos están los síntomas dolorosos (dolor de espalda, cefaleas), pérdida de energía, cansancio y alteraciones gastrointestinales. Un estudio epidemiológico reciente del NIMH⁽²³⁾ mostró que muchos pacientes con ansiedad o depresión presentaban síntomas dolorosos, especialmente las mujeres.

Los síntomas dolorosos en la depresión podrían deberse a un aumento de la susceptibilidad a la disforia psíquica y física y a una tendencia a magnificar la disforia física debido al estrés psicológico. También podría ser una respuesta comportamental maladaptativa a un dolor que se sufrió al principio y que luego desapareció y, una tercera posibilidad, es que el dolor sea el que desencadene o agrave la depresión⁽²⁴⁾. Este último caso puede que sea uno de los más frecuentes en pacientes oncológicos.

Por otra parte, la recurrencia de los episodios depresivos está en función del número de episodios, de la duración de los mismos y de la presencia de síntomas residuales, especialmente síntomas físicos⁽²⁵⁾. Numerosos estudios⁽²⁶⁾ indican que, a medida que se van repitiendo los

episodios, se producen cambios neuroquímicos y estructurales en el cerebro, entre los que se encuentra la disminución del volumen del hipocampo.

Tanto los síntomas emocionales como los dolorosos que se presentan en la depresión estarían regulados por vías serotoninérgicas (5HT) y noradrenérgicas (NA) en el cerebro y médula espinal⁽²⁷⁾. Ambas vías forman parte de un sistema ascendente que llegan al cerebro, especialmente al sistema límbico y a la corteza, donde se interpretan estas sensaciones, para luego formar unas vías descendentes medulares inhibidoras⁽²⁶⁾. Los antidepresivos ejercerían sus efectos terapéuticos en la depresión y en los síndromes dolorosos actuando, según algunos autores, sobre el sistema 5HT⁽²⁸⁾, mientras que para otros⁽²⁹⁾ la NA sería la diana fundamental para la acción sobre los síntomas dolorosos de los antidepresivos.

Sin embargo, muchos de los síntomas de la depresión parecen depender de ambos sistemas (humor, sueño, vulnerabilidad al estrés y, posiblemente, síntomas somáticos), pero hay algunas áreas en las que cada una de estas aminas tiene acciones distintas⁽³⁰⁾. El sistema NA estaría más relacionado con la motivación mientras que el 5HT con aspectos del comportamiento, apetito e impulsividad.

De forma muy simple, podríamos decir que el déficit serotoninérgico y noradrenérgico se acompaña tanto de depresión como de disminución del umbral sensitivo para la nocicepción y esa es la clave de la presencia de quejas somáticas sensitivas, principalmente dolor, en pacientes con depresión.

Ya hemos mencionado que en la depresión hay alteraciones estructurales como es una disminución del volumen del hipocampo. Esta alteración se debería a una disminución de la pro-

ducción de BDNF, neurotrofina que es fundamental para la supervivencia y plasticidad neuronal. Sus efectos están mediados por el receptor *trkB* y participa, especialmente, en el aprendizaje y la memoria. Cuando se produce una situación de estrés, disminuye su producción, disminuye la poda neuronal y se puede producir la apoptosis de las neuronas del hipocampo. Además del efecto sobre los neurotransmisores, los antidepresivos promueven la neurogénesis a nivel hipocampal y, hasta que no se produce, podría ser una de las causas por las que no se manifestara el efecto de los antidepresivos⁽²⁶⁾. Uno de los primeros estudios que demostraron que los antidepresivos aumentaban la formación de nuevas neuronas en el hipocampo de la rata se realizó con fluoxetina⁽³¹⁾, pero se observó que en ratones knockout que no expresaban receptores 5-HT1A la fluoxetina carecía de efecto mientras que la imipramina, antidepresivo de doble mecanismo de acción, sí que lo hacía. Esto implica que, aunque la vía final pueda ser común para todos los antidepresivos, la neurogénesis depende de mecanismos 5HT y NA. Sin embargo, la implicación del BDNF en dolor es confusa, ya que podría ser distinta en el inflamatorio y nociceptiva que en el neuropático⁽³²⁾, aspecto que comentaremos posteriormente.

