MEDwave

Resúmenes Epistemonikos
*Medwave*2017;17(Suppl2):e6944 doi: 10.5867/medwave.2017.6944

¿Sirve agregar paracetamol a opioides fuertes en pacientes con dolor oncológico?

Autores: Oscar Corsi**[1,2]**, Pedro E Pérez-Cruz**[1,2,3]**, Pedro E Pérez-Cruz**[1,2,3]**

Filiación:
[1] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile
[3] Programa de Medicina Paliativa y Cuidados Continuos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: pperezc@med.puc.cl

Citación: Corsi O, Pérez-Cruz PE, Pérez-Cruz PE. Is it useful to add acetaminophen to high-potency opioids in cancer-related pain?. *Medwave*2017;17(Suppl2):e6944 doi: 10.5867/medwave.2017.6944
Fecha de envío: 13/4/2017
Fecha de aceptación: 20/4/2017
Fecha de publicación: 4/5/2017

Resumen

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes y relevantes en pacientes oncológicos. La estrategia analgésica escalonada de la Organización Mundial de la Salud postula el uso de opioides fuertes asociado a coadyuvantes como el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroidales en el peldaño III. Sin embargo, existe la duda si agregar paracetamol a un esquema analgésico basado en opioides fuertes presenta algún beneficio en pacientes oncológicos con dolor moderado a severo. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen cinco estudios aleatorizados. Extrajimos los datos relevantes y resumimos los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que agregar paracetamol a los opioides fuertes podría hacer poca o nula diferencia en el control del dolor en pacientes oncológicos.

Problema

Durante las últimas décadas la incidencia del cáncer ha aumentado en todo el mundo. El dolor constituye una de sus complicaciones más frecuentes, especialmente en etapas avanzadas [1],[2]. Para enfrentar este problema la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó en 1986 su estrategia escalonada de analgésicos [3],[4], la cual ha sido muy efectiva en el control del dolor de pacientes con cáncer [5],[6]. La Escala Analgésica de la OMS plantea que frente a dolor moderado o severo (peldaños II y III) se deben usar opioides asociado a coadyuvantes, como el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroidales, entre otras opciones.

Este esquema se justifica en base a un posible efecto aditivo o sinérgico, dado que presentan mecanismos de acción diferentes: Los opioides se unen a receptores opiodes y replican los efectos de los opiáceos endógenos, inhibiendo la liberación presináptica y la respuesta postsináptica de neurotransmisores excitatorios de neuronas nociceptivas en distintos niveles del sistema nervioso central y periférico; el paracetamol produce analgesia a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel central y periférico, donde las prostaglandinas sensibilizan las terminaciones nociceptivas a otros mediadores. A estas consideraciones se suman la amplia disponibilidad, el relativo bajo costo y el adecuado perfil de seguridad del paracetamol, además de su utilidad demostrada para el manejo del dolor de diversas etiologías, lo que lo hace un medicamento fácil de usar con bajos riesgos.

Sin embargo, en pacientes recibiendo opioides de elevada potencia analgésica (por ej. morfina o metadona) existe la duda si agregar paracetamol presenta algún beneficio para los pacientes, como por ejemplo, mejor analgesia, reducción en los requerimientos de opioides o disminución en los efectos adversos.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de

información, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Agregar paracetamol a los opioides fuertes podría hacer poca o nula diferencia en el control del dolor oncológico.
- No está claro si agregar paracetamol a los opioides fuertes tiene algún beneficio sobre los requerimientos analgésicos o el bienestar general de pacientes oncológicos, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos dos revisiones sistemáticas [7],[8] que incluyen cinco estudios controlados aleatorizados con duración entre uno y 14 días [9],[10],[11],[12],[13].
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios	Todos los estudios incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con dolor relacionado a patología oncológica. Los estudios incluyeron pacientes con diversa intensidad de dolor: dolor severo [9], leve-moderado [10], leve [11] y todas las intensidades [12]; un estudio no lo especificó [13]. Todos incluyeron pacientes con dosis estable de opioide, sin cambios en los fármacos al menos 48 horas previo al ingreso al estudio. Tres estudios aceptaron pacientes usuarios de coadyuvantes [10],[12],[13]. El origen del dolor fue diverso: visceral, somático, neuropático. Tres estudios incluyeron pacientes con cánceres sólido y hematológico [9],[10],[13], un estudio incluyó solo pacientes con cáncer sólido [11] y en uno no fue especificado [12]. Dos estudios describieron la presencia de metástasis en el 97% y 100% de los pacientes incluidos respectivamente [10],[12]. Tres estudios fueron realizados de forma ambulatoria [10],[11],[12], uno con pacientes hospitalizados [9] y otro incluyó pacientes en ambos escenarios [13]. Todos los estudios excluyeron a pacientes con alteración en pruebas hepáticas, contraindicaciones al uso de paracetamol o que hubiesen recibido radioterapia dentro de las 48 horas previas al ingreso al estudio. Tres estudios excluyeron a pacientes con dolor neuropático [9],[10],[13]. Además, dos estudios excluyeron a pacientes usuarios de coadyuvantes [9],[11].
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Todos los estudios compararon el uso de un opioide fuerte asociado con paracetamol contra el mismo opioide asociado a placebo. Respecto al opioide estudiado: dos estudios usaron morfina [9],[11], un estudio usó morfina e hidromorfina [10], un estudio usó metadona [12] y un estudio describió el uso de opioides fuertes con dosis equivalente de morfina oral mayor a 200 mg [13]. La dosis de paracetamol fue variable: 3 g/día vía oral [12], 4 g/día vía oral [11],[13], 5 g/día vía oral [10] y 4 g/día endovenoso [9].
Qué tipo de desenlaces midieron	Se midió la intensidad del dolor a través de escalas verbales de 11 puntos (0 sin dolor a 10 dolor máximo) y también de escalas visuales análogas o de expresión facial. Además, se reportó la reducción de la cantidad de opioides consumida, escalas de bienestar global, la preferencia de los pacientes y la presencia de efectos adversos (principalmente somnolencia, constipación, náuseas y vómitos)

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de agregar paracetamol a los opioides fuertes en pacientes con dolor oncológico está basada en todos los ensayos aleatorizados incluidos en este resumen, los cuales incluyen 171 pacientes. Todos los estudios midieron la reducción del puntaje en escalas de dolor y la presencia de efectos adversos, sin embargo, no fue posible realizar un metanálisis de estos resultados. El resumen de los resultados es el siguiente:

- Agregar paracetamol a los opioides fuertes podría hacer poca o nula diferencia en el control del dolor oncológico, pero la certeza de la evidencia es baja.
- No está claro si agregar paracetamol a los opioides fuertes tiene algún beneficio sobre los requerimientos analgésicos en pacientes oncológicos, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si agregar paracetamol a los opioides fuertes tiene alguna repercusión sobre el bienestar en pacientes oncológicos, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Agregar paracetamol a los opioides fuertes en pacientes con dolor oncológico		
Pacientes	Pacientes con dolor oncológico	
Intervención	Opioide fuerte más paracetamol	
Comparación	Opioide fuerte más placebo	
Desenlaces	**Impacto**	**Certeza de la evidencia (GRADE)**
Control del dolor	Cuatro de los cinco estudios reportaron que no hubo diferencia en el nivel de dolor.	⊕⊕◯◯[1] Baja
Reducción en dosis de opioides	Los dos estudios que reportaron este desenlace informaron que no hubo diferencia en el consumo de dosis de rescate de opioides y dosis total diaria.	⊕◯◯◯[1] Muy Baja
Bienestar	Tres estudios reportaron que no hubo diferencia en las mediciones de bienestar global y calidad de vida entre los grupos.	⊕◯◯◯[1] Muy Baja
Efectos adversos	Cinco estudios reportaron que no hubo diferencia en la aparición de efectos adversos[2].	⊕⊕◯◯[1] Baja

GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

[1]Se disminuyó la certeza de la evidencia por bajo número de pacientes incluidos en los estudios, riesgo de sesgo e imprecisión.

[2]Los eventos adversos medidos por todos los estudios fueron: náuseas y vómitos, constipación, somnolencia.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕
Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕◯
Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕◯◯
Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕◯◯◯
Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.
† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a población adulta, de ambos sexos, con dolor oncológico de distinto origen e intensidad, con dosis estables de opioides de alta potencia, asociado en algunos casos a otros coadyuvantes. Corresponde a pacientes en manejo ambulatorio y hospitalizados.
- Vale la pena destacar que en el presente resumen de la evidencia no se incluyen estudios de asociación de paracetamol a opioides de baja potencia.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se presentan los desenlaces considerados críticos para la toma de decisión de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen.
- Se descarta incluir la preferencia de los pacientes por la heterogeneidad de su medición y la ausencia de ésta en la mayoría de los estudios incluidos.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Agregar paracetamol al uso de opioides fuertes podría resultar en poca o nula diferencia en el control del dolor y las dosis de opioides fuertes consumidas, sin aumentar los efectos adversos.
- Cabe destacar que el período de seguimiento realizado en los estudios solo permite considerar los efectos a corto plazo de la intervención.
- Si bien no se pudo estimar una medida de efecto agregada (metanálisis), sólo un estudio reportó una diferencia estadística en la disminución de dolor entre los grupos de estudio [10]. Sin embargo, el efecto observado no alcanza un efecto clínico importante para los pacientes, el cuál correspondería a un cambio de 30% ó 2 puntos en la escala de dolor de acuerdo a la literatura existente [14].
- De este modo, el balance costo/beneficio no es favorable.

