

ACED

Dolor y Cáncer

DOLOR Y CÁNCER

Editor
JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ

ISBN 978-958-44-4026-6



9 789584 440266

ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR - ACED



ACED

Dolor y Cáncer

DOLOR Y CÁNCER

Editor
JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ

ISBN 978-958-44-4026-6



ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR - ACED



DOLOR Y CÁNCER



LIBRO DOLOR Y CÁNCER

EDITOR

JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ



© **ACED**

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor
E-mail: dolor@cable.net.co; admdolor@cable.net.co

ISBN: 978-958-99040-0-8

Todos los derechos reservados.

Esta obra puede ser reproducida parcialmente,
para su utilización con fines no comerciales,
bajo la condición de citar los autores y la fuente.

Armada digital e impresión:
Editora Guadalupe S.A.
Tels.: 2690788 - 5627250
E-mail: ediguada@yahoo.es
Bogotá, D.C., 2009

Printed and made in Colombia - Impreso y hecho en Colombia

**ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR**

JUNTA DIRECTIVA

Presidente

Dr. Jorge Daza Barriga

Vicepresidente

Dr. Juan Carlos Acevedo González

Secretaria

Dra. Patricia Gómez López

Tesorera

Dra. Ginna García Parra

Fiscal

Dr. Mario Granados Sandoval

Vocales

**Dra. Sandra Flores Rojas
Dr. Polidoro Saavedra Espitia
Dr. Omar Gomezese Ribero**

CONTENIDO

	Pág.
LOS AUTORES	IX
EL DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER	
Juan Carlos Acevedo González	XIII
SEMIOLOGÍA, EVALUACIÓN Y GLOSARIO DEL DOLOR EN CÁNCER	
Patricia Gómez	1
FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR POR CÁNCER	
Carlos Moreno B.	19
ANÁLISIS CLÍNICO DEL DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER	
John Jairo Vargas	31
ASPECTOS PSICOSOCIALES EN EL PACIENTE CON DOLOR POR CÁNCER	
Ruby Osorio Noriega	37
COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO EN PACIENTES CON CÁNCER	
Jorge Daza Barriga	49
EL PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO EN DOLOR ONCOLÓGICO	
Jorge René Estupiñán Guzmán	109
METÁSTASIS VERTEBRALES	
Juan Carlos Acevedo González, Eduardo González Ederly y Jorge Manrique Succar	121
DOLOR EN PACIENTES CON CÁNCER: ENFOQUE CLÍNICO Y FARMACOLÓGICO	
René Rodríguez, Marta Lucía Caicedo	137

	Pág.
HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES EN EL MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES CON CÁNCER	
Cristian Herrera, René Linares G., María H. Restrepo, Carlos H. Rodríguez	151
TITULACIÓN Y ROTACIÓN DE OPIOIDES: RECOMENDACIONES PARA SU MANEJO	
Sandra Flórez, Marta León, Lina Rubiano	171
TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DEL DOLOR POR CÁNCER	
Juan Carlos Acevedo González	177
MANEJO INTERVENIDO DEL DOLOR POR CÁNCER	
Frantz Colimon Gómez	199
TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO DEL DOLOR POR CÁNCER	
Juan Carlos Acevedo González	215
COADYUVANTES ANALGÉSICOS EN DOLOR POR CÁNCER	
Luis Enrique Chaparro, Lina Marcela Arbeláez Diego Alejandro Carmona, Juan Carlos Hoyos	235
HUMANIZACIÓN Y BIOÉTICA EN LA MEDICINA DEL DOLOR Y EL CUIDADO PALIATIVO, LAS MALAS NOTICIAS FRENTE AL PACIENTE Y SU FAMILIA	
Ricardo Salazar Arias	243
DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMÉRICA Y COLOMBIA	
Zoraya Acuña, Alejandra Caycedo, Juan David Cortés, José David Florián, Alejandro Romero, Sandra Flórez, Marta Ximena León	251
EL ALIVIO DEL DOLOR POR CÁNCER COMO POLÍTICA SANITARIA	
Liliana De Lima	257
PROYECTO DE LEY PARA CUIDADO PALIATIVO - COLOMBIA	
Dilian Francisca Toro Torres	267

LOS AUTORES

PATRICIA GÓMEZ LÓPEZ

Anestesióloga especialista en Medicina del Dolor. Profesora Asociada de Anestesiología de la Universidad Nacional de Colombia. Coordinadora de Anestesia de la Clínica Navarra. Secretaria de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. Bogotá, Colombia.

CARLOS MORENO BENAVIDES

Médico cirujano de la Universidad Nacional de Colombia. Magíster en Educación. Profesor titular, Unidad de Neurociencias, Universidad del Rosario. Miembro de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. Bogotá, Colombia. Correo electrónico camoreno@urosario.edu.co

JOHN JAIRO VARGAS GÓMEZ

Médico especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Profesor asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Médico coordinador de la Unidad de Soporte Oncológico del Instituto de Cancerología. Medellín, Colombia.

JORGE RENÉ ESTUPIÑÁN G.

Médico Internista, especialista en Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos, Pontificia Universidad Javeriana e Instituto de Cancerología. Profesor de Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

RUBY OSORIO NORIEGA

Psicóloga especializada en Dolor. Profesora asistente de la Facultad de Psicología de la Universidad El Bosque. Miembro de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. Bogotá, Colombia.

DILIAN FRANCISCA TORO TORRES

Médica especializada en Reumatología. Ex-concejala de Guacarí y ex-alcaldesa municipal. Secretaria de Salud del Valle del Cauca. Senadora de la República. Bogotá, Colombia.

LILIANA DE LIMA

Psicóloga con maestría en Psicología Clínica y Administración en Salud. Colaboradora en Políticas de Salud de la OMS. Fundadora de

La Viga (Cali, Colombia). Asesora del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Enlace para América Latina de la OPS. Consultora de la Organización Mundial de la Salud. Presidente de la Asociación Latinoamericana de Dolor y Cuidado Paliativo. Directora ejecutiva de la International Association for Hospices and Palliative Care (IAHPC).

ZORAYA ACUÑA

Estudiante de Medicina. Semillero de Investigación en Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

ALEJANDRA CAICEDO

Estudiante de Medicina. Semillero de Investigación en Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

JUAN DAVID CORTÉS

Estudiante de Medicina. Semillero de Investigación en Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

JOSÉ DAVID FLORIÁN

Estudiante de Medicina. Semillero de Investigación en Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

ALEJANDRO ROMERO

Estudiante de Medicina. Semillero de Investigación en Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

JORGE DAZA BARRIGA

Médico Internista, Médico Neurólogo. Coordinador de la Unidad de Neurología Clínica de la Costa. Profesor titular de Neurología de la Universidad Libre. Neurólogo, Clínica de la Costa. Presidente de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. Miembro activo de la IASP. Barranquilla, Colombia.

RICARDO SALAZAR

Médico Intensivista. Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Medicina Paliativa y Algesiología. Jefe Clínica de Dolor y Cuidado Paliativo, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá, Colombia.

FRANTZ COLIMON GÓMEZ

Anestesiólogo especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Intervencionismo en Dolor. Hospital San Vicente de Paúl. Medellín, Colombia.

SANDRA FLÓREZ

Anestesióloga especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Clínica de Dolor y Cuidado Paliativo, Grupo de Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

MARTHA XIMENA LEÓN

Anestesióloga especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Clínica de Dolor y Cuidado Paliativo, Grupo de Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

LINA RUBIANO

Estudiante de Medicina. Semillero de Investigación en Dolor y Cuidado Paliativo. Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

RENÉ LINARES GIRALDO

Méico Anestesiólogo, especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Coordinador Clínica de Dolor y Cuidado Paliativo, Hospital Universitario de San Ignacio. Clínica del Dolor, Hospital Central de la Policía. Clínica de Dolor, Clínica El Country. Bogotá, Colombia.

MARÍA HELENA RESTREPO

Médica Oncóloga. Especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Magíster en Bioética. Especialista en Filosofía de la Ciencia. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

CARLOS HERNÁN RODRÍGUEZ

Médico Fisiatra. Especialista en Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo. Coordinador Unidad de Dolor y Cuidado Paliativo, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

CRISTIAN HERRERA

Médico especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Anestesiólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

RENÉ FERNANDO RODRÍGUEZ JURADO

Anestesiólogo especialista en Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo. Epidemiólogo. Profesor de la Facultad de la Salud, Universidad Libre-Fundación Universitaria San Martín. Coordinador de la Clínica para Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto del Seguro Social. Cali, Colombia.

JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ

Neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Manejo de Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía del Hospital de

San Ignacio. Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Miembro consultor de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Coordinador de la Clínica de Dolor IRME. Editor de la Revista Dolor. Vicepresidente de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. Miembro activo de la IASP. Bogotá, Colombia.

EDUARDO GONZÁLEZ EDERY

Estudiante de X semestre, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

JORGE MANRIQUE SUCCAR

Estudiante de X semestre, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

LUIS ENRIQUE CHAPARRO

Anestesiólogo especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Clinical Fellow. Toronto Western Hospital, Canadá.

EL DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

El cáncer ocasiona cerca del 13% de todas las muertes en el mundo y según la Sociedad Americana de Cáncer 7,6 millones de personas murieron en el mundo por esta causa en el año 2007. El dolor hace parte de este problema. Todos los especialistas que podemos acompañar estos pacientes en sus últimos días sabemos que el dolor es uno de los síntomas del cáncer que hacen de esta situación más intolerable. En la población general el temor existente frente al cáncer no se asocia al concepto del final de la vida sino siempre se asocia a la presencia de un periodo de dolor y sufrimiento.

Cuando la Junta Directiva (2008-2010) de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor me encargó la tarea de direccionar este proyecto, surgió en mí una gran motivación de poder sensibilizar aún más nuestro medio frente a este tema a través de los aportes escritos que en este texto se presentan. Quiero resaltar la labor de cada uno de los autores que sacrificaron tiempo libre para plasmar sus ideas y sus conceptos en sus escritos permitiendo dar como resultado un texto de cualidades invaluableles en nuestro medio. Igualmente debe resaltarse la labor de Laboratorios Grunenthal quienes de manera incondicional apoyaron este proceso a sabiendas que el esfuerzo de cada una de estas hojas va a verse reflejado en el mejor manejo de los pacientes con dolor por cáncer.

El objetivo inicial es la sensibilización. Pareciera incongruente esta frase cuando los hechos son tan evidentes. ¿Por qué sensibilizar a la gente para que se dé cuenta que no es bueno dejar morir a los pacientes con dolor?... pero desgraciadamente son muchos los libros y las actividades que deberán realizarse para que se logre este objetivo. Es una sensibilización a todos los niveles. Las empresas prestadoras de servicios de salud ven el cáncer como una patología de alto costo en donde al final se presenta el mismo resultado y es el fallecimiento del paciente. Como ellos dicen, este análisis (del cáncer) no es “Costo/efectivo”. No existe la noción de la Calidad de Vida... Para solicitarla (la calidad de vida) hay que poner una tutela. Solo los pacientes y los

familiares pueden narrar la situación que deben de vivir, ellos quienes además de tener que sufrir la enfermedad, padecer el dolor, deben someterse a hacer mil vueltas administrativas para obtener un tratamiento básico, nunca ideal, lo mínimo para poder morir, no creo de una forma digna.

Seguimos en el análisis. Nos toca a nosotros... los médicos. ¿Estamos realmente sensibilizados frente al paciente con Cáncer?... creo que no. El principio del funcionamiento médico se basa en la relación médico-paciente con un único objetivo (eso creemos) que es la curación. La curación es buena no solo para el paciente, que se mejora, sino para el médico o, mejor, para el ego del médico (“yo los curo a todos”). En ese contexto el cáncer es la forma viviente de la imposibilidad médica de engrandecer el ego y por eso los evitamos... entre más rápido el contacto con ellos, mejor. En ese contexto no hay compromiso con la enfermedad y de forma directa o indirecta colaboramos con las empresas prestadoras de salud al convertirnos en instrumentos para lograr objetivos.

Igualmente hay que referirnos a nosotros.... Los especialistas en dolor. ¿Será que tenemos una mayor sensibilización? Puede que sí, pero nuestra responsabilidad es mucho mayor que la del resto de la cadena. No podemos tener “un poco más” de sensibilización frente al tema sino debemos tener “toda” la sensibilización frente al dolor en el paciente con cáncer. Recientemente fui llamado por una colega porque su familiar estaba falleciendo de un cáncer. Esta paciente era valorada en una clínica de dolor muy reconocida... y eso me tranquilizó. Sin embargo, pude vivir al hablar día a día con esta paciente todo lo que les narré anteriormente. La Clínica de Dolor le formuló sólo opioides.... Siempre opioides.... A pesar de todo opioides, sin que se hiciera un análisis más profundo de la real dolencia que presentaba la paciente. Y no es que los opioides sean malos.... Gracias a Dios existen.... Pero no podemos escudarnos en la formulación de opioides sin escuchar lo que el paciente señala (efectos adversos), dolores incidentales que se benefician de infiltraciones o bloqueos, dolor neuropático que requiere de medicamentos coadyuvantes, alucinaciones, alteración en el patrón de sueño, etc. Tal como funcionamos, los pacientes con cáncer podrían formularse por correo... “Le envié su fórmula de opioides”... Por supuesto, la paciente, cuatro semanas an-

tes de fallecer, ya había suspendido todos los opioides que su especialista creía estaba tomando y prefirió no volver (claro que la consulta estaba a tres meses) y ella misma decidió morir con dolor. Pero vienen las preguntas... ¿se le dieron todas las opciones? ¿Se le dio el espacio para manifestar sus dudas y sus inquietudes? ¿Se hizo lo correcto? no creo. Yo la acompañé hasta su última morada y estoy convencido que el sistema falló. El especialista debe estar tranquilo, convencido que hizo lo correcto (con el ego alimentado) y sin recibir la retroalimentación que permita algún día el cambio. Y es que, como siempre lo he dicho, de una forma cruda, el paciente con dolor maligno siempre se mejora (y rápido) cuando fallece.

Sensibilizar es una labor ardua y difícil que necesita el apoyo de todos, los esfuerzos de todos y, por supuesto, el recogimiento de todos. Poder sentarnos un día en la soledad de nuestra alma y conversar con nosotros mismos preguntándonos: ¿sí estamos haciendo las cosas bien? o ¿soy tan solo un instrumento más del sistema? ¿Qué pasó con ese último paciente al que le formulé? ¿Realmente estoy planteándole todas las posibilidades de mejoría a mis pacientes o sólo las que yo sé hacer? ¿Escuché al último paciente que vi o hubiera podido enviarle la fórmula por correo?

En este libro tratamos una visión global del problema del dolor por cáncer en Colombia y Latinoamérica. Nos concentramos en el proceso de análisis y diagnóstico, proponiendo diversas opciones terapéuticas, dándole toda la relevancia que merecen los opioides, pero igualmente considerando las demás posibilidades. Finalmente nos centramos en el desarrollo de políticas públicas y en el acompañamiento al final de la vida. Esta obra es de ustedes y fue hecha para ustedes.

Juan Carlos Acevedo González

SEMIOLÓGÍA, EVALUACIÓN Y GLOSARIO DEL DOLOR EN CÁNCER

PATRICIA GÓMEZ

La semiología es el capítulo de la medicina que se ocupa del estudio de los signos y síntomas de las enfermedades, y de sus consecuencias¹.

El dolor es un síntoma con alta prevalencia en el paciente con cáncer y puede llegar a convertirse en un síndrome doloroso. A pesar del progreso en la tecnología en medicina y farmacología y del interés que existe en los métodos de valoración de dolor, hay una prevalencia inaceptablemente alta del dolor en los pacientes con cáncer; aproximadamente 90% de los pacientes experimentan dolor durante el curso de su enfermedad².

A escala mundial y en Colombia hay un incremento importante en las tasas de incidencia y mortalidad para la mayoría de tipos de cáncer. Este es por tanto un problema creciente de salud pública que se ubica como la tercera causa de muerte en el país después de la violencia y las enfermedades cardiovasculares. Las dificultades para reducir el número de casos nuevos y de muertes por cáncer ponen de manifiesto la necesidad de tener un mejor entendimiento de la enfermedad³.

La valoración del dolor en el paciente con cáncer es compleja y por lo tanto se debe tener el conocimiento de los diferentes tipos de dolor: agudo y crónico; somático, visceral y neuropático, ya que todos pueden presentarse en el paciente con cáncer.

La comprensión de la fisiopatología y los elementos para la evaluación del dolor podrán disminuir el tiempo que un paciente debe esperar antes de recibir un tratamiento adecuado, puesto que a veces la búsqueda de la información puede demorarse días o semanas².

Al igual que en otros síndromes que conllevan dolor, la evaluación precisa, completa y sistemática del dolor provocado por el cáncer es crucial para identificar la etiología subyacente y el desarrollo de un plan de tratamiento⁴⁻⁶.

Uno de los avances más importantes en el estudio y tratamiento del dolor ha sido el conocimiento adquirido en relación con la forma de evaluarlo y de medirlo⁵.

En la valoración dolor por cáncer es fundamental establecer una relación de confianza con el paciente, explicarle que el objetivo principal es el alivio del dolor y el sufrimiento y motivar a una comunicación abierta sobre los síntomas, ya que la meta principal es el alivio del dolor y mejorar su calidad de vida⁷⁻¹⁰.

Las profundas consecuencias físicas y psicológicas del dolor obligan a todos los médicos que tratan este tipo de pacientes a estar entrenados en su manejo. Cada episodio doloroso le recuerda al paciente la inminencia de la muerte a mediano o corto plazo. El dolor no solo está relacionado con el daño orgánico, sino con sufrimiento psicológico y social, por lo que se hace indispensable la participación de un equipo interdisciplinario que ofrezca apoyo médico, emocional y espiritual al paciente y a su familia y que evalúe no sólo el dolor sino toda la sintomatología y necesidades del paciente⁶⁻¹⁰.

Se debe procurar que en toda consulta oncológica rutinaria siempre se investigue acerca de la presencia de dolor^{6, 7}.

1. SÍNDROMES DOLOROSOS

Se definen como la asociación de características particulares del dolor y signos físicos, con consecuencias específicas de la enfermedad de base y su tratamiento. Los síndromes se asocian con etiologías y fisiopatologías distintas y presentan implicaciones pronósticas y terapéuticas importantes. Los síndromes dolorosos asociados con el cáncer pueden ser tanto agudos como crónicos.

Mientras que los dolores de tipo agudo experimentados por los pacientes con cáncer se encuentran habitualmente relacionados con intervenciones diagnósticas y terapéuticas, los dolores de tipo crónico son provocados de forma más frecuente por efectos tumorales directos^{7, 8}.

Las consecuencias adversas de la terapia oncológica, incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia, representan el 15% al 25% de los problemas del dolor crónico por cáncer y una pequeña proporción de los dolores crónicos experimentados por los pacientes con cáncer es provocada por patología no relacionada con el cáncer o con el tratamiento del mismo^{6,7}.

Los médicos que tratan pacientes con cáncer deberán reconocer los síndromes comunes de dolor del cáncer (véase la siguiente lista)¹¹⁻¹⁵.

DOLOR RELACIONADO CON CÁNCER

- Lesiones óseas/metástasis: expansión de la médula ósea, síndrome vertebral, infiltración local, metástasis de la base del cráneo.
- Visceral: distensión de la cápsula hepática, síndrome retroperitoneal, obstrucción intestinal, obstrucción de la uretra.
- Neuropatías/plexopatías: neuropatías craneales, enfermedad leptomenígeas, metástasis a la base del cráneo, mononeuropatías, polineuropatías, braquial, cervical, sacro, síndrome cauda equina.
- Síndrome paraneoplásico: osteoartropatía, ginecomastia, neuropatía sensomotora.

DOLOR SECUNDARIO AL TRATAMIENTO

- Postradioterapia: enteritis, fibrosis por radiación, osteorradionecrosis, mielopatía, neuropatía/plexopatías braquial, sacro, exacerbación del dolor después de un radiofármaco, cistitis inducida por radiación.
- Postquimioterapia: artralgia, mialgia, inhibidores de la aromatasa, necrosis avascular, dolor abdominal crónico, mucositis, neuropatía.
- Poshormonal: exacerbación del dolor óseo, artralgia, mialgia.
- Posquirúrgico.

2. EVALUACIÓN INICIAL

Un principio fundamental en la evaluación del dolor es creer en el paciente, puesto que el indicador más confiable de la existencia e intensidad del dolor agudo y de cualquier molestia afectiva o de estrés emocional es el informe del paciente (Nivel IV, National Institute of Health, 1987).