ACCIÓN ANALGÉSICA Y ACCIÓN ANTIDEPRESIVA

Podríamos suponer que el efecto sobre el dolor de los antidepresivos se debe a la mejoría de la ansiedad o a la depresión, pero hay suficientes estudios que indican que los antidepresivos son eficaces en pacientes con dolor crónico o neuropático sin necesidad que el paciente sufra un episodio depresivo o ansioso⁽³³⁻³⁵⁾.

Además de los estudios experimentales que han demostrado la distinta potencia antinociceptiva de los antidepresivos⁽³⁶⁻³⁸⁾, hay un dato de suma importancia que separa la acción analgésica y la acción antidepresiva y es que el efecto sobre el dolor se alcanza más rápidamente y a dosis inferiores que el efecto antidepresivo⁽²⁹⁾.

Mecanismo de la acción analgésica de los antidepresivos

Se han propuesto diferentes teorías para explicar el mecanismo de la acción analgésica de los antidepresivos, pero la más conocida y aceptada es la hipótesis monoaminérgica. Esta hipótesis propone que el dolor crónico se debería a un fallo de la inhibición del dolor mediado por la NA, 5HT y opioides. Los antidepresivos, al inhibir la recaptación de las dos monoaminas y activar los receptores de los opioides, restaurarían los mecanismos normales del control del dolor⁽²⁹⁾. Sin embargo, hay autores que no están de acuerdo con esta hipótesis ya que consideran que no hay datos suficientes para asegurar que en el dolor crónico haya una alteración de las vías monoaminérgicas y los antidepresivos podrían ejercer su acción analgésica mediante otros mecanismos. No podemos olvidar que estos fármacos tienen efectos neurotróficos y regulan la plasticidad sináptica, pero estos efectos no explicarían su acción tan rápida sobre el dolor, por lo que se han implicado otros mecanismos como el antagonismo alfa 1 o H1, el bloqueo de los canales de sodio, la acción anticolinérgica o el incremento del funcionalismo endocrino^(31,38,39).

Una duda que se plantea es si la inhibición de la recaptación de NA es imprescindible para el efecto analgésico de los antidepresivos. En los estudios

en animales, el efecto de la NA no queda muy claro, según algunos autores, y los estudios clínicos también aportan dudas. Por una parte, hay estudios clínicos^(40,41) y en animales^(36,42,43) que indican que este efecto depende de la NA y que los antagonistas alfa así como el vaciamiento de los depósitos centrales de NA antagonizan el efecto analgésico de los antidepresivos⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾, pero estos estudios son a corto plazo. En estudios a más largo plazo, los resultados han sido confirmados en algunos estudios⁽⁴⁸⁾ pero no en otros⁽⁴⁹⁾. Más dudas sobre la intervención de los mecanismos NA la plantean la eficacia relativa de los fármacos que son inhibidores selectivos de la recaptación de NA como la reboxetina en comparación con otros que son menos selectivos^(50,51).

Hay dudas sobre la eficacia de los antidepresivos que bloquean la recaptación de NA en algunos tipos de dolor como las lumbalgias, dolor oncológico con componente neuropático, fibromialgia y dolor consecuente a lesiones medulares⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. Además, los antidepresivos de doble mecanismo de acción no aumentan el umbral del dolor^(56,57), pero, de forma aguda, aumentan la tolerancia al dolor, lo que indicaría un mecanismo de acción supraespinal.

Teniendo en cuenta que los antidepresivos actúan sobre muchos neurotransmisores como la 5HT, NA, adenosina, opioides y taquiquininas⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾, es posible que los más eficaces sean los que tengan un doble mecanismo de acción sobre 5HT y NA.

Ya hemos dicho que la implicación del BDNF en dolor es confusa, ya que podría ser distinta en el inflamatorio y nociceptivo que en el neuropático⁽³²⁾. Sin embargo, y tal como hemos dicho anteriormente, los antidepresivos aumentan los niveles de BDNF y este factor neurotrófico es producido por un

subgrupo de neuronas sensoriales primarias en los ganglios del asta dorsal de la médula. En los modelos experimentales de dolor neuropático, se produce un cambio de sus niveles y podría deprimir indirectamente la transmisión neuronal sensorial en el asta dorsal, por lo que podría participar en el efecto antinociceptivo de los antidepresivos en el dolor neuropático⁽⁶²⁾.

EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL DOLOR CRÓNICO

La eficacia de los antidepresivos en el dolor crónico ha quedado demostrada especialmente en el dolor neuropático. Los fármacos de elección durante muchos años han sido los antidepresivos tricíclicos (ATC) o los anticonvulsivantes, y el mecanismo al que se le atribuye la eficacia analgésica a los ATC es la inhibición de la recaptación de 5HT y NA. Sin embargo, no se puede descartar la participación de otros mecanismos como el receptor NMDA o el bloqueo de canales iónicos⁽⁶³⁾.

La eficacia de los ATC está avalada por los informes Cochrane⁽⁶⁴⁾, que consideran que no hay datos suficientes para evaluar a los nuevos antidepresivos. De los nuevos, debemos diferenciar a los ISRS de los de doble mecanismo de acción (venlafaxina y duloxetina). Según algunos autores⁽⁶³⁾, los ATC son eficaces en uno de cada 2-3 enfermos con dolor neuropático periférico, los duales, como la venlafaxina, en uno de cada 4-5 y los ISRS en uno de cada 7. Sin embargo, los ATC tienen el grave inconveniente de sus efectos indeseables, por lo que se ha de considerar la opción de los de acción dual.

De los tres antidepresivos duales, la mirtazapina destaca por ser la única molécula sobre la que no hay estudios publicados sobre dolor neuropático

pero sí uno en dolor oncológico⁽⁶⁵⁾. De los otros dos, debemos hacer algunas consideraciones farmacológicas antes de analizar los estudios que se han realizado. La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la 5HT y NA dosis-dependiente, es decir, a 75 mg/día o a dosis inferiores, su acción es fundamentalmente 5HT, de 170 a 225 mg/día, es 5HT y NA, y, a partir de 225 mg/día, es 5HT, NA y DA. Por su parte, la duloxetina es un inhibidor de la recaptación de la 5HT y NA a todas las dosis a las que se administra.

La venlafaxina ha demostrado su acción antinociceptiva a nivel experimental⁽⁶⁶⁾ y a nivel clínico. Su eficacia en el dolor neuropático ha quedado reflejada en diversos estudios⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾, pero no modifica todos los parámetros del dolor. Su mecanismo de acción analgésica dependería tanto de la inhibición de la recaptación de 5HT y NA como de mecanismos opioides⁽⁷⁰⁾. La duloxetina, al igual que la venlafaxina, también ha demostrado su eficacia a nivel experimental en modelos de dolor neuropático⁽⁷¹⁾ y también en los estudios clínicos⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

ANTIDEPRESIVOS Y DOLOR ONCOLÓGICO

La prescripción de antidepresivos en los pacientes oncológicos es bastante frecuente, independientemente de si presentan un episodio depresivo o no. Como ejemplo sirva un estudio retrospectivo⁽³⁴⁾, en el que se analizaron los datos de 850 pacientes con cáncer de mama, 299 de colon y 473 de pulmón. En el 19,2% de mama, 11% de colon y 13,7% de pulmón se les prescribieron antidepresivos. Dicha prescripción estaba relacionada más con los síntomas dolorosos que con la presencia de cuadros depresivos. Sin embargo, la presencia de cuadros depresivos en pacientes

cancerosos es bastante frecuente⁽⁷⁵⁾, por lo que la utilización de antidepresivos, solos o como coadyuvantes, ya estaría justificada.

Pero volviendo al efecto antinociceptivo de estos fármacos, lo importante es la elección del antidepresivo en aquellos pacientes en los que no existe ningún cuadro psicopatológico (depresión, ansiedad) o si estamos utilizando antidepresivos en el tratamiento de un dolor crónico oncológico y el paciente sufre un episodio depresivo y precisamos aumentar la dosis, si el antidepresivo que estamos utilizando será el adecuado por sus efectos secundarios a dosis superiores o por sus interacciones medicamentosas (farmacocinéticas y farmacodinámicas).

En un dolor crónico oncológico no es frecuente que sólo administremos un solo fármaco. Lo normal es seguir las escaleras de la OMS o cualquier otro protocolo bien estudiado utilizando analgésicos y coadyuvantes. Los antidepresivos se consideran como coadyuvantes y estos son fármacos que se utilizan para potenciar el efecto de los analgésicos o para disminuir la tolerancia de los opiáceos en el tratamiento del dolor crónico. Son fármacos cuya indicación primaria no es el tratamiento del dolor pero tienen acción analgésica en ciertas formas del mismo. Algunos se utilizan para varios tipos de dolor (antidepresivos, corticoides, agonistas alfa 2 y neurolepticos), otros son más específicos para el dolor neuropático (anticonvulsivantes, anestésicos locales, antagonistas NMDA), dolor óseo (calcitonina, bifosfonatos, radioisótopos), músculo esquelético (relajantes musculares) o para el dolor consecuente con la obstrucción intestinal (osteocrida y anticolinérgicos)⁽⁷⁶⁾. En el dolor canceroso se pueden dar cualquiera de estas circunstancias, pero uno de los más frecuentes es el