Consideraciones de recursos

- No se incluyen reportes de costos en los estudios, sin embargo, se reconoce que generalmente agregar paracetamol es una intervención de bajo costo.
- A pesar de esto, dado que agregar paracetamol podría resultar en poco o nulo beneficio, el balance costo/beneficio no sería favorable.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- En base a la evidencia presentada en este resumen, la mayoría de los pacientes y tratantes debieran inclinarse en contra de su utilización.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

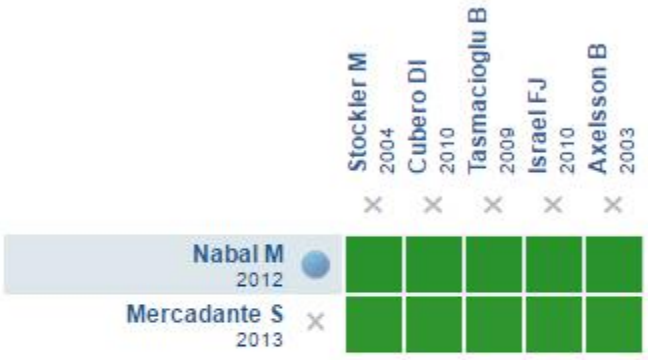
- Las principales guías clínicas respecto al manejo del dolor en pacientes oncológicos postulan el uso de coadyuvantes junto a opioides de alta potencia, sin embargo, son escasos los estudios que pretenden responder esta pregunta clínica y que respalden la recomendación de agregar paracetamol en particular [15],[16],[17],[18].
- Las conclusiones de este resumen son concordantes con las revisiones sitemáticas identificadas.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que las conclusiones del presente trabajo cambien en el futuro es alta debido a la baja certeza de la evidencia existente.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).
El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.
Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva:** Adición de paracetamol al tratamiento con opioides fuertes en pacientes con dolor oncológico

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses
Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. Pain. 2007 Dec 5;132(3):312-20 | PubMed |
2. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. J Pain Symptom Manage. 2007 Jul;34(1):94- | PubMed |
3. World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults 2016 [cited July 21, 2016]. | Link |
4. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1986.
5. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA. 1995 Dec 20;274(23):1870-3 | PubMed |
6. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. J Pain Symptom Manage. 1991 Oct;6(7):411-22 | PubMed |
7. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. Palliat Med. 2012 Jun;26(4):305-12 | CrossRef | PubMed |
8. Mercadante S, Giarratano A. The long and winding road of non steroidal antinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: a critical review. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Aug;87(2):140-5 | CrossRef | PubMed |
9. Tasmacioglu B, Aydinli I, Keskinbora K, Pekel AF, Salihoglu T, Sonsuz A. Effect of intravenous administration of paracetamol on morphine consumption in cancer pain control. Support Care Cancer. 2009 Dec;17(12):1475-81 | CrossRef | PubMed |
10. Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22(16):3389-94 | PubMed |
11. Axelsson B, Borup S. Is there an additive analgesic effect of paracetamol at step 3? A double-blind randomized controlled study. Palliat Med. 2003 Dec;17(8):724-5 | PubMed |
12. Cubero DI, del Giglio A. Early switching from morphine to methadone is not improved by acetaminophen in the analgesia of oncologic patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Support Care Cancer. 2010 Feb;18(2):235-42 | CrossRef | PubMed |
13. Israel FJ, Parker G, Charles M, Reymond L. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Pain Symptom Manage. 2010 Mar;39(3):548-54. | CrossRef | PubMed |
14. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain. 2001 Nov;94(2):149-58. | PubMed |
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Adult Cancer Pain 2016 [cited July 21, 2016]. | Link |
16. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group..Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii139-54 | PubMed |
17. Yamaguchi T, Shima Y, Morita T, Hosoya M, Matoba M; Japanese Society of Palliative Medicine. Clinical guideline for pharmacological management of cancer pain: the Japanese Society of Palliative Medicine recommendations. Jpn J Clin Oncol. 2013 Sep;43(9):896-909 | CrossRef | PubMed |
18. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):e58-68 | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a:
[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile

Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.