Los objetivos de la valoración del dolor por cáncer son:

1. La caracterización adecuada del dolor, incluyendo el síndrome doloroso y su fisiopatología.
2. La evaluación del impacto del dolor y el papel que desempeña en el sufrimiento global del paciente⁶.

En la evaluación inicial del dolor por cáncer se debe caracterizar su fisiopatología y determinar su intensidad y su impacto sobre la capaci-

dad de funcionar del paciente. Un estudio evaluó la relación entre la aflicción psicológica y el dolor en 120 pacientes con cáncer avanzado. Se encontró que la intensidad del dolor puede interferir con la capacidad de caminar, el trabajo normal y las relaciones con otras personas, y es un factor pronóstico importante de la ansiedad. Los autores encontraron que el dolor que interfería con el disfrute de la vida era un factor pronóstico de la depresión¹⁴⁻¹⁵.

La evaluación debe centrarse en los siguientes aspectos:

1. Identificar la causa del dolor.
2. Desarrollar un plan de manejo.
3. Seguimiento de la efectividad del tratamiento y si el dolor no es aliviado, determinar si se debe a progresión de la enfermedad, tratamiento del cáncer o una nueva causa de dolor^{6, 7}.

3. HISTORIA DEL DOLOR

Además de la anamnesis y examen físico general, a los pacientes con cualquier forma de dolor se les debe evaluar una historia específica de dolor. La historia médica anterior del paciente y los tratamientos que ha recibido previamente son muy valiosos para desarrollar un plan de manejo. Además del dolor, los pacientes con cáncer tienen numerosos síntomas como insomnio, depresión, fatiga, ansiedad, rabia, anorexia y los efectos colaterales de intervenciones terapéuticas como náuseas, vómito, disfgia, cefalea, prurito y constipación⁶⁻⁸.

El médico debe valorar las consecuencias del dolor incluyendo la alteración de las actividades de la vida cotidiana, alteraciones psicológicas, de las relaciones familiares y de las actividades profesionales, apetito, vitalidad y preocupaciones económicas⁸⁻¹⁰.

Entre los componentes esenciales de la historia del dolor según la IASP⁴, se incluyen:

1. Localización
2. Intensidad
3. Calidad
 - a. Nociceptivo: dolor, dolor punzante
 - b. Visceral: apretón, calambres

- c. Neuropático: ardor, hormigueo, eléctrico, insensibilidad dolorosa
4. Patrones temporales
5. Factores que lo agravan o mitigan
6. Significado del dolor, presencia de sufrimiento o angustia
7. Factores culturales
8. Historia de medicación

3.1 Características del dolor

La evaluación de las características del dolor proporciona algunos de los datos esenciales para la identificación del síndrome. Estas características incluyen intensidad, calidad, distribución y relaciones temporales.

1. Intensidad: es de vital importancia para establecer la decisión terapéutica (Organización Mundial de la Salud, 1996). Indica la urgencia con la que se requiere el alivio e influye en la elección del fármaco analgésico, la vía de administración y la frecuencia de la dosis. Además, puede ayudar a definir el mecanismo del dolor y el síndrome subyacente⁷.
2. Calidad: sugiere, con frecuencia, su fisiopatología. Los dolores nociceptivos somáticos son, habitualmente, bien localizados y descritos como agudos, urentes, pulsátiles u opresivos. Los dolores nociceptivos viscerales son, por lo general, difusos y pueden ser punzantes o como calambres cuando son ocasionados por la destrucción de una víscera hueca, o urentes, agudos o pulsátiles cuando se deben al compromiso de cápsulas de órganos o del mesenterio. Los dolores de tipo neuropático pueden ser descritos como una quemazón con sensación de hormigueo o parecidos a una descarga (lancinantes)^{7, 8}.
3. Distribución: los pacientes con cáncer experimentan con frecuencia dolor en más de una localización. La distinción entre dolor focal, multifocal y generalizado puede ser importante en la selección de la terapia, como es el caso de un bloqueo nervioso, radioterapia o los procedimientos quirúrgicos. La localización y distribución del dolor son características muy importantes que ayudan a entender su fisiopatología. Se debe investigar si el dolor está localizado o referido, si es superficial o visceral. Para una valoración eficaz y fácil de entender, se utilizan los diagramas corporales encontrados en algunos instrumentos de valoración⁴⁻⁶.

4. Relaciones temporales: el dolor relacionado con el cáncer puede ser agudo o crónico. El dolor agudo se define por un inicio reciente y una historia natural caracterizada por ser transitoria. Se asocia con frecuencia con francas conductas dolorosas (gemidos, muecas, inmovilidad), ansiedad y signos de hiperactividad simpática como diaforesis, hipertensión y taquicardia.

El dolor crónico relacionado con un tumor es generalmente de tipo inicio insidioso y aumenta de forma progresiva con el crecimiento del tumor. Las conductas dolorosas y la hiperactividad simpática puede que no se encuentren y el dolor puede estar asociado con ansiedad y/o depresión y síntomas vegetativos (astenia, anorexia y alteración del sueño).

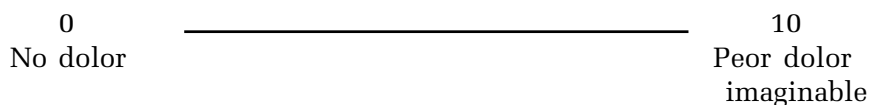
Las exacerbaciones transitorias de dolor intenso sobre una nivel basal de dolor moderado se describen como dolor irruptivo o incidental y pueden estar ocasionadas por acciones voluntarias del paciente como movimiento, micción, tos o defecación o acciones involuntarias como distensión intestinal⁴⁻⁷.

3.2 Escalas de dolor

3.2.1 Escalas unidimensionales

Aunque es difícil medir la intensidad del dolor, es la base para el desarrollo de un plan de tratamiento y evaluación de la efectividad de las intervenciones terapéuticas.

1. *La escala numérica*: es la escala más simple y utilizada y consiste en preguntarle al paciente en qué número califica su dolor entre 0 y 10. Se define como 0 a la ausencia de dolor y 10 al peor dolor imaginable.
2. *La escala visual análoga*: consiste en señalar la magnitud del dolor en una línea que mide diez centímetros y está marcada en los extremos con "no dolor" y "el peor dolor imaginable".



3. *Escala de los adjetivos*: el paciente describe su dolor como: no-dolor, leve, moderado, severo, hasta el peor dolor posible.
4. *La escala de las caras*: la valoración del dolor en niños aún es más difícil por la incapacidad para describirlo. Esta escala representa seis dibujos de rasgos faciales^{5-7, 19}.



Faces Pain Scale - Revised. ©2001 IASP.

Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough (2001)

3.2.2 Escalas multidimensionales

Evalúan el dolor en tres dimensiones: sensorial, afectiva y evaluativa y proporcionan más información sobre el estado del paciente, además de la intensidad.

Los instrumentos más utilizados son:

- Cuestionario breve de dolor
- Sistema de evaluación de síntomas de Edmonton (ESAS)
- Cuestionario de McGill

El sistema ESAS (Edmonton Symptom Assessment System)

La necesidad de un sistema de clasificación para el dolor en el cáncer llevó a la formulación del sistema de clasificación de Edmonton^{15, 16}. Este sistema se ha perfeccionado con datos probatorios sobre la validez, con la participación de un panel internacional de expertos en el tema¹⁷ y un estudio multicéntrico para determinar la fiabilidad de los evaluadores y el valor predictivo¹⁸. Es importante entonces la aceptación de un sistema de clasificación reconocido internacionalmente para el dolor del cáncer para mejorar la valoración del dolor, para posibilitar un acercamiento al pronóstico y el tratamiento clínicos, y permitirles a los investigadores comparar los resultados en relación con el control del dolor en el cáncer¹⁸.

La escala Edmonton mide el dolor y nueve síntomas diferentes en categorías numéricas de 0 a 10 y permite realizar la evaluación del dolor, ánimo y otros síntomas en forma muy ágil¹⁹⁻²⁰.


El cuestionario de Mc Gill: (CDM)

Fue diseñado para medir las tres dimensiones principales del dolor: sensorial (p. e. dolor penetrante, lancinante o punzante), afectiva (p. e. dolor sofocante, atemorizante, agotador o cegador) y cognitiva (intensidad del dolor). Son cerca de 100 palabras que describen el dolor, agrupadas

McGill Pain Questionnaire

Patient's Name _____ Date _____ Time _____ am/pm

PRI: S _____ A _____ E _____ M _____ PRI(T) _____ PPI _____
 (1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20)

1 FLICKERING QUIVERING PULSING THROBING BEATING POUNDING 2 JUMPING FLASHING SHOOTING 3 PRICKING BORING DRILLING STABBING LANCINATING 4 SHARP CUTTING LACERATING 5 PINCHING PRESSING CHAWING CRAMMING CRUSHING 6 TUGGING PULLING WRENCHING 7 HOT BURNING SCALDING SEARING 8 TINGLING ITCHY SMARTING STINGING 9 DULL SORE HURTING ACHING HEAVY 10 TENDER TAUT RASPING SPLITTING	11 TIRING EXHAUSTING 12 SICKENING SUFFOCATING 13 FEARFUL FRIGHTFUL TERRIFYING 14 PUNISHING GRUELING CRUEL VICIOUS KILLING 15 WRETCHED BLINDING 16 ANNOYING TROUBLESOME MISERABLE INTENSE UNBEARABLE 17 SPREADING RADIATING PENETRATING PIERCING 18 TIGHT NUMB DRAWING SQUEEZING TEARING 19 COOL COLD FREEZING 20 NAGGING NALSEATING AGONIZING DREADFUL TORTURING PPI 0 NO PAIN 1 MILD 2 DISCOMFORTING 3 DISTRESSING 4 HORRIBLE 5 EXCRUCIATING	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>BRIEF _____</td> <td>RHYTHMIC _____</td> <td>CONTINUOUS _____</td> </tr> <tr> <td>MOMENTARY _____</td> <td>PERIODIC _____</td> <td>STEADY _____</td> </tr> <tr> <td>TRANSIENT _____</td> <td>INTERMITTENT _____</td> <td>CONSTANT _____</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  </div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>E = EXTERNAL</td> </tr> <tr> <td>I = INTERNAL</td> </tr> </table> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>COMMENTS</p> </div>	BRIEF _____	RHYTHMIC _____	CONTINUOUS _____	MOMENTARY _____	PERIODIC _____	STEADY _____	TRANSIENT _____	INTERMITTENT _____	CONSTANT _____	E = EXTERNAL	I = INTERNAL
BRIEF _____	RHYTHMIC _____	CONTINUOUS _____											
MOMENTARY _____	PERIODIC _____	STEADY _____											
TRANSIENT _____	INTERMITTENT _____	CONSTANT _____											
E = EXTERNAL													
I = INTERNAL													

Cuestionario de McGill. Los términos de descripción del dolor se dividen en cuatro grupos: sensoriales (S. 1-10), afectos (A, 11-15), evaluativos (E, 16) y misceláneos (M, 17-20). Reproducido de Melzack R. The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277-282.

en las tres categorías descritas y una cuarta de términos misceláneos. El paciente marca los términos que mejor describen su dolor, recibiendo un puntaje por cada uno de ellos; luego se suman para obtener un puntaje total. Desde su introducción en 1975, ha sido usado en numerosos estudios clínicos, mostrando gran reproducibilidad, convirtiéndose en el método más confiable para la evaluación del dolor crónico²⁹⁻³³.

3.3 Mediciones y observaciones de conducta dolorosa

Son especialmente útiles para evaluar el dolor crónico y en particular la respuesta al tratamiento empleado. Los índices más utilizados para la evaluación tienen relación con la actividad diaria del paciente, como por ejemplo actividad laboral, patrón de sueño, actividad sexual y alimentación. Entre las observaciones de conducta dolorosa se destacan los signos de dolor (gemido, facies), la limitación funcional y las alteraciones en el ánimo y las relaciones personales. Si bien estas medidas no cuantifican directamente el dolor, proporcionan datos objetivos que son extremadamente útiles para evaluar la respuesta al tratamiento analgésico o la necesidad de drogas coadyuvantes (sedantes o antidepressivos)¹¹⁻¹³.

3.4 Diario de dolor

Este diario es útil para evaluar la relación entre el dolor y la actividad diaria. El sostén principal de la evaluación del dolor es el informe del paciente mismo. Para mejorar el control del dolor en todas las situaciones, los médicos deben enseñar a las familias a usar instrumentos de evaluación del dolor en sus casas. Se le debe explicar al enfermo cómo describir el dolor, ubicación, cambios de patrón, intensidad o gravedad, factores que lo mejoran o lo agravan, así como la respuesta al tratamiento y el cumplimiento de las metas de control del dolor propuestas^{21, 25-28}.

El dolor se describe utilizando la escala numérica de 0 a 10 durante actividades como caminar, levantarse, sentarse y trabajar.

El uso de medicación y/o el consumo de alcohol pueden ser una información útil. Los diarios del dolor reflejan el dolor del paciente con más seguridad comparado con una descripción retrospectiva que puede sobreestimar o subestimar el dolor.

Las personas que prestan atención al enfermo pueden servir como informantes, especialmente cuando hay problemas de comunicación como en los trastornos cognitivos o diferencia de idiomas. Los familiares del pa-

ciente generalmente informan grados más altos de dolor que el propio autoinforme del paciente²¹. Las diferencias en la evaluación que hace el médico y los profesionales de la salud de la intensidad del dolor son también significativas. Una revisión retrospectiva de 41 expedientes de pacientes encontró un alto acuerdo con las evaluaciones llevadas a cabo por las enfermeras cuando no había presencia de dolor o este era leve, pero el acuerdo era precario cuando se trataba de dolor moderado o grave²².

4. EXAMEN DEL PACIENTE

Se requiere un examen físico completo, incluyendo un examen físico general, examen neurológico, musculoesquelético y valoración del estado mental.

Es importante no limitar el examen solamente a la localización del dolor y a los tejidos y estructuras circundantes^{23, 24}.

4.1 Examen físico general

Consiste en el examen físico completo destacando algunos aspectos importantes como:

1. Apariencia: delgado, caquético, aplanamiento afectivo.
2. Postura: escoliosis, cifosis, utilización de férulas.
3. Marcha: cojera, uso de dispositivos antálgicos o de ayuda.
4. Expresión: dolor, tensión, diaforesis, ansiedad.
5. Signos vitales: hiperactividad simpática (taquicardia, hipertensión), diferencias de temperatura (áreas frías o calientes).

A continuación del examen médico general, se evalúan las áreas del cuerpo dolorosas. Es importante buscar hallazgos que correlacionen el examen físico con la historia.

La inspección de la piel puede revelar cambios en el color, edema, pérdida de pelo, presencia o ausencia de sudor, atrofia o espasmo muscular. El daño de una raíz nerviosa se puede asociar con piel de gallina en el dermatoma afectado.

La palpación permite localizar las áreas dolorosas y la detección de cualquier cambio en la intensidad del dolor en el área durante el examen y revela la presencia o ausencia de algún punto gatillo^{6-11, 24-26}.

4.2 Examen neurológico

Los hallazgos físicos sutiles frecuentemente se encuentran durante el examen neurológico. La función mental es valorada al evaluar la orientación temporo-espacial del paciente, referida a personas, la memoria remota o reciente, la elección de las palabras para describir los síntomas y para contestar las preguntas y su bagaje cultural.

La evaluación de los nervios craneales es necesaria, especialmente en pacientes que se quejan de dolor de cabeza, cuello y hombros. La sensación de los nervios craneales es determinada por el uso de un algodón o de una hoja de papel para el toque ligero y el pinchazo para la propiocepción y la sensación profunda. Siempre hay anomalías sensoriales en el dolor neuropático.

La función motora de los nervios espinales se determina por los reflejos tendinosos profundos, la presencia o ausencia de reflejo de Babinski y los test de fuerza muscular.

La coordinación se evalúa por el test de equilibrio, movimiento rápido de las manos, movimiento del dedo a la nariz, movimiento talón-rodilla, marcha y test de Romberg. La disfunción del cerebelo se detecta frecuentemente durante estas maniobras.

El dolor psicógeno dará lugar a un examen neurológico que no se correlaciona con los hallazgos típicos de patología orgánica. Son comunes las distribuciones dolorosas anormales, como el patrón en guante o calcetín⁵⁻⁹.

Examen musculoesquelético

Las anomalías del sistema musculoesquelético se evidencian en la inspección de la postura del paciente y la simetría muscular. La atrofia muscular significa desuso; la flacidez, debilidad extrema generalmente por parálisis; y los movimientos anormales indican lesión neurológica o daño en la propiocepción. La movilidad limitada en una articulación puede indicar dolor, enfermedad del disco o artritis. La palpación de los músculos ayuda a evaluar el rango de motilidad así como la presencia de puntos gatillo. También se mide la coordinación y la fuerza⁵⁻⁹.

5. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

La causa del dolor se debe definir con la ayuda de la historia clínica, el examen físico y estudios diagnósticos para poder establecer el manejo adecuado del dolor. Mientras se establece el diagnóstico preciso, debe

iniciarse el tratamiento del dolor y otros síntomas, pues pueden transcurrir semanas sin obtener precisión en el diagnóstico.

Se debe clasificar si el dolor es agudo o crónico, de origen nociceptivo o neuropático⁵⁻¹¹.

6. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Ayudan a precisar la causa y extensión de la enfermedad en un momento determinado. Algunos estudios son: radiografía, gamagrafía ósea, ecografía, tomografía, resonancia nuclear magnética, estudios neurofisiológicos, etc.

Algunas veces los exámenes pueden ser dolorosos para el paciente como punciones lumbares, electromiografías, biopsias, etc.; estos procedimientos deben ser realizados solamente si los resultados tienen importancia en el plan terapéutico o en el cambio de tratamiento^{6, 7}.

7. EVALUACIÓN DEL RESULTADO DEL CONTROL DEL DOLOR

Se recomienda evaluar al paciente¹⁵⁻¹⁹.

- A intervalos regulares después de la iniciación del tratamiento.
- Cada vez que se presente el dolor.
- Después de cada intervención farmacológica o no farmacológica.

Se mide en dos formas: disminución de la intensidad del dolor y mejoramiento en el funcionamiento psicosocial. Usar escalas de la intensidad del dolor promedio y en el peor momento. También es útil medir el porcentaje de alivio del dolor, aunque medir la satisfacción del paciente resulta menos útil debido a las expectativas tan bajas que a veces tiene el paciente de poder controlar el dolor.

8. RESUMEN

Valoración clínica⁴

- I. Información relacionada con dolor
 - A. Historia de dolor
 1. Factores paliativos
 2. Cualidades del dolor
 3. Irradiación
 4. Intensidad
 5. Aspectos temporales

- B. Historia médica significativa, localización tumor
- C. Resultados laboratorio y radiológicos
- D. Examen físico pertinente
- II. Diagnóstico de trabajo
 - A. Diagnóstico provisional de dolor
 - B. Estimación de compromiso y sobrevida
 - C. Manejo dolor total
- III. Evaluación diagnóstica continua
 - A. Causas de diferentes dolores
 - B. Impacto psicológico de dolor y enfermedad
- IV. Lista de problemas
 - A. Extensión y curso enfermedad
 - B. Aspectos paliativos
 - C. Planes de contingencia
- V. Retroalimentación del paciente
 - A. Resultados tratamiento inicial
 - B. Diagnóstico de lugares de dolor enmascarados
 - C. Valoración psicológica
 - D. Efectos colaterales

9. GLOSARIO

Algología:	la ciencia y estudio del fenómeno doloroso.
Alodinia:	percepción del dolor ocasionada por estímulos que normalmente no producen dolor.
Analgesia:	ausencia de dolor ante estímulos dolorosos.
Anestesia:	ausencia de todas las sensaciones.
Anestésico:	agente o agentes que producen anestesia regional (v.g. en una parte del cuerpo) o anestesia general (pérdida de la conciencia).
Anestesia dolorosa:	dolor en un área o región anestésica.
Disestesia:	sensación anormal y displacentera, puede ser espontánea o provocada, se aplica a la calidad subjetiva de "dolorosa o no placentera" y no a la dimensión sensorial de su percepción.
Dolor central:	dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nerviosos central (S.N.C.).