neuropático, por lo que si los antidepresivos han demostrado su eficacia en este tipo de dolor, lo lógico es que los utilizemos como coadyuvantes, pero no hay ningún estudio serio comparativo que analice la eficacia de los antidepresivos como coadyuvantes en el tratamiento del dolor, sea oncológico o no, a pesar de los trabajos publicados.

Desde hace muchos años se conoce su eficacia en el dolor oncológico y las ventajas de asociar dosis bajas de ATC a los opiáceos^(77,78) y, ya en 1987, se proponía que su eficacia en el dolor, incluyendo el oncológico podría deberse a que actuarían sobre el componente emocional del dolor rompiendo el círculo vicioso en la percepción del mismo o que tuvieran una acción analgésica directa⁽⁷⁹⁾. El efecto de la asociación de los ATC con los opiáceos se observa en las primeras 46 h y la potenciación máxima a la semana de su administración conjunta⁽⁸⁰⁾.

La ventaja de los ATC es su eficacia, pero su problema son sus efectos indeseables, incluso cuando se utilizan a dosis muy bajas⁽⁸¹⁾, por este motivo, en los últimos años se ha intentado evaluar la eficacia de los nuevos antidepresivos. De estos últimos fármacos, ya hemos dicho que los ISRS no han demostrado gran eficacia en el dolor neuropático, pero además tienen el inconveniente de sus interacciones, excepto el citalopram y el escitalopram. Sin embargo, hay un estudio con venlafaxina en pacientes con cáncer de mama en el que resulta eficaz si se alcanzan concentraciones plasmáticas suficientemente elevadas⁽⁸²⁾, pero todavía no hay estudios en pacientes oncológicos con duloxetina. Estos dos antidepresivos duales tienen pocas interacciones, pero todos los antidepresivos tienen una que es de suma importancia con el tramadol, analgésico que se utiliza mucho actualmente en el tratamiento del dolor. Este analgésico es un

inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, por lo que muestra una importante interacción farmacodinámica con cualquier antidepresivo que administremos. Por otra parte, si administramos codeína, tampoco podemos administrar un antidepresivo que sea inhibidor de la isoenzima 2D6 del citocromo P 450, como los son muchos de los ISRS.

Desde un punto de vista teórico, puesto que no tenemos todavía estudios clínicos, en un paciente con dolor crónico oncológico, si valoramos el perfil de efectos indeseables y la posible eficacia, deberíamos tener en cuenta a los nuevos antidepresivos duales (venlafaxina y duloxetina).

Finalmente, otra indicación de los nuevos antidepresivos serían las neuropatías causadas por los antineoplásicos, como es el caso de la venlafaxina y el oxiplatino o el paclitaxel^(83,84).