- Dolor neurogénico:** dolor iniciado o causado por una lesión, disfunción o trastorno transitorio primario del sistema nervioso central o periférico.
- Dolor neuropático:** cualquier síndrome doloroso en el cual el mecanismo predominante es un sitio de procesamiento somatosensorial aberrante en el sistema nervioso central o periférico.
- Dolor por deafferentación:** dolor dado por la pérdida de las aferencias sensoriales al S.N.C., como ocurre con la avulsión del plejo braquial u otros tipos de lesiones de los nervios periféricos o por patología del S.N.C.
- Hiperestesia:** sensibilidad aumentada a los estímulos.
- Hiperalgia:** respuesta aumentada al estímulo doloroso.
- Hiperpatía:** es la sensación anormal más compleja. Se refiere a una reacción exagerada y anormalmente dolorosa ante un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, en un paciente quien primero percibió el estímulo con menor intensidad por un aumento en el umbral del dolor. El dolor es típicamente descrito por el paciente como explosivo. Los fenómenos de sumación y sensación post-descarga están presentes comúnmente.
- Hipoestesia:** sensibilidad disminuida a los estímulos.
- Hipoalgia:** respuesta disminuida a los estímulos dolorosos. Se presenta un aumento en el umbral doloroso.
- Neuralgia:** dolor que se presenta en el trayecto de uno o más nervios.
- Neuritis:** inflamación de uno o más nervios.
- Neuropatía:** alteración de la función o cambio patológico de un nervio. Cuando compromete un nervio se denomina mononeuropatía; si compromete varios, mononeuropatía múltiple; si es difuso y bilateral, polineuropatía.
- Nocicepción:** proviene del latín "noci": daño. Es el proceso de detección del daño tisular. Toda

nocicepción produce dolor, pero no todo dolor es por nocicepción. El dolor agudo generalmente es producido por nocicepción; el dolor crónico puede ser o no producido por nocicepción. Los aspectos psicológicos juegan un papel muy importante en el dolor crónico.

Nociceptor: es un receptor sensible a estímulos nociceptivos o a estímulos que pueden ser nocivos si se prolongan.

Estímulos nocivos: aquellos estímulos que dañan tejidos normales.

Umbral doloroso: es la mínima sensación que se conoce como dolorosa. En psicofísica umbral es definido como el nivel al cual el 50% del estímulo es reconocido, en tal caso el umbral doloroso sería el nivel al cual el 50% del estímulo podría ser reconocido como doloroso.

Nivel de tolerancia dolorosa: es el mayor grado de dolor que un individuo puede tolerar.

Parestesia: es una sensación anormal ya sea espontánea o provocada, no siempre es molesta.

Radiculalgia: dolor a lo largo de la distribución de una o más raíces nerviosas sensitivas

Radiculopatía: problema funcional o cambio patológico en una o más raíces nerviosas

Radiculitis: inflamación de una o más raíces nerviosas¹.

Sensación postdescarga (after sensation): se refiere a la persistencia anormal de una percepción provocada por un estímulo a pesar de que éste haya cesado⁶.

Síndrome Doloroso

Regional Complejo (SDRC): síndrome caracterizado por un dolor continuo, quemante, alodinia e hiperpatía; es producido por la lesión traumática de un nervio; se presenta disfunción vasomotora, sudoración y cambios tróficos tardíos. Presenta dos tipos: a) SDRC tipo I o distrofia simpática refleja, en el cual lesiones menores del miem-

bro o lesiones en áreas remotas del cuerpo preceden el inicio de los síntomas y b) SDRC tipo II o causalgia que se desarrolla posterior a la lesión de un nervio periférico principal⁷.

Sumación: se refiere a una sensación dolorosa aumentada anormalmente ante un estímulo repetitivo, a pesar de que éste permanezca constante (a la misma intensidad)^{6, 24}.

10. RECOMENDACIONES DE LA IASP PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR EN CÁNCER⁴

- Use herramientas válidas para la edad y las capacidades cognitivas del paciente, con especial atención a las necesidades lingüísticas del paciente.
- Registre los medicamentos que se están tomando actualmente así como los que se usaron en el pasado, incluida la eficacia y los efectos adversos.
- Considere los síndromes comunes de dolor provocado por el cáncer mientras realiza la historia clínica y el examen físico.
- Evalúe el deterioro funcional y la necesidad de tomar medidas de seguridad.
- Incorpore una evaluación psicosocial en la evaluación, incluida la determinación de los objetivos de atención del paciente o de la familia.
- Use un diario del dolor para llevar un registro de la eficacia de las terapias y evaluar los cambios en el dolor.
- Ordene una evaluación diagnóstica (por ejemplo, imagen por resonancia magnética, tomografía computada, análisis de laboratorio) cuando esté justificado y solamente si contribuirá al plan de tratamiento.
- Evalúe la presencia de otros síntomas, ya que hay un alto grado de correlación entre el dolor y la fatiga, el estreñimiento, las perturbaciones del estado de ánimo y otros síntomas.

REFERENCIAS

1. Suros Batlló J., Semiología médica y técnica exploratoria. Edition: 8. Publicado por Elsevier España, 2001. 1184 p.
2. Hjermsstad, Marianne Ja, b; Fainsinger, Robinc; Kaasa, Stein, Current Opinion in supportive and Palliative Care Volume 3(1), March 2009, p. 24-30.

3. Arias S., et al. Líneas de investigación para el control del cáncer en Colombia. Documento Técnico. Serie de Documentos técnicos INC. Http: // www.Incancerologia.Gov.Co/
4. www.iasp.org
5. Paelle Carlos, Norberto Bilbeny, El Dolor, De lo molecular a lo clínico, Publicaciones técnicas Mediterráneo Ltda., Santiago de Chile, tercera edición, 2005, p. 491-507.
6. Plancarte, Ricardo; Mayer, Francisco. Manual de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos en Pacientes con Cáncer, Méjico, editorial Mc Graw Hill, 2003.
7. Stephen B. McMahon, Koltzenburg Martin, Wall y Melzack. Tratado del dolor, evaluación del dolor oncológico, Elsevier, Madrid, 2007, p. 1131-1154.
8. Raj P. Prithvi. Practical Management of pain, Copyright 2002 W. B. Saunders, third edition.
9. Borsook D., Lebel A., Buckman M., Massachusetts General Hospital, Tratamiento del Dolor, Madrid, 1999.
10. Álvarez, Tiberio. El Dolor, Problemática y tratamiento, editorial Por Hacer Ltda, Medellín, 1986.
11. Loeser J., Stephen B., Bonica. Terapéutica del dolor, 3 edición, Mc Graw Hill, 2003.
12. Chung JW, Wong TK, Yang JC. The lens model: assessment of cancer pain in a Chinese context. *Cancer Nurs* 23 (6): 454-461, 2000.
13. Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, et al. Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: new information from multidimensional scaling. *Pain* 1996; 67 (2-3): 267-273.
14. Greenwald HP. Interethnic differences in pain perception. *Pain* 1991; 44(2): 157-163.
15. Bates MS, Edwards WT, Anderson KO. Ethnocultural influences on variation in chronic pain perception. *Pain* 1993; 52(1): 101-112.
16. Fine PG, Miaskowski C, Paice JA: Meeting the challenges in cancer pain management. *J Support Oncol* 2004; 2(6 Suppl 4): 5-22; quiz 23-24.
17. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, et al. Psychological distress of patients with advanced cancer: influence and contribution of pain severity and pain interference. *Cancer Nurs* 2006; 29(5): 400-405.
18. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(2): 144-150.
19. Otis-Green S, Sherman R, Perez M, et al. An integrated psychosocial-spiritual model for cancer pain management. *Cancer Pract* 2002; 10(Suppl

- 1): S58-S65. Bruera E, MacMillan K, Hanson J, et al. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain* 1989; 37(2): 203-209.
20. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(5): 348-355.
21. Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Lawlor PG. A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for Cancer Pain. *Palliat Med* 2005; 19(6): 466-476.
22. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG, et al. A multicenter study of the revised Edmonton Staging System for classifying cancer pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(3): 224-237.
23. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. A "TNM" classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP). *Support Care Cancer* 2008; 16(6): 547-555.
24. Gómez P., Valero F. en Eslava S. Javier, Guevara O., Pablo Gómez, *Semiología Quirúrgica, Semiología dolor*, Universidad Nacional de Colombia, 2007, p. 63-73.
25. Buggedo G, Dagnino J, Muñoz H, Torregrosa S. Escala visual análoga: Comparación de seis escalas distintas. *Rev Chil Anestesia* 1989; 18: 132.
26. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, et al. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22: 1-31.
27. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; ii: 1127-1131.
28. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Anesth Clin North Am* 1992; 10: 229-246.
29. Melzack R. The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-282.
30. Allen RS, Haley WE, Small BJ, et al. Pain reports by older hospice cancer patients and family caregivers: the role of cognitive functioning. *Gerontologist* 2002; 42(4): 507-514.
31. Bruera E, Willey JS, Ewert-Flannagan PA, et al. Pain intensity assessment by bedside nurses and palliative care consultants: a retrospective study. *Support Care Cancer* 2005; 13(4): 228-231.
32. Jensen MP, Karoly P. Measurement of cancer pain via patient self-report. In: Chapman CR, Foley KM, eds. *Current and Emerging Issues in Cancer Pain: Research and Practice*. New York, NY: Raven Press, 1993, pp. 193-218.
33. Hølen JC, Hjerstad MJ, Loge JH, et al. Pain assessment tools: is the content appropriate for use in palliative care? *J Pain Symptom Manage* 2006; 32(6): 567-580.

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR POR CÁNCER

CARLOS MORENO B.

El dolor es uno de los más frecuentes y devastadores síntomas en los pacientes con cáncer y, con frecuencia, su intensidad se incrementa a medida que la enfermedad progresa. Una revisión sistemática que abarcó la literatura científica de 40 años encontró una prevalencia de dolor en cerca del 53% de los pacientes enfermos de cáncer, de los cuales la tercera parte lo calificó como moderado o severo. Además, una tercera parte de los pacientes continuó con dolor a pesar del tratamiento curativo (Van den Beuken-van Everdingen MH, et al., 2007). Los mismos autores, en un estudio en Holanda, confirmaron esos hallazgos (Van den Beuken-van Everdingen MH, et al., 2007).

En el 65%-85% de los pacientes afectados de cáncer, el dolor crónico es producido por el tumor primario, o sus metástasis, que afectan directamente las fibras nerviosas aferentes (Foley KM, 1979). El tipo de tumor canceroso, su extensión, o su localización, no está necesariamente correlacionado con los síntomas, y el mismo cáncer en diferentes pacientes puede tener sintomatología muy diferente. Por ejemplo, pequeñas lesiones óseas pueden ser muy dolorosas mientras que cánceres extensos de tejidos blandos pueden ser asintomáticos (Mantyh PW, 2006). Por otra parte, las lesiones cancerosas pueden producir afecciones a distancia, no relacionadas directamente con el tumor o con sus metástasis, conocidas como Síndromes Paraneoplásicos. Si bien, estos síndromes no son frecuentes, algunos de ellos pueden cursar con dolor crónico (Rees JH, 2004).

La terapia por cáncer (quimioterapia, cirugía o radioterapia) es la causa del dolor en aproximadamente 15% a 25% de los pacientes tratados (Higginson IJ, 1997). Finalmente, 3% a 10% de los pacientes con cáncer tienen dolor causado por problemas no relacionados con cáncer y, en ellos, los síndromes dolorosos reflejan lo que se observa comúnmente en la población no cancerosa (Bruera E, Neumann CM, 1999). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los enfermos de cáncer pueden sufrir depresiones del sistema inmune que los hace propensos a padecer infecciones virales, como herpes zóster, con un alto riesgo de desarrollar neuralgia post-herpética.

A continuación, se revisarán algunos aspectos relevantes de la fisiopatología del dolor relacionado con el tumor primario o sus metástasis y del dolor relacionado con el tratamiento anticanceroso.

DOLOR CAUSADO POR EL TUMOR PRIMARIO O SUS METÁSTASIS

Los tumores malignos primarios o sus metástasis pueden producir diferentes tipos de dolor. En relación con el tiempo de evolución se pueden presentar dolores agudos o dolores crónicos. No es raro, sin embargo, que un paciente aquejado de dolor crónico tenga períodos de reactivación o nuevos dolores con las características de dolor agudo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los pacientes pueden tener dolores de tipo nociceptivo, neuropático o mixto.

Dolor nociceptivo

Los dolores nociceptivos son los desencadenados por patologías tisulares que activan de manera directa a los nociceptores, ya sea por compresión, tracción, infiltración, o alteraciones metabólicas o químicas. Los dolores nociceptivos pueden clasificarse, a su vez, como dolores somáticos o viscerales, según las estructuras corporales afectadas.

Las células tumorales secretan varias sustancias que pueden estimular de manera directa o sensibilizar los nociceptores, originando dolor nociceptivo. Entre esas sustancias se encuentran: prostaglandinas, endotelinas, interleuquinas pro-inflamatorias y factores de crecimiento.

Las prostaglandinas son lípidos derivados del ácido araquidónico mediante la acción de la enzima ciclo-oxigenasa (COX) en sus diferentes formas. Experimentalmente se ha demostrado que la COX-2, además de su papel sensibilizador de los nociceptores, está implicada en angiogénesis y crecimiento de tumores cancerosos (Masferrer JL, et al., 2000).

La endotelina-1 es expresada en cantidad importante en varios tumores, como los de próstata, y se ha logrado correlacionar la intensidad del dolor en pacientes con cáncer de próstata y los niveles plasmáticos de endotelinas (Nelson JB, 1995). Su aplicación directa en los nervios periféricos induce comportamiento doloroso en animales de experimentación (Davar G, et al., 1998).

Las Interleuquinas son citoquinas producidas por los linfocitos. Entre ellas, la 1 y la 6 juegan papel en la activación de procesos inflamatorios relacionados con dolor nociceptivo (Oprea A, Kress M, 2000).

Los Factores de crecimiento son proteínas que, como su nombre lo indica, son capaces de estimular el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. Entre ellos, el factor de crecimiento transformador (TGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) se encuentran aumentados en algunos cánceres en el humano (Stoscheck CM, King LE Jr, 1986; Silver BJ, 1992; Roman C, et al., 2001; Poon RT, et al., 2002).

Los cánceres de seno, pulmón y próstata tienen tendencia a hacer metástasis óseas que con frecuencia dan una sintomatología dolorosa, además de hipercalcemia, fracturas y compresión de la médula espinal (Mantyh PW, 2005). La fisiopatología del dolor secundario a metástasis óseas no está bien aclarada, pero se considera que diversas sustancias químicas provenientes de células tumorales, de células inflamatorias y de las mismas células óseas pueden jugar papel en la génesis del dolor.

Se plantea que el dolor óseo se origina principalmente en el periostio, pero esa explicación no es válida en los pacientes cuya patología es predominantemente de la médula ósea o del hueso mineralizado, donde no hay un compromiso importante del periostio (Rubens R, 2000).

Estudios en ratas, con cáncer de huesos, han mostrado evidencias de sensibilización periférica de los nociceptores debida a la liberación de Sustancia P, y extensa reorganización neuroquímica de los segmentos de la médula espinal que reciben aferencias de las neuronas aferentes primarias que inervan el hueso invadido por el tumor (Schwei MJ, et al., 1999). En esa reorganización se evidencia hipertrofia de los astrocitos y disminución en la expresión de los recaptadores de glutamato que, a su vez, llevaría a sensibilización central, incremento en los niveles extracelulares de glutamato con el consiguiente ingreso de iones de calcio y excitotoxicidad neuronal (Fukamachi S, et al., 2001).

Otras sustancias provenientes del estroma tumoral, que pueden ocasionar sensibilización periférica o excitar directamente a los nociceptores, como ya se mencionó atrás, son las prostaglandinas, el factor de necrosis tumoral alfa, algunas interleuquinas proinflamatorias, las endotelinas, y algunos factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (Mantyh PW, 2005).

La acidosis del microambiente extracelular y la liberación de hidrogeniones inducida por la hipertrofia y la proliferación de los osteoclastos pueden tener, también, participación en la génesis del dolor del cáncer óseo, pues la mayoría de las neuronas sensitivas que inervan el hueso expresan receptores de ácidos, tales como el receptor de vanilloide TRPV1 y canales iónicos sensibles a ácidos (ASICs) (Guo A, et al., 1999; Olson TH, et al., 1998).

Dolor neuropático

Los dolores neuropáticos son los causados directamente por una lesión que afecta el sistema somatosensorial, central o periférico (Treede RD. et al., 2008). Se han postulado diferentes mecanismos que pueden explicar la génesis del dolor neuropático: 1. Actividad autónoma de fibras nerviosas lesionadas, debida en primer lugar a la génesis de generadores o marcapasos ectópicos, fundamentalmente, por expresión de nuevos canales de sodio voltaje dependientes, y, en segundo lugar por mecanismos de sensibilización central. 2. Hiperexcitabilidad de fibras nerviosas indemnes, ya sea por sensibilización periférica de los nociceptores, o por reorganización de las terminales en el asta anterior de la médula espinal, y 3. Alteraciones del sistema modulador endógeno (Moreno C, Hernández JJ, 2006).

Aunque la mayoría de los tumores no tienen una innervación importante por neuronas sensoriales o simpáticas (Seifert P, Spitznas M, 2001), en aquellos casos en que el tumor es de crecimiento rápido puede ocurrir compresión, lesiones mecánicas, isquemia o lisis de proteínas de los nervios, con el consiguiente dolor neuropático (Mercadante S, 1997).

En relación con el dolor neuropático ocasionado por algunos tumores malignos óseos, es importante mencionar que en modelos animales de cáncer óseo se ha visto que el tumor, al crecer dentro del hueso, de manera progresiva, inicialmente se pone en contacto, luego lesiona y, finalmente, destruye las terminales de las fibras sensoriales que inervan el hueso y la médula ósea.

Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos son afecciones raras desencadenadas por un sistema inmune alterado como respuesta a una neoplasia. Se definen como síndromes clínicos caracterizados por efectos sistémicos no metastáticos que acompañan a enfermedades malignas. Los síntomas son muy variados y, en ocasiones, son la primera manifestación de un cáncer. Se estima que los síndromes paraneoplásicos neurológicos ocurren en menos del 1% de los pacientes con cáncer y, de éstos, solo una pequeña fracción tiene dolor como síntoma predominante. La neuropatía sensorial paraneoplásica es, con frecuencia, dolorosa y se produce por inflamación de ganglios de la raíz dorsal. También pueden encontrarse otras afecciones del sistema nervioso periférico que cursan con dolor, como neuropatías sensoriales, sensoriomotoras y desmielinizantes inflamatorias agudas.

Al parecer, la mayor parte de los síndromes paraneoplásicos son producidos por anticuerpos que reaccionan con antígenos intra o extracelulares,

productos de una expresión anormal de antígenos comunes para las neuronas y los tumores. Lo anterior llevaría a la inducción de una respuesta inmune que reaccionaría con esos dos tipos de células (Rees JH, 2004); sin embargo, en muchos pacientes que tienen un síndrome paraneoplásico evidente no se han hallado anticuerpos antineuronales.

DOLOR RELACIONADO CON LA TERAPIA ANTICANCEROSA

La terapia utilizada para el manejo de los tumores cancerosos (cirugía, quimioterapia o radioterapia), con frecuencia es la causa de dolor severo, especialmente de tipo neuropático, en esos pacientes.

Cirugía

El tratamiento quirúrgico del cáncer puede ocasionar varios síndromes dolorosos crónicos que contribuyen a empeorar la calidad de vida de los pacientes. Entre los más frecuentes están los dolores neuropáticos secundarios a mastectomía, toracotomía, disección radical del cuello y amputación de extremidades (Fadul CE, 2006). El dolor en estos pacientes, básicamente se debe a daño de los axones nociceptivos durante el procedimiento quirúrgico, pero se debe tener en cuenta que los nervios motores tienen *nervi nervorum* sensoriales y podrían, también, dar lugar a este tipo de dolor.

Varios estudios sugieren que la incidencia de dolor crónico después de cirugía por cáncer de seno puede ser cercana al 50% de los casos (Tasmuth T, et al., 1995; Kwekkeboom K, 1996; Fassoulaki A, et al., 2000). Por ello, es importante considerar los tres principales síndromes de dolor neuropático secundarios a cirugía por cáncer de seno: el dolor de seno fantasma, el dolor por neuroma y la neuralgia intercostobraquial (Jung BF, et al., 2003).

Se ha propuesto que el dolor de seno fantasma se origina por la presencia de dolor previo a la amputación, lo que lleva a la formación de una memoria cortical del dolor, que permite una reorganización cortical después de la amputación. Esta reorganización, a su vez, se perpetúa por estímulos provenientes de la periferia, como descargas ectópicas y activación del sistema simpático (Flor H, et al., 2000).

Luego de la cirugía de cáncer de seno pueden aparecer cicatrices dolorosas. La causa del dolor suelen ser la presencia de neuromas o la compresión de pequeñas fibras nerviosas, por el tejido cicatricial. Los neuromas son zonas de actividad anormal y generación de "marcapasos" ectópicos por la presencia de gran número de canales de sodio voltaje-dependien-

tes (Kretschmer T, et al., 2002). Por ello, su estimulación mecánica da lugar a la actividad de fibras C con el consiguiente dolor tipo corrientazo (Signo de Tinnel).

En las pacientes que sufren de neuralgia intercostobraquial postoperatoria se ha descrito importante déficit sensorial, menores umbrales al dolor producido por presión y un mayor flujo sanguíneo cutáneo en el lado operado. Por su parecido con los síntomas y signos de pacientes con neuralgia postherpética, se ha propuesto que esos hallazgos son el resultado de una sensibilización central mantenida por estímulos originados en los aferentes primarios lesionados (Rowbotham MC, et al., 1998).

Radioterapia

Desde hace varias décadas, se conoce que la radioterapia puede producir lesiones de plexos por sus efectos tóxicos directos sobre los axones y sobre los *nervi vasorum* con la producción de microinfartos neurales (Greenfield MM, Stark GM, 1948). Estos efectos tóxicos están relacionados con la dosis total de radiación y con dosis por fracción (Bradley WG, et al., 1977). El desarrollo de la plexopatía no es inmediato al tratamiento. El tiempo de latencia entre la radioterapia y la aparición del cuadro clínico varía entre 3 meses y 20 años, en diferentes estudios (Kori SH, et al., 1981; Killer HE, Hess K, 1990; Fathers E, et al., 2002), y es posible que la administración de quimio y radioterapia puedan aumentar la incidencia de plexopatía por radiación (Jaekle KA, 2004). Otros factores que pueden aumentar el riesgo son la hipertermia, la cirugía, fármacos radiosensibilizadores y la edad del paciente.

La lesión del plexo braquial, por el tratamiento del cáncer de seno, es la complicación más frecuente de la radioterapia, pero también se han descrito lesiones del plexo lumbosacro, de las raíces motoras del miembro inferior, de troncos nerviosos y de nervios craneales (Antoine JC, Camdessanché JP, 2007).

Quimioterapia

Varios fármacos utilizados en quimioterapia son agentes neurotóxicos con efectos nocivos que dependen de la dosis. Como la barrera sangre-nervio es parcialmente protectora, pero menos eficiente que la barrera sangre-cerebro, el cuadro clínico más frecuente es el de una neuropatía dolorosa del tipo denominado "dying-back", en el que la degeneración del nervio se realiza de la periferia hacia el cuerpo celular, a diferencia de la típica degeneración walleriana. En otros casos, el cuadro

fisiopatológico es debido a una lesión de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, de la cubierta de mielina, o de las células de Schwann (Pratt RW, Weimer LH, 2005).

La Vincristina produce una neuropatía axonal al unirse a la tubulina. De esa manera altera los microtúbulos axonales y, por consiguiente, el transporte axonal (Graf WD, et al., 1996). El Cisplatín y el Oxaliplatín se ligan al ADN y ocasionan una detención de la división celular. En el sistema nervioso, al parecer, lesionan los ganglios de la raíz dorsal con el daño consiguiente de los axones de los nervios sensitivos y de las vías de las columnas dorsales (Karup-Hansen A, et al., 1999; Lehky TJ, 2004). El Suramín bloquea receptores de factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento Neural (NGF) y también aumenta la Ceramida, sustancia que activa una vía de muerte celular programada. Por lo anterior, puede ocasionar una neuropatía axonal o una neuropatía aguda desmielinizante (Peltier AC, Russell JW, 2002). La Talidomida, conocida por sus efectos teratogénicos, causa una neuropatía de predominio sensorial, de tipo axonal que afecta fibras delgadas y gruesas. Su mecanismo neurotóxico no es conocido, pero se sabe que inhibe la activación del Factor de Transcripción Nuclear (NF)-κB que es importante para la supervivencia de las neuronas sensoriales (Giannini F, Briani C, 2003; Briani C, et al., 2004). Finalmente, los taxoides Paclitaxel y Docetaxel producen una neuropatía periférica sensorial dolorosa cuyo mecanismo de producción es desconocido (Hilkens Ph, et al., 1996; van Gerven JM, et al., 1994).

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes enfermos de cáncer puede sufrir de dolor severo en algún momento de su enfermedad, y la intensidad del dolor tiende a incrementarse a medida que la enfermedad avanza. El dolor que afecta a estos pacientes puede ser de cualquier tipo: agudo o crónico; nociceptivo, neuropático o mixto; relacionado con el tumor, con el tratamiento, o con cambios inmunológicos secundarios a la enfermedad primaria. Además, los pacientes pueden sufrir de dolores ocasionados por factores diferentes a su enfermedad de base. Los mecanismos fisiopatológicos que ocasionan el dolor son muy variados y es necesario tenerlos en cuenta para lograr un manejo adecuado del mismo y para brindarle al paciente la mejor calidad de vida posible.

REFERENCIAS

- Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75-86.

- Bradley WG, Fewings JD, Cumming WJ, et al. Delayed myeloradiculopathy produced by spinal X-irradiation in the rat. *J Neurol Sci* 1977; 31: 63-82.
- Briani C, Zara G, Rondinoni R, et al. Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erithematosus. *Neurology* 2004.
- Bruera E, Neumann CM. Cancer Pain. In: Max M, ed. *Pain 1999 - An updated review*. Seattle: IASP Press, 1999, pp. 25-35.
- Davar G, Hans G, Fareed MU, et al. Behavioral signs of acute pain produced by application of endothelin-1 to rat sciatic nerve. *NeuroReport* 1998; 9(10): 2279-2283.
- Fathers E, Thrush D, Huson SM, et al. Radiation-induced brachial plexopathy in women treated for carcinoma of the breast. *Clin Rehabil* 2002; 16: 160-165.
- Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemini A. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 350-355.
- Flor H, Birbaumer N, Sherman RA. Phantom limb pain. *Pain Clin Update*. 2000; 8(3): 1-4.
- Fadul CE. Dolor neuropático en el paciente con cáncer. En Hernández JJ, Moreno C, eds. *Dolor Neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo*. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario, 2006, pp. 109-139.
- Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*, 59. New York: Raven Press, 1979.
- Fukamachi S, Furuta A, Ikeda T, et al. Altered expressions of glutamate transporter subtypes in rat model of neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Dev Brain Res* 2001; 132: 131-139.
- Giannini F, Volpi N, Rossi S, Passero S, Fimiani M, Cerase A. Thalidomide-induced neuropathy: a ganglionopathy? *Neurology* 2003; 60: 877-878.
- Graf WD, Chance PF, Lensch MW, et al. Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer* 1996; 77: 1356-1362.
- Greenfield MM, Stark GM. Post-irradiation neuropathy. *AJR Am J Roentgenol* 1948; 60: 617-622.
- Guo A, Vulchanova L, Wang J, Li X, Elde R. Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the P2X3 purinoceptor and IB4 binding sites. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 946-958.
- Higginson IJ. Innovations in assessment: epidemiology and assessment of pain in advanced cancer. In Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z,

eds. Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol. 8. Seattle: IASP Press, 1997, pp. 707-716.

- Hilkens PH, Verweij J, Stoter G, Vecht CJ, van Putten WL, van den Bent MJ. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996; 46: 104-108.
- Jaeckle KA. Neurological manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Seminars in Neurology* 2004; 24(4): 385-393.
- Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104: 1-13.
- Karup-Hansen A, Rietz B, Krarup C, et al. Histology and platinum content of sensory ganglia and sural nerves in patients treated with cisplatin and carboplatin: an autopsy study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25: 29-40.
- Killer HE, Hess K. Natural history of radiation-induced brachial plexopathy compared with surgically treated patients. *J Neurol* 1990; 237: 247-250.
- Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. *Neurology* 1981; 1: 45-50.
- Kretschmer T, Nguyen DH, Beuerman RW, Happel LT, England JD, Tiel RL, Kline DG. Painful neuromas: a potential role for a structural transmembrane protein, ankyrin G. *J Neurosurg* 2002; 97: 1424-1431.
- Kwekkeboom K. Postmastectomy pain syndromes. *Cancer Nurs* 1996; 19: 37-43.
- Lehky TJ, Leonard GD, Wilson RH, et al. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy. *Muscle Nerve* 2004; 29: 387-392.
- Mantyh PW. Pathophysiology of Bone Cancer Pain. In Justins DM, ed. *Pain 2005- An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, Seattle, IASP Press, 2005, pp. 187-195.
- Mantyh PW. Cancer pain: causes, consequences and therapeutic opportunities. In McMahon SB, Kolzenburg M, eds. *Wall and Melzck's Textbook of Pain*, Elsevier, 5th ed. 2006, pp. 1087-1097.
- Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of ciclooxigenase-2 inhibitors. *Cancer Research* 2000; 60(5): 1306-1311.
- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69 (1-2): 1-18.

- Moreno C, Hernández JJ. Neurobiología del dolor neuropático. En Hernández JJ, Moreno C, eds. *Dolor Neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo*. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario, 2006, pp. 34-44.
- Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nature Medicine* 1995; 1(9): 944-999.
- Olson TH, Riedl MS, Vulchanova L, Ortiz-Gonzalez XR, Elde R. An acid sensing ion channel (ASIC) localizes to small primary afferent neurons in rats. *Neuroreport* 1998; 9: 1109-1113.
- Oprea A, Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *Journal of Neuroscience* 2000; 20(16): 6289-6293.
- Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 633-638.
- Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(4): 1207-1225.
- Pratt RW, Weimer LH. Medication and Toxin-Induced Peripheral Neuropathy. *Seminars in Neurology* 2005; 25(2): 204-216.
- Rees JH. Paraneoplastic Syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(Suppl II): ii43-ii50.
- Roman C, Saha D, Beauchamp R. TGF-beta and colorectal carcinogenesis. *Microscopy Research and Techniques* 2001; 52(4): 450-457.
- Rowbotham MC, Petersen KL, Fields HL. Is postherpetic neuralgia more than one disorder? *Pain Forum* 1998; 7: 231-237.
- Rubens R. Clinical aspects of bone metastases. In: Body JJ, ed. *Tumor Bone Diseases and Osteoporosis in Cancer Patients*. New York: Marcel Dekker, 2000, pp. 85-96.
- Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 1999; 19: 10886-10897.
- Seifert P, Spitznas M. Tumours may be innervated. *Virchow Archiv* 2001; 438 (3): 228-231.
- Silver BJ. Platelet-derived growth factor in human malignancy. *Biofactors* 1992; 3(4): 217-227.

- Stoscheck CM, King LE Jr. Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. *Cancer Research* 1986; 46(3): 1030-1037.
- Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 453-459.
- Treede RD, et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
- Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
- 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; 132: 312-320.
- Van Gerven JM, Moll JW, van den Bent MJ, et al. Paclitaxel (Taxol) induces cumulative mild neurotoxicity. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1074-1077.

ANÁLISIS CLÍNICO DEL DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

JOHN JAIRO VARGAS

En el 2002 había 10.9 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo. Morirán 6.7 millones por cáncer en un año y 24.8 vivirán con cáncer en los próximos tres años en el mundo¹.

En cuanto al dolor en cáncer los datos epidemiológicos nos afirman que el dolor como síntoma está al momento del diagnóstico en un 50% de prevalencia y aumenta a un 70% y 90% con el avance de la enfermedad. Aun los sobrevivientes de cáncer llegan a experimentar en un 30% dolor². Por eso no es un error afirmar que el alivio del dolor en los pacientes con cáncer es un imperativo científico y ético.

El dolor es la expresión de variables multidimensionales: físicas, psicológicas, socio-familiares y espirituales. La IASP (asociación internacional para el estudio del dolor) definió: "el dolor como una sensación y expresión de calidad displacentera que habla de una noxa actual o potencial"³.

Al profundizar en la definición dada anteriormente se comprende por qué un enfoque integral e interdisciplinario es el más adecuado para la atención de estos pacientes. Si se revisa la definición de cuidados paliativos se comprende que su metodología cumple con esos criterios: "Enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento, por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos y espirituales"⁴.

Esta definición determina que la evaluación del dolor por cáncer se debe hacer a través de la aplicación de un método científico y académico para su alivio. La manera más eficiente de aliviar el dolor en los pacientes con cáncer es lograr una buena valoración del dolor, la cual se inicia desde el momento de la primera entrevista, se continúa a intervalos regulares durante el tratamiento, se repite al iniciar un nuevo analgésico para monitorear la respuesta del mismo⁵. La historia clínica es fundamental en la evaluación del dolor. De manera resumida se enuncian los principales factores en la misma a tener en cuenta:

La anamnesis: debe incluir ítems como: evolución del dolor en el tiempo, topografía y su irradiación (patrón neurológico) o referencia (patrón visceral), factores que lo agravan o lo alivian, síntomas asociados. Si interfiere o no con el sueño y con que actividades de la vida diaria. En las escalas del dolor debe registrarse el peor dolor y el menor dolor en la última semana percibido por el paciente. Preguntar si hay dolor basal y episódico o *breakthrough pain* así como los tratamientos recibidos previamente, lo que dará un indicio de cómo debe iniciarse el enfoque farmacológico actual. Los factores psicosociales y antecedentes de consumo de sustancias adictivas deberán quedar registrados también. Se debe tener presente que los pacientes con cáncer generalmente tienen más de un tipo de dolor y eso es importante definirlo desde la anamnesis. El dolor incidental o *breakthrough pain* debe ser evaluado de una manera aparte para poder seguir su trayectoria en el tiempo⁹.

Examen físico: desde el momento de iniciarse la entrevista se puede detectar la apariencia y el estado anímico del paciente; las maniobras de palpación, percusión y auscultación se deben practicar buscando datos al examen físico que terminen de orientar las hipótesis formuladas en la anamnesis. Como las metástasis óseas son la primera causa de dolor en cáncer, todas las maniobras en las articulaciones y huesos afectados por el dolor deben ser realizadas con énfasis en los arcos de movimiento y si están o no restringidos por dolor. El examen neurológico completo se deberá realizar principalmente en pacientes con dolor neuropático, trastornos de la marcha, sospecha de compresión epidural y cefalea, entre otros.

Existen barreras importantes que se deben superar si queremos hacer un diagnóstico correcto del dolor que los pacientes con cáncer presentan. Una de ellas es el saber que los médicos y las enfermeras no registran el dolor como una variable en la historias de consulta externa y de los pacientes hospitalizados, lo que hace más difícil su seguimiento y por ende el adecuado tratamiento⁶. Esto se puede empezar a resolver al colocar el dolor como síntoma de una manera visible en la cama del paciente y en su historia⁷.

Los pacientes también contribuyen en la pobre evaluación del dolor al negarlo en la entrevista. Las principales razones para no reportar el dolor por parte de los pacientes son⁸:

Miedo a que los perciban como "pacientes problema".

Miedo a que la atención al dolor desplace el tratamiento del cáncer.

Creer que el dolor significa progresión del cáncer.

Creer que el dolor es parte "natural" de la historia del cáncer.

Miedo a que se les formulen opiodes.

Miedo a los efectos secundarios de los analgésicos.

Miedo de preocupar a sus familiares.

La forma de aliviar el dolor por cáncer inicia con una adecuada historia clínica, lo cual implica una detallada evaluación del dolor, un buen examen físico y la revisión de las ayudas diagnósticas, pues la primera causa de no respuesta a los tratamientos analgésicos instaurados es la pobre evaluación y seguimiento del dolor. El no realizar un diagnóstico y tratamiento de los otros síntomas no dolorosos que los pacientes con cáncer reportan como: depresión, fatiga, náusea, disnea, boca seca, estreñimiento... colabora de una manera importante en la disminución de la respuesta al tratamiento analgésico, ya que la neuroplasticidad del sistema nervioso generará fenómenos de sensibilización (cronificación del dolor) al recibir múltiples estímulos (entre ellos los de dolor).

La evaluación del dolor debe también considerarse en los momentos finales de la vida de los pacientes, no sólo para que tengan una muerte digna en el sentido de cubrir no sólo las necesidades físicas sino las psicológicas, socio-familiares y espirituales. El alivio del dolor es fundamental para que los familiares se puedan despedir y realizar un proceso de duelo adecuado¹⁰.

Existen diferentes formas de enfocar los síndromes dolorosos en cáncer: por síndromes o causas físicas del dolor como lo propusieron Portenoy y Caraceni¹¹ o por los mecanismos fisiopatológicos de producción del dolor¹². Independiente del tipo de evaluación del dolor que utilicemos (por síndromes dolorosos o mecanismos fisiopatológicos), debemos incluir escalas o herramientas que sirvan para realizar un adecuado seguimiento del tratamiento analgésico.

Tipos de escalas para medir el dolor en pacientes con cáncer:

Unidimensional:

- Análoga visual
- Numérica
- Categorías

Unidimensional auxiliar:

- Alivio del dolor

- Satisfacción del paciente

Multidimensional:

- Cuestionario del dolor de McGill
- Memorial Pain Assessment Card
- Wisconsin Brief Pain Questionnaire

Calidad de vida:

- Functional Living Index-Cancer
- Spitzer Uniscale
- Rotterdam Symptom Checklist
- European QLQ-C30
- Functional Assessment of Cancer Therapy
- Edmonton Symptom Assessment System

El otro aspecto a considerar es la forma en que el dolor se presenta, lo que se conoce en español como dolor episódico y en inglés como *breakthrough pain*: severo en su intensidad, rápido comienzo y variable en su presentación (en promedio 30 min.). Se reconoce una prevalencia de este tipo de dolor en un 65% de los pacientes con dolor por cáncer¹³ y entre más avanza la enfermedad es más prevalente.

El dolor episódico se genera por actividades predecibles como caminar, toser, sentarse; también se presenta con el aumento del dolor al terminarse el efecto de la dosis del analgésico (efecto de fin de dosis); también se da el dolor espontáneo, el cual no se asocia a ninguna actividad específica, lo que lo hace más difícil de tratar y, obviamente, de prevenir.

Hablar de dolor episódico es diferente de hablar de dolor basal, el cual es el dolor constante o el más permanente que el paciente presenta¹⁴. Esta evaluación debe incluir la duración y la frecuencia de cada episodio, la intensidad del dolor y los factores que lo precipitan así como los tratamientos que lo alivian.

La historia clínica también debe permitir identificar de manera temprana los pacientes que presentarán una difícil resolución de su dolor¹⁵:

- A. Dolores crónicos en pacientes con cáncer.
- B. Dolor episódico en pacientes con cáncer.

A. Dolor crónico en pacientes con cáncer

Dolor neuropático:

Por compresión de estructuras nerviosas- dolor rectal luego de resección abdominopélvica- plexopatías braquial y lumbo-sacra malignas - síndromes de dolor neuropático posresección de cuello. Dolor neuropático secundario a tratamientos por la quimioterapia o cirugías como el dolor posmastectomía.

Dolor óseo:

Principalmente en huesos que sostienen peso y el movimiento. Considerar siempre si hay un alto riesgo o no de presentar fracturas patológicas.

Dolor visceral:

Tres tipos de dolor son de difícil control: dolor de línea media por cáncer pancreático, espasmo vesical y el tenesmo rectal doloroso.

B. Dolor episódico en pacientes con cáncer

Generado por acción voluntaria del paciente (dolor incidental).

Dolor incidental somático generado por el movimiento: voluntario o evocado: en huesos que soportan peso.

Involuntario: actividades no predecibles como estornudar, toser, reír.

Dolor incidental neuropático generado por el movimiento voluntario; por ejemplo, dolor de espalda al ponerse de pie: sugiere compresión epidural o de raíces nerviosas; cefalea con toser o mansalva sugiere hipertensión endocraneana.

Si realmente queremos contribuir en el alivio de dolor y el sufrimiento de los pacientes con cáncer, la evaluación del dolor es pieza fundamental de su tratamiento y alivio.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Expert committee report. Cancer pain relief and palliative care. Technical series 804. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. O Soyannwo. PAIN. Clinical up Dates. IASP. Cancer pain management in developing countries. March, 2009.
3. H Merskey, N Bogduk. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, second edition. IASP. 1994.

4. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes. World Health Organization, 2007.
5. RK Portenoy, D Payne, P Jacobsen. Breakthrough pain: characteristics and impact on patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
6. AS Stromgren, M Groenvold, L Pedersen, AK Olsen, M Spile, P Sjogren. Does the medical record cover the symptoms experienced by cancer patients receiving palliative care? A comparison of the record and patient self-rating. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 189-196.
7. D Gordon, J Dahl, C Minkowski, et al. American Pain Society: Recommendations for Improving the Quality of Acute and Cancer Pain Management. American Pain Society Quality of Care Task Force. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1574-1580.
8. M Davis, D Walsh. Cancer Pain: how to measure the fifth vital sign. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. volume 71, number 8, august 2004.
9. M Weber, C Huber. Documentation of severe pain, opioid doses, and opioid-related side effects in outpatients with cancer: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 49-54.
10. JL. Abrahm. Pain Control Near the End of Life. PAIN. Clinical up dates. IASP. March, 2003.
11. A Caraceni, RK Portenoy. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain*. 1999; 82(3): 263-274.
12. CJ Woolf, I. Decosterd. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain* 1999; (Suppl 6): S141-S147.
13. A Caraceni, C Martini, E Zecca, RK Portenoy, MA Ashby. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international Survey. *Palliat Med*. 2004; 18(3): 177-183.
14. S Mercadante, E Arcuri. Breakthrough Pain in Cancer Patients. PAIN. Clinical up dates. IASP. March, 2006.
15. N. I. Cherny. How to deal with difficult pain problems. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 2): ii79-ii87, 2005.

ASPECTOS PSICOSOCIALES EN EL PACIENTE CON DOLOR POR CÁNCER

RUBY OSORIO-NORIEGA

El dolor en pacientes con cáncer representa el síntoma principal en un tercio de quienes están en tratamiento activo y en dos terceras partes de enfermos muy avanzados. Infortunadamente, de acuerdo con Santos, Sánchez y Muriel (2008), los informes de Twycross, con un estudio de 2.000 pacientes, sugieren que la mayoría de ellos no recibe un alivio satisfactorio del dolor. Además, en el cáncer avanzado, a la sensación de desesperanza y al miedo de una muerte inminente se suma el sufrimiento del paciente como consecuencia del dolor no tratado. Bajo estas circunstancias, el concepto de "dolor total" resulta de gran ayuda, dado que tiene en cuenta los factores psicológicos, espirituales, sociales, económicos y los propios del proceso.

Es por ello que, hoy por hoy, han surgido disciplinas como la psicooncología con el propósito de aplicar la psicología a la prevención, intervención, docencia e investigación de una enfermedad como el cáncer.

Para Hollard (1989) la psicooncología se define como una subespecialidad de la oncología que estudia las dimensiones psicológicas en el diagnóstico de cáncer como: a) el impacto del cáncer en el funcionamiento emocional del paciente, su familia y los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento; y b) el papel de las variables psicológicas y comportamentales en la incidencia y sobrevida del cáncer.

Por consiguiente, la psicooncología tiene como objetivo la atención integral del paciente bajo la perspectiva del modelo bio-psico-social, para intentar explicar la influencia de estos múltiples aspectos tanto en la aparición como en el desarrollo del cáncer. Es el caso de variables como la personalidad, las emociones y los hábitos de vida.

En cuanto a la prevención del cáncer, se ha establecido que el comportamiento humano determina un gran número de cánceres, de forma que, de acuerdo con McCaffery y Beebe (1989), en un 80% de ellos, el papel de las variables ambientales determina su aparición y su curso. Esto significa

que el cáncer podría evitarse en gran medida si se modificaran los patrones de conducta.

Entre los hábitos de conducta relacionados con el cáncer se encuentran: la exposición ambiental a carcinógenos como el tabaco, el alcohol, la ingesta de dietas ricas en grasas y bajas en fibras, exposiciones solares y la combinación de dichos factores.

De hecho, frente a la posibilidad de padecer una enfermedad, Die Trill (2003) considera que existen problemas de ajuste psicológico ante el diagnóstico o tratamiento que se manifiestan como temor, vergüenza o resignación. Así como los miedos que se generan ante la muerte, el dolor, el deterioro físico y cognoscitivo, incapacidad laboral, ruina económica, ser una carga para otros, desamparo a la familia etc. actúan en muchos casos inhibiendo en vez de estimular una conducta adaptativa, dirigida a despejar las dudas y buscar una solución.

LA PERSONALIDAD Y EL CÁNCER

Desde hace varios años se ha tratado de establecer una posible relación entre características de personalidad y el cáncer. Algunos estudios han tratado de analizar una serie de rasgos de personalidad y ciertos estilos de afrontamiento que constituyen la llamada "personalidad predispuesta al cáncer". Se ha considerado que la denominada personalidad "Tipo C" que corresponde a un patrón de conducta contrapuesto al "Tipo A" (predispuesto a la enfermedad coronaria) y diferente al "Tipo B" (tipo saludable). Los elementos que definen más especialmente al "Tipo C" son la inhibición y la negación de las reacciones emocionales negativas como la ansiedad, agresividad e ira, y la expresión acentuada de emociones y conductas consideradas positivas y deseables socialmente, tales como excesiva tolerancia, extrema paciencia, aceptación estoica de los problemas y actitudes de conformismo en general, en todos los ámbitos de la vida (McCaffery y Beebe, 1989).

Por otra parte, Grossarth-Maticek y Eysenck también señalan seis estilos de reacción al estrés y dos de ellos estarían relacionados con el cáncer. El primer tipo se denomina predisposición al cáncer y se caracteriza por un elevado grado de dependencia conformista e inhibición para establecer intimidad o proximidad con las personas queridas; además, ante las situaciones estresantes suelen reaccionar con sentimientos de desesperanza, indefensión y tendencia a reprimir las reacciones emocionales abiertas. El otro es el estilo tipo 5, denominado Racional-antiemocional y que se caracteriza porque suele suprimir o negar las manifestaciones afectivas y encuentran dificultad para expresar las emociones porque predomina lo

racional sobre lo emocional. Estas personas presentan predisposición a la depresión y al cáncer (McCaffery y Beebe, 1989).

También se han destacado en el análisis de la personalidad los diferentes estilos de afrontamiento y su importancia en la enfermedad, ya que se convierten en un factor determinante en el inicio y transcurso del cáncer.

De acuerdo con Baquero, et al. (2005), se puede entender que el afrontamiento es cualquier actividad que el individuo puede realizar, tanto en el nivel cognoscitivo como en el conductual, para enfrentar una determinada situación. Por lo tanto, son recursos con que cuenta la persona como pensamientos, reinterpretaciones, conductas etc. para tratar de conseguir los mejores resultados posibles en una determinada situación (citado por Suárez, et al., 2005b).

Debido a lo anterior, se han desarrollado diversas investigaciones que analizan los diferentes estilos de afrontamiento y su importancia; prueba de ello es la investigación realizada en Colombia por Restrepo (2001), donde se destacan variables como la depresión, la ansiedad y la calidad de vida, pero se enfatiza en el papel que desempeñan los estilos de afrontamiento en las variables mencionadas. Por medio de la aplicación de la prueba sobre Ajuste Mental al Cáncer (Mental Adjustment to Cancer, MAC), se concluyó que el afrontamiento es un importante mediador de la respuesta psicológica al cáncer y se pone de manifiesto la conveniencia de evaluar y tratar los problemas emocionales de los pacientes con cáncer.

En esta misma línea, Plata, Castillo y Guevara (2004) realizaron un estudio en México con el propósito de evaluar variables psicológicas como depresión, ansiedad, estrategias de afrontamiento, percepción de control, autoeficacia e incapacidad funcional de los pacientes con dolor crónico y conocer la relación entre dichas variables. El análisis de los resultados permitió concluir que los pacientes que utilizaron estrategias como las autodeclaraciones de afrontamiento, ignorar el dolor o desviar la atención, la oración y los pensamientos esperanzadores tuvieron mayor percepción de control y percepción de habilidad para disminuir el dolor. De la misma manera, los pacientes que presentaron mayores niveles de depresión y ansiedad fueron los que presentaron mayor número de pensamientos catastróficos frente a su enfermedad (citado por Suárez, et al., 2005c).

Los hallazgos aquí presentados corroboran la importancia que tienen en el cáncer variables como los rasgos de personalidad, los estilos de afrontamiento y los factores emocionales, que desempeñan un papel primordial en la predisposición a dicha enfermedad y en la vivencia del dolor como uno de los síntomas que la caracterizan.

LAS EMOCIONES Y EL CÁNCER

Las reacciones emocionales como la tristeza y el miedo son esperadas ante situaciones difíciles, amenazantes o desconocidas; estas emociones son consideradas adaptativas porque son la forma natural de reacción del organismo. El problema surge cuando las emociones son desadaptativas, se prolongan demasiado en el tiempo, comienzan a interferir con la realización de actividades diarias y generan problemas interpersonales serios. De acuerdo con Portillo (2002b), en un estudio sobre la regulación emocional en mujeres con cáncer de seno metastásico, se encontró que al comienzo tienen una reacción adaptativa, pero que puede resultar muy peligrosa si no se maneja adecuadamente. Finalmente, algunas pueden tomar conciencia de sus actos y sentimientos para lograr ellas mismas una adaptación eficaz al diagnóstico del cáncer.

Los estudios también han podido establecer que el estrés puede afectar el inicio o curso del cáncer, debido a que las respuestas biológicas que son propias del estrés y los cambios en los hábitos de salud o los estilos de vida pueden predisponer a la enfermedad. Por lo tanto, frente al estrés, las personas pueden llevar a cabo conductas altamente perjudiciales para la salud como las adicciones al cigarrillo o al alcohol, los patrones de alimentación inadecuados, el rechazo de tratamientos médicos, etc.

Por otra parte, la psiconeuroinmunología ha estudiado el efecto supresor del estrés emocional en la función inmunológica y en la susceptibilidad a la enfermedad. Investigaciones sobre humanos ofrecen la evidencia de factores psicosociales y medioambientales, incluidas las experiencias de estrés agudo y crónico, como inductores o asociados con funciones inmunes alteradas y una relación entre niveles altos de estrés y menor supervivencia.

También se han analizado los efectos de la relajación en el sistema inmune de pacientes oncológicos y se ha determinado que un entrenamiento continuado en relajación afecta positivamente los parámetros inmunológicos.

Sin embargo, Sklar y Anisman no consideran que el estrés sea la causa del cáncer, sino un acontecimiento ambiental con efectos sobre el funcionamiento fisiológico que influye en el curso de la enfermedad e incapacita al organismo para luchar contra las células cancerosas (McCaffery y Beebe, 1989)

La ansiedad que se presenta ante el estrés es la respuesta emocional que caracteriza los factores psicosociales del paciente con cáncer. Para autores como Masatora (2001) las reacciones de temor o miedo hacia la enfermedad,

los tratamientos y cambios en el estilo de vida son uno de los sentimientos que más se presentan en el paciente con cáncer.

Las características de la ansiedad incluyen sentimientos de incertidumbre, desamparo y excitación fisiológica; una persona que experimente ansiedad se queja de sentirse nerviosa, tensa, aprehensiva e irritable. Estas personas con frecuencia tienen dificultad para conciliar el sueño por la noche, se fatigan con facilidad y presentan con frecuencia dolores de cabeza, tensión muscular y dificultad para concentrarse.

El cáncer es una situación estresante que provoca ansiedad, es difícil de identificar puesto que puede desconocerse la naturaleza precisa de la amenaza y normalmente no es claro para la persona. Según Suárez (2005), pueden existir reacciones de ansiedad al someterse a un examen de detección del cáncer, al someterse a los tratamientos, al anticipar una recaída o a los efectos secundarios que provoca la enfermedad como el experimentar dolor.

La ansiedad tiene un alto grado de asociación con el cáncer; el miedo por la enfermedad o por el tratamiento pueden condicionarse, creando síntomas físicos y psicológicos que afectan a la persona en su calidad de vida y la forma de afrontar la enfermedad. También se ha relacionado la variable sexo femenino y los aspectos negativos del soporte social con estos desórdenes (Stark, et. al., 2002).

La depresión es otra variable emocional que se puede presentar en el paciente con cáncer, de distintas formas a medida que pasa el tiempo, teniendo en cuenta que los pacientes pueden tener diferentes emociones y maneras de sentirse con respecto al mundo y a la enfermedad; Lacan (1997) considera las siguientes: depresión melancólica, en la que se presenta tristeza, ideas de indignación y culpa, quejas, disminución de la actividad por desinterés, impotencia sexual y desórdenes del sistema de vigilia y sueño; depresión involutiva, en la que se presenta ansiedad, inquietud e ideas de culpabilidad; depresión psiconeurótica: tiene sintomatología de culpabilidad o acusaciones al estímulo que responsabiliza de sus sufrimientos; y por último la depresión reactiva: predomina la pena, la disminución de los movimientos, la vivacidad, la fatiga, el agotamiento, la angustia y los trastornos orgánicos.

No obstante, el juicio clínico resultante de la observación en la impresión global que da una persona deprimida no es fácilmente susceptible a la medición, pero se puede cuantificar mediante los instrumentos psicométricos y por ello se han realizado estudios que relacionan el diagnóstico y el tratamiento del cáncer con la depresión. Kurtz (2002) estudió los síntomas severos y la función social como predictores de

depresión, con una muestra de pacientes mayores de 65 años con cáncer de pulmón, concluyó que los que no recibían radioterapia presentaron mayor depresión en comparación con los que sí la recibían. Estos resultados demuestran la importancia del tratamiento como determinante de la depresión con respecto a la evolución de la enfermedad en los pacientes con cáncer.

Desde el punto de vista clínico, los factores psicológicos como la depresión se convierten en el elemento más importante en el estudio y tratamiento del dolor en el paciente con cáncer. Debido a que la lucha para evitar el dolor se constituye muchas veces en un esfuerzo inútil. El sentimiento de fracaso genera impotencia y un estado de irritación que influye en la persona y en quienes lo rodean. Finalmente, cuando la persona cree que no puede controlar el dolor cae en una depresión o en un estado de ánimo deprimido que hace perder el sentido de la alegría.

Aunque existen diversos estudios que resaltan la importancia que tiene el dolor en la presencia de estos factores psicológicos, es importante citar el realizado por Preston y Silver (2001) quienes evaluaron 103 pacientes con dolor crónico de etiologías diversas que acudieron al servicio de consulta externa de la Clínica del Dolor del Hospital Parc Taulí de Sabadell en los Estados Unidos. El objetivo del estudio fue evaluar la relación existente entre las variables de personalidad y emocionales (ansiedad y depresión) en pacientes con dolor crónico. A partir del análisis estadístico se determinó que el 71% de la muestra presentaban síntomas depresivos y las mujeres con dolor crónico presentaron mayores puntuaciones en las Escala de Ansiedad Rasgo y de Estado, en comparación con las mujeres de la población general. Con respecto a las características de personalidad no se observaron diferencias significativas en relación con la población general en las dimensiones de neurotismo, extraversión y psicotismo.

En otra investigación Quero, Fernández y Gálvez (1998) pretendieron determinar las características demográficas, médicas y psicológicas de una muestra de 58 pacientes ambulatorios con dolor crónico oncológico tratados en la Unidad de Dolor. Los datos obtenidos indicaron una elevada presencia de problemas emocionales en los pacientes oncológicos aquejados de dolor, como: depresión, ansiedad, desórdenes de sueño, problemas de alimentación, alteraciones sexuales, altos niveles de evitación de actividades cotidianas, sociales, físicas y de ocio. Estas alteraciones se atribuyen a la situación orgánica, al tratamiento farmacológico que reciben y a las características psicológicas y sociales de la situación que viven en su ambiente social.

EL APOYO SOCIAL Y EL CÁNCER

Por otra parte, el apoyo social también se ha considerado un predictor del estado de salud y de la mortalidad, debido a que las personas con escasos lazos sociales presentan menor frecuencia de conductas preventivas, llegan con un nivel más avanzado de enfermedad, presentan menos adherencia al tratamiento y un mayor el impacto de la enfermedad.

La familia es de vital importancia porque es el apoyo directo que tiene la persona, aunque en algunas ocasiones la familia puede presentar reacciones que no concuerdan con las del paciente o interrumpen el curso de su tratamiento (Fauci et al., 1998).

De hecho, González (1999) considera que las situaciones que deben enfrentar los pacientes con cáncer, los hacen más vulnerables a presentar problemas psicosociales que dificultan el transcurso de su tratamiento. Según Fauci, et al. (1998), los pacientes que se sometan a tratamiento experimentan temor, ansiedad y depresión. La propia imagen se ve a menudo comprometida por una cirugía deformante o la pérdida del cabello. La falta de control sobre el tiempo que se dedica a las distintas actividades puede contribuir al sentimiento de vulnerabilidad. Los intentos de posibilitar las demandas del trabajo y la familia con las necesidades del tratamiento pueden crear una tensión enorme.

Para autores como De Vita, Hellman y Rosenberg (1994) los grupos de ayuda y las redes de apoyo familiares son recursos poderosos y recomendables. Suponen una ayuda natural de persona a persona, una extensión de la familia sana, en la que predominan la reciprocidad y la ayuda mutua. Proporcionan situaciones que permiten un intercambio social, económico y cultural, basado en algún tipo de interés, experiencias o tribulaciones comunes. Estos grupos tratan las necesidades inmediatas más importantes de las personas y, por lo tanto, son ideales para ayudar a los pacientes con cáncer y a sus familias. Los grupos de ayuda y las asociaciones de pacientes y familias, más que cualquier forma de terapia, permiten compartir información y reducir el sentimiento de aislamiento.

LA CALIDAD DE VIDA Y EL CÁNCER

El término calidad de vida (CV) se emplea hoy en día en diversos campos del sistema de salud y también en otras áreas. Aunque es un término que aparece con mucha frecuencia, no cuenta con una definición aceptada universalmente. En general, Suárez, et al. (2005) consideran que la CV se puede relacionar con todos los aspectos de la vida, pero en el campo de la psicooncología este término se centra en la salud del paciente; ello le

permite a esta disciplina ejercer un papel clave a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad y campos de intervención.

Una de las áreas más importantes de trabajo hoy en día es la evaluación e intervención interdisciplinaria con la finalidad de mejorar o mantener la CV del paciente oncológico en su entorno. Sin embargo, dadas las características multidimensionales de la CV, González (2002) propone diferentes dimensiones que están relacionadas con la salud, como son el funcionamiento físico, el funcionamiento emocional, el funcionamiento cognoscitivo, el funcionamiento social, su rol funcional, la percepción de salud general y el bienestar, los proyectos futuros y los síntomas (específicos de la enfermedad).

En términos generales, Simon (1999) considera que en cualquier definición de calidad de vida se debería incluir alguno(s) de los siguientes aspectos: las capacidades cognoscitivas, conductuales y de bienestar emocional; el sentimiento subjetivo de bienestar y la satisfacción vital; las condiciones socio-materiales objetivas de existencia y la percepción subjetiva de las mismas; la satisfacción derivada de las condiciones materiales reales, concretas y psicológicas de las personas; la percepción subjetiva del nivel de salud personal y su capacidad para comportarse de una forma subjetivamente satisfactoria y, por último, la percepción de la utilidad del significado de vivir, así como de la satisfacción de las necesidades básicas del ser humano.

Como se puede apreciar, la calidad de vida está íntimamente relacionada con el nivel de salud de las personas, lo cual implica la enorme importancia de investigar acerca de la etiología y tratamiento de diferentes problemas de salud que aquejan a la población y que afectan negativamente su calidad de vida.

Dentro de estas problemáticas, el dolor crónico se considera una de las complicaciones de salud estrechamente relacionadas con la calidad de vida; por ello, los estudios han abordado el tema de dolor crónico y la calidad de vida de las personas con el fin de establecer los factores implicados en esta enfermedad y la influencia de esta en el bienestar y la adaptación de la persona a su ambiente.

En España, Rodríguez (2001) realizó un estudio a partir del cual efectuó la valoración socio-epidemiológica del paciente mayor de 65 años con dolor crónico. En el estudio participaron 594 ancianos tratados en las unidades de dolor de 15 hospitales españoles. A partir de sus respuestas se observó una relación directa entre la calidad de vida y la intensidad del dolor, dado que esta dolencia impide a los pacientes llevar una vida normal.