CONCLUSIONES

Hay muchos estudios que indican la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento del dolor crónico en pacientes oncológicos cuando no existe un cuadro depresivo concomitante, no hay estudios serios que demuestren su superioridad sobre otros coadyuvantes. Sin embargo, es posible que sólo sean eficaces cuando este dolor sea de tipo nociceptivo o neuropático y no lo sean cuando se trate de un dolor inflamatorio. Si bien la eficacia de los tricíclicos está más que probada, sus efectos indeseables limita su utilización, por lo que se abre camino a los nuevos antidepresivos duales como la venlafaxina y duloxetina, pero es necesario esperar a que se realicen ensayos clínicos que demuestren su eficacia en el dolor crónico en pacientes oncológicos tal como lo han demostrado en el dolor neuropático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140:441-51.
2. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389:237-43.
3. Russo CM, Brose WG. Chronic pain. *Annu Rev Medicine* 1998; 49:123-33.
4. Niv D, Devor M. Chronic pain as a disease in its own right. *Pain Practice* 2004; 4:179-81.
5. Siddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesth Analg* 2004; 99:510-20.
6. Basbaum AI, Woolf CJ. Pain. *Curr Biol* 1999; 9:R429-R31.
7. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sci* 2004; 74:2605-10.
8. Scholz J and Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 2002; 5 Suppl:1062-67.
9. Ro LS, Chang KH. Neuropathic pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med J* 2005; 28(9):597-605.
10. Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2005; 11:111-22.
11. Schaible HG, Del Rosso A, Matucci-Cerinic M. Neurogenic aspects of inflammation. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31:77-101.
12. Rowbotham MC. Chronic pain: from theory to practical management. *Neurology* 1995; 45 Suppl 9:S5-S10.
13. Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 2000; 1 Suppl 1:35-44.
14. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 2001; 87:3-11.
15. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24:450-55.
16. Ma W, Du W, Eisenach JC. Role for both spinal cord COX-1 and COX-2 in maintenance of mechanical hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Brain Res* 2002; 937: 94-9.
17. Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42:553-83.
18. Thomas JR, von Gunten CF. Pain in terminally ill patients: guidelines for pharmacological management. *CNS Drugs* 2003; 17(9):621-31.
19. Herdon CM. Pharmacologic management of cancer pain. *J Neurosci Nurs* 2003; 35(6):321-6.
20. Stute P, Soukup J, Menzel M, Sabatowski R, Grond S. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(6):1123-31.
21. Valentine AD. Cancer pain and depression: management of the dual-diagnosed patient. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(4):262-9.
22. Passik SD, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, Edgerton S, Dugan W. Use of a depression screening tool and a fluoxetine-based algorithm to improve the recognition and treatment of depression in cancer patients. A demonstration project. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(3):318-27.
23. Silverstein B. Gender difference in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1051-52.
24. Von Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br J Psychiatry* 1996; 168:101-8.
25. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive

- symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998; 50:97-108.
26. Delgado PL. Common pathways of depression and pain. *J Clin Psychiatry* 2004; 65, supl 12:16-9.
 27. Stahl SM. The psychopharmacology of painful physical symptoms in depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:382-83.
 28. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26:37-43.
 29. Jazmín L, Duc Tien D, Janni G, Ohara PT. Is noradrenaline a significant factor in the analgesic effect of antidepressants? *Pain* 2003; 106:3-8.
 30. Healy D, McMonagle T. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol* 1997 ;11 suppl 4:S25-S31.
 31. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301:805-9.
 32. Guo W, Robbins MT, Wei F, Zou S, Dubner R, Ren K. Spinal brain-derived neurotrophic factor signaling: a novel mechanism for descending pain facilitation. *J Neurosci* 2006; 26(1):126-37.
 33. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68:217-27.
 34. Ashbury FD, Madlensky L, Raich P, Thompson M, Whitney G, Hotz K, Kralj B, Edell WS. Antidepressant prescribing in community cancer care. *Support Care Cancer* 2003; 11(5):278-85.
 35. Smith AJ. The analgesic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 1998; 12:407-13.
 36. Rojas-Corrales MO, Casas J, Moreno-Brea MR, Gibert-Rahola J, Mico JA. Antinociceptive effects of tricyclic antidepressants and their noradrenergic metabolites. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(5):355-63.
 37. Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Mella-do-Fernandez ML, Chover AJ, Mico JA. The effects of different monoaminergic antidepressants on the analgesia induced by spinal cord adrenal medullary transplants in the formalin test in rats. *Anesth Analg* 1997; 84(4):816-20.
 38. Conti AC, Cryan JF, Dalvi A, Lucki I, Blendy JA. cAMP response element-binding protein is essential for the upregulation of brain derived neurotrophic factor transcription, but not the behavioral or endocrine responses to antidepressant drugs. *J Neurosci* 2002; 22:3262-8.
 39. Eschaliér A, Ardid D, Dubray C. Tricyclic and other antidepressants as analgesics. In: Sawynok J, Cowan A, editors. *Novel aspects of pain management: opioids and beyond*. New York: Wiley; 1999. p. 303-19.
 40. Max MB. Antidepressant as Analgesics. In: Fields HL, Liebeskind JC, editors. *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain*, vol. 1. Seattle, WA: IASP Press; 1994. p. 229-46.
 41. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68:217-27.
 42. Ardid D, Guilbaud G. Antinociceptive effects of acute and 'chronic' injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain* 1992; 49:279-87.
 43. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by α_2 -adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82:130-7.
 44. Gray AM, Pache DM, Sewell RD. Do α_2 -adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *Eur J Pharmacol* 1999; 378:161-8.