Los datos revelaron que alrededor del 69% de los pacientes mayores de 65 años con dolor crónico consideraron que su dolencia tuvo una influencia elevada en su calidad de vida, lo cual afectaba su estado de salud (un 72% consideró que el dolor ocupa un lugar muy importante en su vida). Además, se observó que el dolor crónico afectó al paciente debido a que mostraron estados depresivos, lo cual afectó de igual manera sus relaciones familiares. Con respecto al tratamiento, el 54% recibió terapia no farmacológica, de tal manera que el bloqueo nervioso, la rehabilitación y la fisioterapia fueron las medidas más utilizadas para aliviar el dolor que padecían los enfermos mayores de 65 años.

En este sentido, la relación entre la calidad de vida y el dolor ha sido ampliamente reconocida a partir de la evidencia empírica reportada, en la cual es posible observar la influencia de diversas variables psicológicas involucradas tanto en el dolor como en la CV.

De igual forma, Ares, Gómez, Monsalve, Soriano y Soucase (2004) realizaron una investigación en Valencia, cuyo objetivo se centró en el impacto del dolor crónico en el estatus funcional del paciente medido a través del Cuestionario de Salud SF-36; además evaluaron las estrategias de afrontamiento al dolor (a través del Cuestionario de Afrontamiento al Dolor o CAD), utilizadas por el paciente en función de la intensidad del dolor (Escala Visual Análoga o VAS) y del tipo de dolor (neuropático o somático). La muestra del estudio estuvo compuesta por 95 pacientes que acudían a la Unidad Multidisciplinar del Dolor en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Los resultados mostraron que, en función del nivel de dolor informado (VAS), los pacientes clasificados como altos en VAS obtuvieron puntuaciones significativamente menores en las escalas función física, dolor corporal, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental y salud general del Cuestionario SF-36. Además, los resultados mostraron que los pacientes con altas puntuaciones en la VAS percibieron que su dolor crónico limitaba en mayor grado sus actividades físicas diarias y que interfería en su trabajo habitual, estimando que poseían un peor estado de salud general y mental. Asimismo, interpretaron una mayor interferencia de sus problemas físicos o emocionales derivados de su falta de salud en su vida social habitual, trabajo y actividades diarias.

Esto significa que la calidad de vida debe considerarse el resultado de la interacción de las áreas de funcionamiento más importantes en el paciente con cáncer (Suárez, et al., 2005c). Además, actualmente no es aceptable el control de los tumores, sacrificando el bienestar de los pacientes; este enfoque ha permitido el desarrollo de técnicas y procedimientos

para el control del dolor y la enfermedad mediante una comprensión integral del paciente con cáncer.

En suma, muchos de los problemas psicosociales que afectan la calidad de vida se pueden evitar si el profesional de la salud está más atento a las necesidades del paciente con el propósito proporcionar la información adecuada y determinar el tratamiento profesional acorde a sus necesidades desde una perspectiva interdisciplinaria.

REFERENCIAS

- Ares A, Gómez P, Monsalve V, Soriano J. y Soucase B. (2004). Valoración de la salud (Sf-36) y estrategias de afrontamiento al dolor: diferencias en función del tipo de dolor y nivel de dolor informado. VII Reunión de la sociedad del Dolor. Tomado el 4 de abril de 2006 de <http://www.sedolor.es/ponencia.php?id=586>.
- De Vita V, Hellman S y Rosenberg S. (1994). *Cancer, principios y prácticas de oncología*. Barcelona: Salvat.
- Die Trill M. (2003). *Intervención psicológica en un servicio de oncología*. Bilbao: Desclee de Brouwe.
- Fauci, et al. (1998). *Harrison: Principios de medicina interna*: Madrid: Mc Graw-Hill.
- González A. (1999). *Manual de psicooncología*. Madrid: Aula Médica.
- González A. (2002). Aspectos psicosociales del dolor crónico. *Revista de la sociedad española del dolor*. Vol 11. Tomado el 29 de marzo de 2006 de <http://revista.sedolor.es/número.php?an=2002num=11>.
- González J. (2002). *Calidad de Vida relacionada con la salud*. Chile: Escuela de Salud Pública.
- Hollard J. (1989). Historical Overview. In J. Hollard & J. Rowland (Eds) *Handbook of psychooncology*. New York: Oxford Press.
- Kurtz M. (2002). Depression severe symptoms, social functioning predict cancer patients depression. Universidad de Michigan. Tomado el 24 de Julio de 2004, de la base de datos Ovid.
- Lacan J. (1997). *La depresión y el reverso de la psiquiatría*. Argentina: Editorial Paidós.
- Masatora S. (2001). Ansiedad y dolor en pacientes con cáncer oral. *Oral Medicine*. Tomado el 16 de marzo de 2004, en base de datos Proquest.
- Mccaffery M y Beebe A. (1989). Psychological factors in the development of cancer and in the response to treatment. *Pain Clinical Manual for Nursin*

Practice. Adaptado y reproducido por J. P. Arbizu. Bajado de Internet el 5 de abril de 2009.

- Portillo C. (2002b). Intervención biocomportamental para pacientes con cáncer. Boletín de psicología. Bogotá: Universidad Nacional.
- Preston C. y Silver D. (2001). Estudio de variables psicológicas en pacientes con dolor crónico. Tomado el 30 de enero de 2006 de http://www.tdx.cesca.es/tesis_UAB/Available.
- Quero R, Fernández A. y Gálvez R. (1998). Alteraciones psicológicas, problemas psicosociales y características del dolor en una muestra de pacientes con cáncer avanzado y dolor crónico. Tomado el 30 de enero de 2006 de http://www.revista.sedolor.es/pdf/1998_01_03pdf.
- Restrepo M. (2001). Depresión, ansiedad, afrontamiento y calidad de vida en pacientes oncológicos. *Oncología* 24: 392-428.
- Rodríguez M. (2001). El tratamiento del dolor crónico necesita mejorar. Tomado el 2 de octubre de 2005 de <http-profesional.medicinatv.com/reportajes/muestra.asp?id=/856>.
- Santos J, Sanchez F y Muriel C. (2008). Dolor agudo y crónico en pacientes con cáncer: Planteamientos generales (Módulo 13). Salamanca: Universidad de Salamanca. Máster en el tratamiento del dolor.
- Simon M. (1999). Manual de psicología de la salud. Madrid: Biblioteca nueva.
- Stark D, et al. (2002). Anxiety disorders in cancer patients. *Journal of Clinic Oncology*. 20: 3137-3148.
- Suárez A, et al. (2005a). Percepción de la calidad de vida en paciente oncológico. Bogotá: Universidad el Bosque.
- Suárez A, et al. (2005b). Estrategias de afrontamiento y estilos conductuales en pacientes diagnosticados con cáncer que reciben tratamiento ambulatorio. Bogotá: Universidad el Bosque.
- Suárez A, et al. (2005c). Síntomas de ansiedad y depresión en un grupo paciente oncológico del Hospital Departamental de Villavicencio. Bogotá: Universidad el Bosque.

COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO EN PACIENTES CON CÁNCER

JORGE DAZA BARRIGA

INTRODUCCIÓN

El compromiso del Sistema Nervioso Periférico (SNP) es común en pacientes que padecen neoplasias en cualquiera de sus estructuras, incluyendo las neuronas motoras, los ganglios sensoriales, los axones, la mielina, las raíces nerviosas, los plexos nerviosos, los nervios craneales y periféricos, la unión neuromuscular, y el músculo, los que pueden igualmente afectarse. A través de diferentes mecanismos se puede iniciar el compromiso, ya sea por infiltración tumoral, toxicidad generada por los medicamentos, por alteraciones metabólicas y alimenticias, caquexia, infecciones virales, y síndromes neurológicos paraneoplásicos, entre otros. Los tipos de cáncer de tejidos sólidos, como el linfoma, son otro determinante de los desórdenes del SNP.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), en la búsqueda de una mejor comprensión y manejo adecuado del dolor y de los diferentes síndromes relacionados con el cáncer, ha proporcionado un esquema de comprensión y estudio particularmente en el dolor por cáncer, parte del cual transcribimos, para tener un derrotero, en uno de los componentes esenciales en el manejo de este dolor, como el compromiso del sistema nervioso periférico y de sus síndromes relacionados; teniendo en cuenta esa guía, estamos seguros de orientarnos de una manera más efectiva y eficiente en el diagnóstico y el manejo de estos procesos generados por el cáncer. Más adelante describiremos los diferentes síndromes generados, sus enfoques fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos; por ahora veamos las guías generales que orientan acerca del dolor por cáncer según la IASP, así:

- A. Reconocer la importancia para determinar la necesidad de terapias primarias anticáncer. Reconocer la necesidad de determinar otros problemas médicos concomitantes que se pueden presentar (Ej. anemia, infección e hipercalcemia).

- B. Reconocer la importancia en la comprensión de la gravedad del dolor. Conocer que el manejo óptimo en el contexto amplio de los cuidados paliativos depende de la información detallada acerca del dolor, los problemas médicos premórbidos y de comorbilidad, así como de la función fisiológica. Reconocer la importancia psicosocial y los factores espirituales.
- C. Conocer que el dolor por cáncer se asocia con patología estructural. Realizar la definición de la extensión de la enfermedad y de la naturaleza subyacente de la etiología del dolor es esencial para manejar el dolor. Identificar los papeles de las investigaciones de las imágenes diagnósticas en la etiología del dolor. Conocer la importancia en el manejo de tejidos comprometidos: el sistema músculo-esquelético, los tejidos blandos y el tejido nervioso.
- D. Conocer que la evaluación comprensiva del dolor por cáncer requiere de una historia clínica exhaustiva, y examen físico adecuado, una revisión de los test radiológicos y de laboratorio y apropiarlos a investigaciones futuras. Es necesario conocer los métodos específicos de investigación del dolor por cáncer, tales como ultrasonido, radioisótopo, emisión de fotones simples, escanografías, tomografía con emisión de positrones, imágenes por resonancia magnética y las biopsias. Igualmente contemplar la necesidad de realizar cirugías en algunos casos.
- E. Conocer al síndrome como parte esencial de la gravedad del dolor. Reconocer que esto puede proporcionar una información relevante al tratamiento y al pronóstico. Determinar las características clínicas sindromáticas más frecuentes del dolor. Identificar que estos procesos pueden ser por efectos directos del tumor (Ej. metástasis óseas) o pueden resultar de terapias anticáncer (Ej. cirugías, drogas), de la debilidad general (Ej. dolores por presión) o de factores sin relación con la enfermedad o su tratamiento (Ej. osteoartritis).
- F. Conocer la importancia de una caracterización exacta del dolor o de los dolores que incluya: localización, severidad, cualidad, factores temporales y agravantes, y aquellos que alivian el dolor
- G. Reconocer la significancia de los diversos patrones temporales del dolor (Ej. continuo, intermitente, agudo, sobrepuesto en dolor continuo). Saber determinar estas diversas presentaciones clínicas al tomar las decisiones terapéuticas (Ej., uso de dosis suplementarias de un opioide para tratar la "brecha de dolor"). Determinar la extensión del dolor de manera rápida, debido a que es una emergencia que requiere de un tratamiento pronto o una intervención oportuna.

- H. Aplicar el uso de las diversas escalas de evaluación del dolor (escala análogo-visual, categórico-verbal, o numérica) que permiten un mejor desempeño en la práctica clínica. Se deben utilizar, igualmente, escalas de evaluación del dolor en poblaciones especiales: de manera apropiada en niños, en pacientes con inhabilidades para el aprendizaje, con trastornos cognitivos mayores, y en aquellos pacientes internados en unidades especiales como las de cuidados intensivos, en donde estas herramientas evaluativas merecen adaptarse en pacientes confusos, desorientados o bajo efectos de sedación; esto es de mucho valor para un manejo adecuado.
- I. Entender la importancia que infiere los mecanismos patofisiológicos para cada dolor y reconocer las implicaciones de éstos para los diversos blancos terapéuticos. Conocer que los diversos "dolores nociceptivos" son sostenidos por daño continuo de las estructuras somáticas ("dolor somático") o de las estructuras viscerales ("dolor visceral"). Conocer que los procesos anormales en el sistema nervioso central o periférico originan el "dolor neuropático"; en dichos tipo de dolor se puede incluir: las mononeuropatías, las polineuropatías, las plexopatías dolorosas, los dolores por compresión en la médula espinal, el síndrome doloroso regional complejo y el dolor por deafferentación.
- J. Reconocer que un aumento en la intensidad del dolor después de un período estable hace necesaria una nueva evaluación del síndrome subyacente, de la etiología y del dolor.
- K. Conocer las emergencias comunes en los pacientes con cáncer que se presentan con dolor (Ej. dolor de espalda debido a compresión de la médula espinal, compresión por fractura patológica). Conocer la necesidad de una evaluación pronta y del tratamiento de estas condiciones.
- L. Conocer el compromiso tisular, las partes implicadas y su agravamiento y el tratamiento del dolor al final de la vida.
- M. Reconocer la importancia del agravamiento y de los de factores que inciden en este, con excepción del dolor. Éstos incluyen los síntomas físicos (Ej. fatiga, náusea, anorexia y estreñimiento), en los que coexisten los síntomas psicológicos y los desórdenes psiquiátricos (Ej. ansiedad y depresión), estado funcional, dinámica familiar, espiritualidad, sistemas de soporte social, de ayuda médica y recursos financieros.
- N. Conocer que el dolor por cáncer y los desórdenes del afecto y del estrés inciden en las actividades de la vida diaria, de la vida de familia

y del funcionamiento social. Es importante realizar y dirigir estas acciones durante el manejo del dolor.

- O. Reconocer la creencia de que la salud del paciente y de la familia y las experiencias previas afectan la presentación del dolor y su manejo.
- P. Identificar que el dolor sostenido predominante por factores psicológicos no es común en la población por cáncer. Conocer que los factores psicológicos son importantes en la determinación del impacto del dolor en los estilos de vida del paciente y en la respuesta del paciente con dolor por cáncer. Aprender las dificultades que pueda enfrentar el paciente con dolor crónico, de muchos años, de una condición benigna desarrollada por el dolor por cáncer. Determinar los componentes psicológicos y psiquiátricos y los problemas que puedan acompañar al dolor. Aprender acerca de las diferencias en las respuestas conductuales, que se puedan observar. Identificar los componentes psicológicos y psiquiátricos que puedan acompañar al dolor. Observar que es importante tratar el estrés y el dolor.
- Q. Conocer la necesidad del cuidado psicoeducacional que implica un programa que incluya estrategias psicológicas y sociales en el soporte y en las intervenciones terapéuticas.

El dolor por cáncer (CA) es un síntoma de difícil comprensión y de manejo para todo el equipo comprometido en la terapéutica de esta población. Cerca del 30% al 50% de los pacientes, al momento del diagnóstico de cáncer, experimentan dolor, lo que los motiva a consultar y se incrementa esta incidencia hasta alcanzar un 90% de los afectados. El compromiso del sistema nervioso periférico (SNP) es común en estos pacientes y se presentan entre el 1,7% y el 16% de los casos. La asociación entre el cáncer y el SNP es multifacética e involucra por lo menos cuatro niveles de complejidad estrechamente relacionados.

MECANISMOS POR LOS CUALES EL CÁNCER COMPROMETE AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) O PERIFÉRICO (SNP)

1. Primer nivel de complejidad. Incluye a:
 - Infiltración o compresión tumoral directa: el crecimiento del tumor destruye o comprime las estructuras nerviosas vecinas, ocasionando dolor neuropático. Ejemplos: las plexopatías o compromiso tumoral de los plexos (braquial y lumbosacro), las metástasis de la base del cráneo que producen neuralgias de los pares craneanos, las

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO Y CÁNCER			
INFILTRACIÓN CELULAR MALIGNA	SÍNDROME PARA-NEOPLÁSICO	COMPLICACIÓN TERAPÉUTICA	OTROS
Neurona motora inferior	Con y sin Hu-AB TS, LM		
Ganglio sensorial	Metástasis de Tumor sólido (TS).	Con y sin Hu-AB TS, EH.	Quimioterapia Infección por Herpes Zoster
Raíces	Metástasis leptomeningea con EH, LM y TS, compresión por metástasis osteo-epidural		Radioterapia Infección por Herpes Zoster
Plexos			
1. Cervical	Tumor de cabeza y cuello, LM.		Radioterapia
2. Braquial	Cáncer de pulmón o Seno, LM, muchos plexos inferiores	Plexopatía inflamatoria con EH	Radioterapia
3. Lumbosacro	Próstata, ginecológico, cáncer de colon, LM		Radioterapia
Nervios Craneales	Metástasis leptomeningea y metástasis a la base del cráneo, LM y TS		Radioterapia Quimioterapia Infección por Herpes Zoster
Nervios periféricos			
1. Mononeuropatía	Tumor maligno de las vainas nerviosas con Neurofibromatosis 1 Metástasis de LM y TS		Radioterapia (Tumor maligno de la vaina nerviosa) Parálisis del nervio peroneal (Pérdida de peso)
2. Polineuropatía	Neurolinfomatosis	Con o sin anticuerpos onconurales	Quimioterapia Caquexia metabólica
3. Neuromiotonía		Neuromiotonía con VHGC-AB y tímoma	Quimioterapia (Neuromiotonía transitoria)
Unión Neuromuscular		Síndrome miasténiforme de Eaton-Lambert (SCLC)	

AB= anticuerpo. EH= Enfermedad de Hodgkin. LM= Linfoma Maligno. TS= tumor sólido. VGKC-AB= anticuerpos canal de potasio voltaje dependiente. SCLC= cáncer de pulmón de células pequeñas.
Modificado de: Jean-Christophe Antoine, Jean-Philippe Camdessanché: Lancet Neurol 2007; 6: 75-86

lesiones periféricas, la meningitis carcinomatosa y la compresión epidural.

- Fracasos de la terapia antineoplásica: los pacientes pueden experimentar después de meses o años de su aplicación, desde factores nutricionales, metabólicos, hasta infecciones subsi-

guientes por la inmunodepresión, en los que el dolor neuropático surge como consecuencia de una lesión o trauma del sistema nervioso originado por radioterapia, por cirugía o por quimioterapia. Como ejemplos podemos citar: los síndromes dolorosos postoperatorios (post-disección radical de cuello, post-toracotomía, post-mastectomía y post-amputación) y lesiones por radioterapia (plexopatía, lesión medular) o por quimioterapia (neuropatía tóxica, síndrome doloroso regional complejo).

- Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Se limitan a los trastornos que no se explican por cualquiera de los mecanismos mencionados anteriormente.
2. Segundo nivel de complejidad: topografía.
 - Cualquier parte del SNP puede estar afectada, incluyendo las neuronas motoras en el cuerno ventral de la médula espinal, los ganglios sensoriales, raíces nerviosas, plexos, pares craneales, los nervios periféricos y la unión neuromuscular.
 3. Tercer nivel de complejidad: estructuras celulares comprometidas o afectadas, tales como: el cuerpo celular de la neurona, el axón y la vaina de mielina.
 4. Cuarto nivel de complejidad: naturaleza del cáncer que obedece a los linfomas y carcinomas que tienen diferencias entre los mecanismos que inducen a las lesiones en el SNP.

Los pacientes pueden experimentar síndromes dolorosos que se presentan en la población común no afectada por cáncer. Entre ellos el más frecuente es la neuralgia postherpética.

Aunque los síndromes dolorosos neuropáticos en pacientes con cáncer son diversos, vamos a referirnos a ellos de acuerdo con los ejes propuestos anteriormente. Los pacientes con cáncer también pueden experimentar dolor neuropático como resultado de otros síndromes en un porcentaje variable.

TUMORES MALIGNOS Y LAS METÁSTASIS

Los tumores malignos que se desarrollan a partir de las vainas nerviosas periféricas son escasos y la mayoría de las neoplasias malignas del SNP son el resultado de metástasis, que se producen por los carcinomas y los linfomas.

La infiltración hacia el SNP generalmente es el resultado de una extensión local-regional del tumor o metástasis linfáticas de nódulos adyacentes a las estructuras neuronales.

La migración a las leptomeninges puede ocurrir no solamente a través de los vasos sanguíneos, sino que también se pueden presentar por otros posibles mecanismos incluyendo la vía retrógrada por la siembra a lo largo de las vías venosas, de las válvulas venosas, de los plexos venosos y de la progresión a lo largo de los nervios del plexo, de los nervios craneales, y por vía satélite de los vasos linfáticos y venas. En contraste con la enfermedad de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos invaden comúnmente el SNP. La capacidad de los linfocitos malignos de adherirse a las células neuronales por moléculas de adhesión puede ser un factor determinante de infiltración a la neurona. Normalmente, los pacientes con metástasis al SNP tienen un mal pronóstico. Sin embargo, es importante obtener un diagnóstico exacto tan pronto como sea posible porque las estrategias terapéuticas pueden mejorar el dolor y/o estabilizarlo, incluyendo a los déficits neurológicos.

TUMORES MALIGNOS DE LAS VAINAS NERVIOSAS

Los tumores malignos de las vainas nerviosas pueden derivar de neurofibromas plexiformes o en los nervios periféricos normales. Cerca del 50% de estos tumores se producen en el curso clínico de la neurofibromatosis tipo 1. La terapia con radiación puede ser un factor de riesgo. La transformación maligna de un neurofibroma a tumores malignos de la vaina del nervio se ha asociado con mutaciones en los genes p53 y INK4a y con aberración de la señalización de la vía NOTCH. La presentación clínica depende de los nervios periféricos que se encuentren implicados, el dolor es común en tumores de rápido crecimiento y sugestivo de la transformación maligna. En conjunto, el pronóstico es malo.

METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

La infiltración leptomeníngea ocurre en el 5% al 15% de los pacientes con tumores sólidos y muchos de ellos ocurren en cáncer de mama, de pulmón, melanoma o en cáncer gástrico. Cerca del 5% a 10% de los linfomas se expanden a la leptomeníngea, especialmente la leucemia linfoblástica aguda, el linfoma linfoblástico y el linfoma de Burkitt, en los cuales se debe realizar un tratamiento profiláctico. Con otros linfomas, la edad avanzada, el tumor de alto grado inicial o de localización inicial a nivel testicular, en mamas, en medula ósea, a nivel sanguíneo y en el

tracto digestivo, que se asocian con un incrementado riesgo de infiltración meníngea.

Estos tipos de tumores que comprometen a los nervios craneales y a las raíces espinales son un proceso típico. Los nervios más comúnmente afectados son los oculares, de ellos los nervios oculomotores, luego el nervio facial, el nervio óptico y los nervios auditivos.

La infiltración a las raíces espinales puede inducir déficit motor, pérdida sensorial, arreflexia, y a veces dolor radicular. La propagación progresiva de los síntomas con una distribución multirradicular es altamente sugestiva de metástasis leptomenígea. La resonancia magnética (RM) con infusión de gadolinio es el mejor examen imagenológico que se puede realizar. El aumento del contraste lineal nodular de las meninges, de los surcos, del epéndimo ventricular, de las cisternas basilares, del tentorio, de los nervios craneales, de la cola de caballo y de la presencia de hidrocefalia son indicativos de metástasis meníngea, pero ninguno de estos signos imagenológicos es específico porque puede ocurrir con otras meningitis crónicas.

El punto clave del diagnóstico se produce cuando el examen de líquido cefalorraquídeo es positivo para células malignas. Sin embargo, para detectar el 80% a 90% de las células malignas, se pueden requerir tres muestras y pruebas del LCR en la cisterna lumbar. Debe obtenerse un volumen adecuado de líquido cefalorraquídeo y una breve demora, entre cada punción lumbar y el análisis de la del LCR, lo cual minimiza considerablemente los resultados falsos negativos. Para detectar las células malignas en los carcinomas, puede ser útil la hibridación in situ. Cuando se sospeche la presencia de un linfoma, se deben determinar las bandas oligoclonales. Si se sospecha un trastorno neurológico en pacientes con neoplasia no conocida y los exámenes repetidos del líquido cefalorraquídeo son negativos, se debe considerar la posibilidad de una biopsia meníngea.

METÁSTASIS A LOS PLEXOS NERVIOSOS

Alrededor del 1% de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis en sus plexos nerviosos. Los tumores de cabeza y cuello pueden extenderse al plexo cervical y hasta la base del cráneo e invadir los nervios craneales más bajos. El tumor de mama y el cáncer del ápice pulmonar infiltran al plexo braquial, mientras que los tumores ginecológicos, de próstata, cáncer colorrectal y el sarcoma pélvico invaden el plexo lumbar y sacro. En aquellos pacientes con linfomas, cualquier plexo puede ser infiltrado, y la siembra neoplásica puede extenderse a la raíz de entrada, de las

leptomeninges, la duramadre, o a los troncos de los nervios periféricos. Las manifestaciones neurológicas dependen de la participación topográfica del plexo. Sin embargo, son comunes varias características clínicas de infiltraciones metastásicas del plexo.

Los pacientes con cáncer pueden experimentar dolor por compromiso de los plexos nerviosos lumbosacro y braquial. Dicho compromiso puede ser el resultado de una lesión directa por crecimiento tumoral, o de una fibrosis progresiva que compromete los *vasanervorum* y afecta los axones en el curso de los efectos tardíos de la radioterapia.

El inicio de los síntomas es generalmente progresivo y, a veces, insidioso. El dolor es la forma de presentación más común; por lo general es grave y se describe como un dolor implacable, y, a veces, dolor quemante; generalmente se traduce en insomnio y pérdida de apetito.

En las metástasis del plexo cervical, éste se sitúa alrededor de los hombros y el que se presenta en la fosa lumbar, las caderas y los glúteos, que incluye al compromiso del plexo lumbosacro. Se puede presentar una irradiación pseudorradicular en la parte superior o inferior de las extremidades. Todo esto explica cómo a menudo los síntomas son mal diagnosticados y puede suponerse que dependen de un origen reumatológico. Los déficits neurológicos motores por secciones y la pérdida sensorial, de amiotrofia, y de arreflexia, puede ocurrir después de varias semanas y a veces meses. Su topografía depende de la afección de los troncos; los troncos cervicales y lumbosacros, generalmente, son menos infiltrados por metástasis.

Entre los estudios neurofisiológicos, que se deben ordenar, se encuentran las velocidades de conducción y la electromiografía, que nos ayuda a diferenciar si el compromiso es de los plexos o de las raíces. La RM es la mejor prueba imagenológica para explorar las metástasis al plexo; es superior a la escanografía (TC) por su capacidad para analizar los tejidos blandos. La RM puede mostrar una discreta masa adyacente al plexo o puede identificar la infiltración metastásica, como la ampliación de los troncos de los nervios, la baja intensidad de la señal en T1 –secuencias ponderadas, el aumento de intensidad en T2 y a la fase de recuperación de imágenes con una inversión corta de -T1–, y la imagen capta el contraste al administrar el gadolinio. Sin embargo, ninguna de estas características es muy concreta y, en última instancia, la RM puede ser normal. En este caso, la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) es una buena alternativa de exploración, en particular para establecer los límites topográficos con mayor precisión. Sin embargo, el aumento de la absorción no siempre es específico, ya que cualquier lesión inflamatoria tiene la misma capacidad para fijar el

marcador. Si las pruebas siguen siendo negativas, las evaluaciones que pueden ser consideradas son la citología o la aguja de aspiración quirúrgica. En pacientes con un cáncer conocido, el principal problema es diferenciar si la plexopatía es ocasionada por las metástasis o por irradiación al plexo.

METÁSTASIS AL NERVIO

Los tumores malignos pueden infiltrar las estructuras adyacentes y comprimir los nervios periféricos, lo que daría lugar a varias presentaciones clínicas. Las raíces de los nervios pueden ser comprimidas en los canales por metástasis óseas que se extienden desde el hueso adyacente, en las extremidades, la reja costal, la pelvis y la base del cráneo. Estos síntomas son por lo general en los casos de cáncer de mama, próstata, pulmón, riñón y cáncer de tiroides.

El compromiso de los pares craneales, debido a las metástasis de la base del cráneo, ha sido clasificado en cinco síndromes:

1. Orbitales, paraselar, fosa media, foramen yugular y el cóndilo occipital.
2. Los síndromes frontales, orbital y paraselar se presentan con dolor de cabeza, parálisis del nervio oculomotor y pérdida sensorial en la primera división del trigémino.
3. La ptosis caracteriza al síndrome orbital.
4. El dolor facial y la pérdida sensorial del trigémino, a veces con parálisis del nervio VI, ocurre con el síndrome de fosa media.
5. El síndrome de foramen yugular se manifiesta con ronquera y disfagia debido a parálisis IX-XI par craneal, y la debilidad en el cuello y los hombros es secundaria a la participación del nervio XI.

En las personas con síndrome de cóndilo occipital, el dolor será localizado y se presenta junto a la parálisis ipsilateral y atrofia de la lengua. El "entumecimiento de la barbilla" depende de un síndrome de compresión del nervio dentario inferior por metástasis a la mandíbula. Sin embargo, las metástasis leptomenígeas pueden tener la misma presentación. El dolor facial o déficit muscular puede ser el resultado de la extensión de los cánceres de piel al espacio perineural de los nervios trigeminal y facial. Los cánceres de cabeza y cuello que penetran el seno carotideo pueden inducir hipotensión, bradicardia y síncope. En el mediastino, el nervio frénico, el nervio vago y el nervio laríngeo recurrente pueden ser invadidos por tumores adyacentes o metástasis ganglionares.

Las metástasis intraneurales, sin una extensión de la lesión adyacente, son extremadamente raras en asociación con tumores sólidos y pueden involucrar cualquier parte del SNP, incluyendo a los ganglios sensoriales. Esto contrasta con el linfoma no Hodgkin.

El término neurolinfomatosis se utiliza con frecuencia para definir a los pacientes con penetración al SNP como consecuencia de un linfoma. Este trastorno se ha informado con B-cell³⁵ y de células T, y con el linfoma de células natural killer; y en este trastorno, cualquier parte del SNP puede estar afectada, incluyendo las raíces nerviosas, los pares craneales, los nervios periféricos y los plexos. Como se indicó anteriormente, la extensión no podrá ser limitada a un territorio. Dentro de los estudios que se deben realizar, se encuentran el examen de líquido cefalorraquídeo, la resonancia magnética simple y contrastada, que suelen mostrar un aumento del contraste en los nervios y, en ocasiones, es necesaria la exploración con el PET-FDG para ahondar en el diagnóstico. Una biopsia es generalmente necesaria para la confirmación patológica, pero los resultados de la biopsia del nervio deben ser cuidadosamente discutidos, porque puede ser perjudicial cuando se efectúa a nivel proximal o en troncos o en raíces nerviosas. Las neurolinfomatosis pueden imitar neuropatías inflamatorias, incluyendo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o mononeuritis múltiple; la biopsia es necesaria para evaluar los clones de células, la infiltración mediante un análisis inmunohistoquímico o con pruebas de PCR, porque linfocitos malignos pueden ser mezclados con células inflamatorias.

La isquemia del nervio, debido a oclusión de los vasos de los nervios por metástasis, es otro mecanismo de participación en el SNP con cáncer. No obstante, es muy rara la asociación con tumores sólidos. La infiltración intravascular por un linfoma puede originar un síndrome de cola de caballo, en la forma de un síndrome clásico.

DESÓRDENES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos ocurren en menos del 1% de los pacientes con malignidad y en la mayoría de los casos transcurren meses o años antes de establecer el diagnóstico de cáncer. En un subgrupo de pacientes, estos síndromes neurológicos ocurrieron con anticuerpos dirigidos contra los antígenos neurales expresados por el timo, llamados anticuerpos onconeurales, los cuales sugieren que un proceso autoinmune fundamenta estos desórdenes. Los criterios para el diagnóstico de síndromes neurológicos paraneoplásicos se han propuesto recientemente.

te, los cuales no consideran la asociación de neuropatías por gamopatías monoclonales malignas.

NEUROPATÍAS SENSORIALES

Los dolores neuropáticos ocasionados por compromisos de las células ganglionares de las raíces dorsales (DRG), o por compromiso de las fibras sensoriales periféricas en sus axones, en la mielina, o en los nervios periféricos, se pueden presentar igualmente por compromiso infiltrativo tumoral, lesiones directas, paraneoplásicas, o por los efectos de las terapias antineoplásicas, tóxicas o metabólicas, originando un sinnúmero de síndromes dolorosos, que es pertinente revisarlos.

La perturbación ganglionar dorsal sensitiva (DRG), cuando se presenta, puede originar neuropatía sensorial, enfermedad de la neurona sensorial o ganglionopatía, en las que se presenta adicionalmente neuropatía atáxica, y en otras puede ocasionar las perturbaciones sensitivas y, obviamente, el dolor neuropático.

Denny Brown observó que existían dos tipos de neuronas sensitivas; una de ellas la asoció a carcinoma bronquial, en la que se afectaban solamente las neuronas sensoriales de tipo largo, presentándose adormecimiento de las manos y de los pies, entumecimiento facial y pérdida del sentido de posición de la lengua, y en otro paciente se observó un nivel sensitivo a nivel del ombligo y alteraciones gastrointestinales, con estómago dilatado y megacolon; al realizar el examen microscópico de los ganglios dorsales y de las astas dorsales, se observó una pérdida severa de las células nerviosas, sin afectar las células del asta ventral. Adicionalmente encontró deterioro de los nervios periféricos, con alteración de los plexos mientéricos, que son comunes en las neuropatías de origen paraneoplásico. Estas neuropatías se pueden asociar con mediadores inmunológicos o auto-inmunes, neoplasia, infecciones virales, intoxicaciones por vitaminas, drogas neurotóxicas y enfermedades genéticas, entre otras, que pueden ocasionar degeneración de las células sensoriales, indicando que existe un rango amplio de agentes a los cuales las neuronas sensoriales son susceptibles; la evaluación clínica, genética, neurofisiológica, neurorradiológica y neuropatológica es necesaria para el diagnóstico de neuropatía sensorial.

Las células de los DRG son fenestradas, por lo que las barreras hemato-neurales las pueden hacer susceptibles a toxinas y anticuerpos; estas células están rodeadas por células satélites que son homólogas a las células de Schwann. Sus características morfológicas, el predominio de sus neurotransmisores y los receptores de superficie permiten cla-

sificar a las neuronas sensoriales en dos tipos: células claras, largas o "células T", que se elevan como células alfa-beta y alfa-delta, para constituir el haz lemniscal, selectivo para la transmisión de sensaciones por los haces de gracilis y posteriormente por el de cuneatus, que llevan la información discriminativa y propioceptiva, inicialmente de los miembros inferiores y luego la de los superiores. El otro grupo celular está constituido por las células oscuras, que son denominadas pequeñas, las cuales representan el 60% de las neuronas, y originan a los nervios desmielinizados de tipo C, que se proyectan de manera aferente al cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal y de ahí a las células del asta dorsal, la segunda neurona sensitiva dolorosa, que se proyecta a la parte contralateral de la medula espinal, constituyendo al haz espinotalámico lateral.

Entre las patologías que pueden comprometer a las células del asta dorsal, a los DRG y a los nervios distales, se encuentran la amiloidosis, la microvasculitis, la amiotrofia diabética, las enfermedades autoinmunes, infecciones virales, los síndromes paraneoplásicos, la iatrogenia y las enfermedades hereditarias, pero en el 50% de los casos son idiopáticas. Las alteraciones descritas por Brown fueron las del carcinoma bronquial y el de células pequeñas pulmonares, originando neuropatías paraneoplásicas; se pueden presentar igualmente en casos de linfoma de Hodgkin, en el cáncer de mama, en el de ovario y en los sarcomas. Los anticuerpos antineuronales nucleares tipo 1, conocidos como anticuerpos Hu, están presentes en las neuropatías sensoriales. Existe una familia de proteínas que se expresan en la embriogénesis, entre ellas se encuentra el HuD, HuC y el Hel-N1, que se ligan a las RNAm. El HuD es el principal blanco de los auto-anticuerpos, es comúnmente expresado en el núcleo de las neuronas, células neuroendocrinas, en las células pequeñas del carcinoma de pulmón y en el neuroblastoma. Estudios *in vitro* mostraron que las neoplasias que se expresan en el MHC tipo 1 pueden desencadenar al anticuerpo Hu o atacar por inducción la respuesta de las células T, la cual es probablemente la parte principal de la patogénesis. Los linfocitos CD8 citotóxicos fueron encontrados alrededor de las neuronas; ellas pueden expresar citocinas asociadas a proteínas y penetrar en la cápsula de las células satelitales y entrar en contacto con las neuronas sensoriales. Otros linfocitos, los CD45RO que son células de memoria, y se encuentran circulando, los CD4(+) CD45RO HuD, fueron encontrados, fortaleciendo la hipótesis de la respuesta inmune mediada por células T; a pesar de mostrar células T en muestras oligoclonales, no era selectiva la activación contra el antígeno HuD. Aunque el anticuerpo Hu probablemente no tiene un rol directo en la patogenia, ellos son los marcadores de las neuropatías y otros tipos de neuropatías paraneoplásicas. La sensibilidad para anticuerpos Hu es del

82% y la especificidad de 99%, sugiriendo que la ausencia de anticuerpos Hu no elimina la posibilidad de padecer cáncer. Además, el anticuerpo Hu no está relacionado de salida con enfermedades neurológicas y no es útil para el monitoreo clínico de los pacientes.

La neuropatía asociada a otros tipos de síndromes paraneoplásicos (encefalomielitis, encefalitis límbica, síndrome de Eaton-Lambert y dismotilidad gástrica) se presenta en alrededor del 20% de los pacientes, y esto puede ser explicado por una amplia expresión de las proteínas Hu por el sistema nervioso central.

El virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el más asociado con neuropatía sensorial. La patología que se presenta es la de infiltración de linfocitos en los DRG y la fibrosis de la columna posterior que se presenta es casi siempre un compromiso del tracto de gracilis en la médula cervical. La neuropatía de la neurona sensorial también puede presentarse por infección con el virus de Epstein-Baar, varicela, sarampión y el virus linfotrópico de células T humanas.

La neurotoxicidad de las neuronas del DRG depende de la dosis total acumulada y del tipo de droga. Algunos medicamentos, incluyendo los análogos de platino, doxorrubicina, suramin sódico y bortezomib, pueden originar la neurotoxicidad. Otros fármacos como el plaxitacel, el docetaxel y la talidomida son perjudiciales para los axones y ocasionan polineuropatía periférica en vez de neuropatía. De igual modo, los nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del SIDA causan neuropatía sensorial axonal.

Las drogas neurotóxicas pueden afectar las neuronas sensoriales del DRG a través de diferentes mecanismos. Modelos en animales mostraron que la diamino-cis-dicloroplatino y sus derivados (por ejemplo, el carboplatino y el oxaliplatino) pueden inducir apoptosis de las neuronas sensoriales del DRG. El platino se acumula en el DRG e induce a la destrucción del DNA por su alta afinidad por el ADN nuclear o mitocondrial, lo que podría activar la apoptosis. La restauración de platino lleva a la traslación de los proapoptóticos Bc12 asociados por proteínas X a las mitocondrias y liberación del citocromo C en el citosol. En los seres humanos el riesgo de neurotoxicidad DRG depende de la dosis acumulada, que es de 400-500 mg/m² para diammino-cis-dicloroplatino y de 800 mg/m² para oxaliplatino. Algunos pacientes presentan síntomas después de suspender el tratamiento actual con diammino-cis-dicloroplatino. Rara vez la talidomida origina neuropatía sensorial.

El Bortezomid es un inhibidor del proteosoma, por lo que es más probable que origine más daño del cuerpo neuronal que del axón.

El exceso y la deficiencia de vitamina pueden también ocasionar neuropatías: la intoxicación con piridoxina (vitamina B6), la deficiencia de ácido nicotínico que origina la pelagra y la deficiencia de riboflavina, originan neuropatía dolorosa, ambliopía y dermatitis orogenital después de la intoxicación con talio, que fue confirmada en un paciente postmortem, que reveló la degeneración de las neuronas DRG, las raíces posteriores y columna posterior.

El exceso de piridoxina puede originar una lesión relacionada con la dosis dependiente y de la pérdida de las neuronas DRG por el desarreglo citoesquelético, generado por una síntesis alta en la tasa de neurofilamentos de proteínas, disociándose a microtúbulos y neurofilamentos en el cuerpo celular, antes de los cambios citoplasmáticos y de la muerte neuronal con la fagocitosis de las células. Las dosis más bajas de piridoxina inducen a la atrofia de las células, de los axones y de los órganos, dando lugar a alteraciones subclínicas o neuropatía por daño en las fibras sensoriales pequeñas. El mecanismo de la degeneración de DRG es desconocido. El compromiso de la barrera hematoneural en el DRG podría facilitar la toxicidad de la piridoxina. Las concentraciones bajas de vitaminas secundarias a los síndromes de mala absorción intestinal, y a su transporte plasmático, como en la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig), enfermedad hepática colestásica aislada y familiar, y la deficiencia principalmente de vitamina E, afectan las neuronas sensoriales del DRG y podrían perjudicar los mecanismos protectores de la membrana celular.