45. Mico JA, Gibert-Rahola J, Casas J, Rojas O, Serrano MI, Serrano JS. Implication of b1- and b2-adrenergic receptors in the antinociceptive effect of tricyclic antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:139–45.
46. Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci Lett* 1999; 273:85–8.
47. Sierralta F, Pinaridi G, Miranda HF. Effect of p-chlorophenylalanine and amethyl-tyrosine on the antinociceptive effect of antidepressant drugs. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77:276–80.
48. Esser MJ, Chase T, Allen GV, Sawynok J. Chronic administration of amitriptyline and caffeine in a rat model of neuropathic pain: multiple interactions. *Eur J Pharmacol* 2001; 430:211–8.
49. Godefroy F, Butler SH, Weil-Fugazza J, Besson JM. Do acute or chronic tricyclic antidepressants modify morphine antinociception in arthritic rats? *Pain* 1986; 25:233–44.
50. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol* 2002; 68:105–14.
51. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1284–9.
52. Bennett RM. Antidepressants do not have better results than placebo in the treatment of fibromyalgia in Brazil. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4:284–5.
53. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96:365–73.
54. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Villari P, Casuccio A. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002; 88:239–42.
55. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162:19–24.
56. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Nielsen KK, Gram LF, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of imipramine in different human experimental pain models. *Pain* 1995; 60:287–93.
57. Enggaard TP, Klitgaard NA, Gram LF, Arendt-Nielsen L, Sindrup SH. Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:245–51.
58. Jasmin L, Tien D, Weinschenker D, Palminter RD, Green PG, Janni G, Ohara PT. The NK1 receptor mediates both the hyperalgesia and the resistance to morphine in mice lacking noradrenaline. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:1029–34.
59. Rojas-Corralles MO, Bercooso E, Gibert-Rahola J, Mico JA. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life Sci* 2002; 72:143–52.
60. Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick CG. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res Bull* 2002; 58:601–5.
61. Xu H, Steven Richardson J, Li XM. Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:53–62.
62. Tsai SJ. Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor in the antinociceptive effect of antidepressants in neuropathic pain. *Med Hypotheses* 2005; 65(3):530-3.
63. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment

- of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96(6):399-409.
64. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20(3):CD005454.
 65. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(5):442-7.
 66. Marchand F, Alloui A, Chapuy E, Jourdan D, Pelissier T, Ardid D, Hernandez A, Eschaliere A. Evidence for a monoamine mediated, opioid-independent, antihyperalgesic effect of venlafaxine, a non-tricyclic antidepressant, in a neurogenic pain model in rats. *Pain*. 2003; 103(3):229-35.
 67. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain*. 2005; 9(4):407-16.
 68. Guldiken S, Guldiken B, Arikan E, Altun Ugur B, Kara M, Tugrul A. Complete relief of pain in acute painful diabetic neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) with venlafaxine HCL. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17(4):247-9.
 69. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110(3):697-706.
 70. Gultekin H, Ahmedov V. The roles of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126(2):117-21.
 71. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RM. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311(2):576-84.
 72. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1-2):109-18.
 73. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6(5):346-56.
 74. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9(1):29-40.
 75. Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patient. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl:12-7.
 76. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004; 9(5):571-91.
 77. Walsh TD. Antidepressants in chronic pain. *Clin Neuropharmacol* 1983; 6(4):271-95.
 78. Clifford DB. Treatment of pain with antidepressants. *Am Fam Physician* 1985; 31(2):181-5.
 79. Magni G, Conlon P, Arsie D. Tricyclic antidepressants in the treatment of cancer pain: a review. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20(4):160-4.
 80. Kloke M, Hoffken K, Olbrich H, Schmidt CG. Anti-depressants and anti-convulsants for the treatment of neuropathic pain syndromes in cancer patients. *Onkologie* 1991; 14(1):40-3.
 81. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996; 8(6):459-76.
 82. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6(1):17-24.

83. Durand JP, Alexandre J, Guillevin L, Goldwasser F. Clinical activity of venlafaxine and topiramate against oxaliplatin-induced disabling permanent neuropathy. *Anticancer Drugs* 2005; 16(5):587-91.
84. Durand JP, Goldwasser F. Dramatic recovery of paclitaxel-disabling neurosensory toxicity following treatment with venlafaxine. *Anticancer Drugs* 2002; 13(7):777-80.