Los signos y síntomas de las neuronopatías sensoriales dependen del tipo de neurona sensorial comprometida; las neuropatías sensoriales axonales dependientes de la longitud axonal, de la distribución de los síntomas y de los signos, que originan pérdida sensorial superficial y propioceptivas, que se presenta inicialmente en los pies, luego se extiende hacia las rodillas, y posteriormente a las extremidades superiores. Se genera principalmente por compromiso de las neuronas claras o largas; los músculos intrínsecos para la dorsiflexión del pie son débiles y la pérdida de los reflejos origina una neuropatía sensoriomotora; la duración depende de la progresión, los brazos preservan los reflejos tendinosos profundos, hasta las etapas finales de la enfermedad, para luego desaparecer.

DESÓRDENES PARANEOPLÁSICOS DEFINIDOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Éstos incluyen los síndromes paraneoplásicos clásicos asociados con cáncer y anticuerpos onconeurales.

NEUROPATÍA SENSORIAL SUBAGUDA Y OTROS DESÓRDENES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO DEL SÍNDROME ANTI-HU

La neuropatía sensorial subaguda depende de la destrucción de neuronas sensoriales en los ganglios de las raíces dorsales por los linfocitos T citotóxicos. El inicio de este tipo de neuropatía es generalmente subaguda y rápidamente progresiva con parestesia y dolor. La pérdida sensitiva es principalmente multifocal o asimétrica, y los miembros superiores casi invariablemente están afectados. La cara, el tórax o el abdomen pueden afectarse.

El dolor es común, y la pérdida sensitiva afecta particularmente la sensibilidad profunda, lo cual induce a la ataxia sensorial en los cuatro miembros. Aunque la neuropatía sensorial subaguda es un desorden incapacitante, puede presentarse igualmente de manera asintomática. El examen del líquido cefalorraquídeo puede mostrar un aumento de las proteínas, una pleocitosis y/o bandas oligoclonales. Las velocidades de conducción y la electromiografía en una neuropatía sensorial subaguda pueden mostrar una alteración difusa y severa de los potenciales de acción de nervios sensitivos. La velocidad de conducción motora es normal o ligeramente alterada. Aunque este tipo de neuropatía ocurre con diferentes tumores como la enfermedad de Hodgkin, el carcinoma pulmonar de células pequeñas, que representa el 70% a 80% de los casos. La mayoría de los pacientes tiene un anticuerpo anti-Hu, que posee una especificidad del 99% y una sensibilidad del 82%, para el diagnóstico de cáncer en los pacientes en quienes se sospecha una neuropatía sensorial subaguda. Esta neuropatía es el síntoma más común del síndrome anti-Hu, pero sólo se encuentra en el 24% de los pacientes; los demás presentan combinaciones de alteraciones centrales y del sistema nervioso periférico.

Otros desórdenes del sistema nervioso periférico pueden cursar con anticuerpos anti-Hu; el más común es el de la disautonomía. La pseudo-obstrucción digestiva es por lo general un enfermedad severa, que resulta de la destrucción de las neuronas autónomas del plexo mioentérico. Las neuronas motoras también pueden estar afectadas, usualmente junto con los ganglios sensitivos, resultando en una polineuropatía sensitivo-motora. Como en la mayoría de los casos, los pacientes presentan simultáneamente neuropatía sensorial subaguda, y el resultado clínico de dicha presentación es una polineuropatía sensitiva motora. Un síndrome neuronal predominante o totalmente motor es raro. Las vasculitis nerviosas y las neuropatías desmielinizantes son presentaciones inusuales del síndrome anti-Hu.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA CON ANTI-CV2 Y OTROS ANTICUERPOS ONCONEURALES

Estos anticuerpos reaccionan con la proteína CRMP5. La neuropatía periférica ocurre en el 57% de pacientes con anticuerpos anti-CV2 y está típicamente asociado con ataxia cerebelar, encefalitis límbica, o alteración ocular. Este tipo de neuropatía es sensitiva o sensitivo motora y predomina en los miembros inferiores. La electroneuromiografía mostrará un modelo axonal o mixto (desmielinizante y axonal). El carcinoma pulmonar de células pequeñas y el timoma son tumores subyacentes más comunes de esta neuropatía. Los desórdenes del sistema nervioso periférico sólo ocurren ocasionalmente con anti-Yo y anti-Ma2.

EL SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON (LEMS)

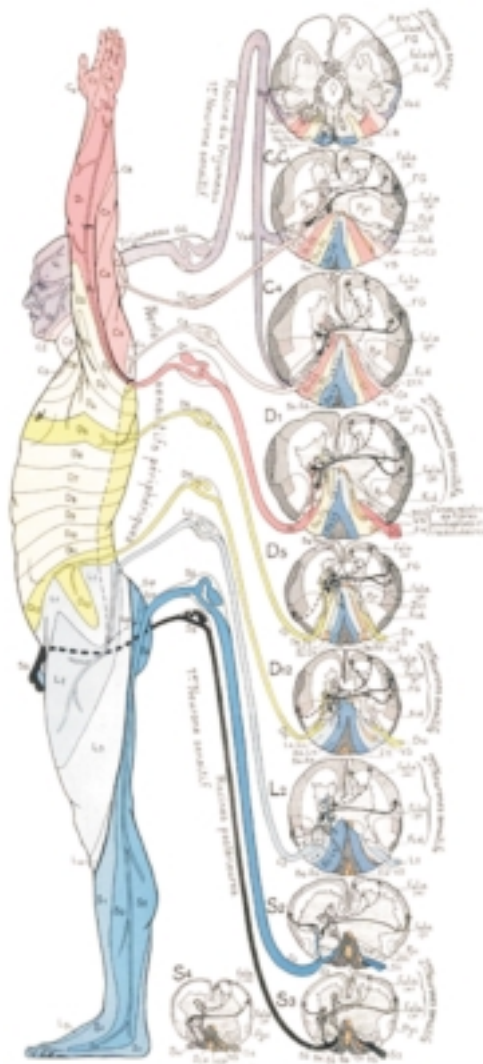
Este síndrome es un desorden presináptico de la unión neuromuscular colinérgica y de las sinapsis autónomas; es paraneoplásico en el 60% de los casos y se asocia normalmente con carcinoma pulmonar de células pequeñas. La debilidad muscular predomina en la zona proximal de los miembros inferiores y puede extenderse a otras regiones músculo-esqueléticas, incluso los músculos oculares. La falla respiratoria es rara y los reflejos tendinosos están disminuidos o abolidos. La disfunción autonómica se caracteriza por boca u ojos secos, la visión borrosa, la impotencia, el estreñimiento, diaforesis, o hipotensión ortostática. Las velocidades de conducción y la electroneuromiografía normalmente muestran los potenciales de acción disminuidos en el primer registro, y en las estimulaciones subsiguientes se va registrando un incremento progresivo de estos potenciales hasta alcanzar a un 100% superior al registro inicial. En un subgrupo de pacientes, el síndrome miasténico de Eaton-Lambert se asoció con degeneración cerebelar paraneoplásica. Este síndrome, bien sea paraneoplásico o no, depende de anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio voltaje-dependientes tipo P/Q, presinápticos.

DIAGNÓSTICO TUMORAL EN PACIENTES CON DESÓRDENES PARANEOPLÁSICOS DEFINITIVOS

En pacientes con desórdenes paraneoplásicos, se recomienda sospechar posibles tumores, ya que de esto dependen las investigaciones. Una escanografía con FDG-PET podría ser útil cuando los métodos convencionales no detectan el cáncer. Si los resultados son negativos, se recomienda reevaluar al paciente cada seis meses.

Distribución dermatotópica de las sensaciones aferentes y eferentes con sus proyecciones sensoriales provenientes de los ganglios de las raíces dorsal

Modificado de Dejerine-Klumpke A. Le premier neurone sensitif et l'origin du continget médullaire de voies sensitives secondaires. In: Dejerine J, ed. Sémiologie des affections du system nerveux. Paris: Masson, 1914: figure 365.



POSIBLES DESÓRDENES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO NO CLÁSICOS

Neuromiotonía e hiperexcitabilidad nerviosa periférica

La hiperexcitabilidad nerviosa periférica incluye síndrome de fasciculaciones, síndrome de actividad fibromuscular continua, síndrome de Isaac, neuromiotonía, corea fibrilar de Morvan. Clínicamente este tipo de sín-

drome es de inicio espontáneo, y con hiperactividad músculo-esquelética continua, asociados con temblor, pseudomiotonía y debilidad. Las parestesias asociadas a hiperhidrosis son comunes. Los timomas ocurren en el 15% de los casos y algunos pacientes tienen un carcinoma pulmonar de células pequeñas. También ha sido informado en enfermedad de Hodgkin y plasmocitoma.

Los anticuerpos contra los canales voltaje-dependientes de potasio, se encuentran en un 35% de los casos con hiperexcitabilidad nerviosa periférica, y aumentan hasta un 80% en pacientes con timoma.

Neuropatías periféricas paraneoplásicas en pacientes sin anticuerpos onconeurales

Los anticuerpos onconeurales ocurren sólo en una pequeña proporción de pacientes con cáncer, quienes desarrollan neuropatía periférica, lo que abre las posibilidades de asociaciones diferentes en otros pacientes. Las neuropatías que ocurrieron cercanas al descubrimiento del cáncer tendieron a ser inflamatorias, como el síndrome de Guillaín-Barré, polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante y neuropatías con vasculitis. El aumento de las neuropatías después del tratamiento del tumor es un criterio mayor para el diagnóstico de desórdenes paraneoplásicos. Estos incluyen enfermedades de la neurona motora, neuropatías vasculíticas, y polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante. Un estudio epidemiológico puede asociar el cáncer con la neuropatía. En otro estudio, un grupo italiano encontró aumento en la incidencia de cáncer en una cohorte de pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, ningún tumor específico fue informado. Esta es una presentación general de las neuropatías sin anticuerpos onconeurales.

El mecanismo de las neuropatías sin anticuerpos onconeurales no se conoce bien. En algunos pacientes se han encontrado anticuerpos. Los anticuerpos del receptor colinérgico ganglionico se han hallado en pacientes con neuropatías autonómicas y tumores malignos, pero estos anticuerpos no son específicos del cáncer. Un paciente con cáncer de mama y enfermedad de la motoneurona inferior desarrolla un anticuerpo que reacciona contra la proteína espectrina beta IV. Aunque en los pacientes con neuropatía y tumores las concentraciones de anticuerpos antigangliósidos son bajas, probablemente es consecuencia de una inmunidad natural anti-cáncer. Los anticuerpos antigangliósidos se han asociado específicamente con cáncer y neuropatía, en unos pocos pacientes con melanoma.

Neuropatía periférica en pacientes con gamopatías monoclonales malignas

Las inmunoglobulinas monoclonales, asociadas con proliferaciones malignas y clonales de los linfocitos B, representan el 25% al 30% de las gamopatías monoclonales. El isotipo IgM se asocia con el linfoma linfoplasmocítico (enfermedad de Waldenstrom); la IgG, se asocia con leucemia linfocítica, linfoma o mieloma múltiple; y la IgA o IgD, lo hace con mieloma múltiple. El riesgo más alto de desarrollar malignidad en pacientes con gamopatías monoclonales de significancia desconocida es de aproximadamente 1% por año.

Hay varios mecanismos por los cuales las gamopatías monoclonales pueden inducir neuropatías periféricas.

- La amiloidosis y la crioglobulinemia dependen de las propiedades fisicoquímicas específicas de las gamopatías monoclonales. La amiloidosis ocurre entre el 20% y el 40% de los pacientes con mieloma múltiple e induce a una neuropatía sensitiva dolorosa o sensitiva-motora, que afecta principalmente las fibras pequeñas. El síndrome de túnel carpiano, macroglosia, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, falla cardíaca congestiva e hipotensión ortostática, también son comunes.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS	
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalomiелitis • Encefalitis Límbica • Encefalitis del tallo Cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía sensorial sub-aguda • Neuropatía Sensorio motora aguda • Neuropatía Sensorio motora crónica, asociada con proteína M
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome paraneoplásicos visuales <ul style="list-style-type: none"> ✓ Retinopatía asociada a cáncer ✓ Retinopatía asociada a melanoma ✓ Neuropatía óptica paraneoplásica 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía autonómica subaguda
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Neurona Motora <ul style="list-style-type: none"> ✓ Neuropatía motora subaguda ✓ Otros síndromes de neurona motora. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis en nervios periféricos paraneoplásica.
UNIÓN NEUROMUSCULAR Y MÚSCULOS	
<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes Miasteniforme de Eaton-Lambert • Miastenia Gravis • Dermatomiositis • Miopatía necrotizante aguda Miopatía caquética 	
Modificado de Beukelaar, J. W. et al. <i>Oncologist</i> 2006;11:292-305	

Anticuerpos, síndromes neurológicos, y tumores relacionados con síndromes paraneoplásicos		
ANTICUERPOS	SÍNDROMES CLINICOS	TUMORES ASOCIADOS
Anticuerpos paraneoplásicos, bien caracterizados		
Anti - Hu (ANNA-1)	Encefalomiелitis, encefalitis límbica, neuropatías sensorial, degeneración cerebelar subaguda, neuropatía autonómica	SCLC, neuroblastoma, próstata
Anti-Yo (PCA-1)	Degeneración cerebelar subaguda	Cáncer de ovarios, Ca de seno
Anti-CV2 (CRMP5)	Encefalomiелitis, corea, encefalitis límbica, neuropatía sensorial, neuropatía Sensorio motora, neuritis óptica, degeneración cerebelar subaguda, neuropatía autonómica.	SCLC Timoma
Anti-Ri (ANNA-2)	Opsoclonus-mioclonus, encefalitis del tallo cerebral.	Seno, SCLC
Anti-Ma2 (Ta)	Encefalitis del tallo cerebral, di encefálica, límbica, degeneración cerebelar subaguda	Testículo, pulmón
Anti-anfifisin	Síndrome del hombre rígido, encefalomiелitis, Neuronopatía sensorial subaguda, neuropatía Sensorio motora	Seno, SCLC
Anti-recoverin	Retinopatía asociada a cáncer	SCLC
ANTICUERPOS CARACTERIZADOS PARCIALMENTE		
Anti-Tr (PCA-Tr)	Degeneración cerebelar subaguda	Enfermedad de Hodgkin
ANNA-3	Encefalomiелitis, Neuronopatía sensorial subaguda	SCLC
PCA-2	Encefalomiелitis, degeneración cerebelar subaguda	SCLC
Anti-Zic4	Degeneración cerebelar subaguda	SCLC
Anti-mGluR1	Degeneración cerebelar subaguda	Enfermedad de Hodgkin
ANTICUERPOS QUE OCURREN CON Y SIN CÁNCER		
Anti-VGCC	Síndrome miasténiforme de Eaton-Lambert, degeneración cerebelar subaguda	SCLC
Anti-AchR	Miastenia Gravis	Timoma
Anti-nAChR	Neuropatía autonómica subaguda	SCLC
Anti-VGKC	Encefalitis Límbica, neuromiotonía	Timoma, SCLC
<p>La encefalitis del tallo cerebral y la degeneración cerebelar subaguda, usualmente se asocia más con otros tumores que con el cáncer testicular y el suero de estos pacientes reacciona con la proteína Ma1.</p> <p>Abreviaciones: AChR: receptor de acetilcolina, ANNA: anticuerpos anti neuronales; mGluR1: Receptor metabotrópico de glutamato tipo 1; nAChR: Receptor de acetilcolina nicotínico; PCA: anticuerpo citoplásmico de Purkinje; SCLC: Carcinoma de células pequeñas de pulmón; VGCC: Canales voltaje dependientes de calcio; VGKC: canales de potasio voltaje dependientes.</p> <p>Modificado de Beukelaar, J. W. et al. Oncologist 2006;11:292-305</p>		

Tabla 2.

Desórdenes paraneoplásicos del sistema nervioso periférico			
SÍNDROME	ANTICUERPO/GA MOPATÍA	TUMOR	FRECUENCIA DEL CÁNCER
LMND	HU-AB, no AB	SCLC, NHML, ST	1,55-5% (NHML)
Neuropatía sensorial Neuronopatía Sensorial	HUB-AB	SCLC	75-50%
Neuropatía sensorial distal	No AB	ST, HD	Rara
Nervio periférico Neuropatía sensorio motora	No AB, CV2	ST, NHML, SCLC TIMOMA	Raro, 80%
Neuromiotonía	VGKC	Timoma, SCLC, HD	24%
SGB	No AB	HD, ST	2%
CIDP	No AB, gangliosido	NHML, ST, melanoma	Raro
Mono neuritis Múltiple, vasculitis	Hu, No AB	SCLC, NHML, ST	5-14
Plexopatía braquial	No AB	HD	Rara
Neuropatía autonómica Pseudo obstrucción digestiva, cardiovascular, otras	Hu, CV2, gangliosido AB, No AB	SCLS, SCLC, y otros ST	
Unión neuromuscular LEMS	VGSC	SCLC	25% de todos MG
Motor	IgM reaccionan con GM1	Enfermedad de Waldenstrom	
Mono neuritis Múltiple	IgG-M crioglobulinemia	NHML	
Síndrome de POEMS	IgG-A	Mieloma osteoesclerótico	

AB= anticuerpos. CIDP= neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, CNS-I = Compromiso del sistema nervioso central. SGB= Síndrome de Guillain Barre, HD= Enfermedad de Hodgkin. LEMS= Síndrome Miasténico tipo Eaton-Lambert, POEMS = "Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal, cambios de la piel". La frecuencia del cáncer en estimación de prevalencia previa del cáncer en desórdenes del SNP bajo ciertas consideraciones. Referencias corresponden a datos que no aparecen en el texto.

Modificado de: Jean-Christophe Antoine, Jean-Philippe Camdessanché: Lancet Neurol 2007; 6: 75-86

- Las crioglobulinas asociadas con linfomas son en su mayoría de tipo I (componentes monoclonales de IgG/IgM). La mononeuritis múltiple o la neuropatía sensitiva-motora con vasculitis, el síndrome de Reynaud y cambios renales y cutáneos son las manifestaciones más frecuentes.

Definiciones y criterios diagnósticos de desórdenes paraneoplásicos del SNP adaptado por GRAUS y cols, 2004

Desórdenes paraneoplásicos clásicos del SNP

Neuropatía sensorial, síndrome miasténico Eaton-Lambert, Pseudo - obstrucción intestinal crónica.

Desórdenes paraneoplásicos no-clásicos del SNP

Enfermedad de neurona motora, síndrome de Guillaín Barre, Neuritis braquial, neuropatía sensorio-motora subaguda/crónica, neuropatía con vasculitis, neuropatía autonómica, neuromiotonía.

Desórdenes paraneoplásicos definidos del SNP

Un síndrome paraneoplásicos clásico del SNP y cáncer que desarrolla en 5 años del diagnóstico del desorden neurológico.

Un desorden No-clásico del SNP que se resuelve o se mejora significativamente después del tratamiento del cáncer sin inmunoterapia concomitante, previendo que el síndrome no es susceptible de remisión espontanea.

Un síndrome no-clásico con anticuerpos onconeurales y cáncer que se desarrolla en 5 años del diagnóstico de los desórdenes neurológicos.

Desórdenes del SNP bien caracterizados con anticuerpo onconeurales (anti-HU, Yo, CV2, Ri, Ma2, o anfifisin), con o sin cáncer.

Posibles desórdenes paraneoplásicos del SNP

Un síndrome clásico, sin anticuerpo onconeurales y sin cáncer, pero con alto riesgo de tener un tumor subyacente.

Neuropatía, sin anticuerpos onconeural, y sin cáncer años después del diagnóstico. Modificado de: Jean-Christophe Antoine, Jean-Philippe Camdessanché: Lancet Neurol 2007; 6: 75-86

- Con la macroglobulinemia de Waldenstrom, las gamopatías de la IgM monoclonal pueden presentarse como anticuerpos neurales periféricos. En el 5% al 45% de los pacientes, la reacción está dirigida contra la glicoproteína asociada a la mielina, y la neuropatía es crónica, distal y sensitiva. El temblor y la ataxia son comunes. La electromiografía muestra un patrón desmielinizante predominantemente distal.
- La reacción antisulfátido se asocia con neuropatía sensitiva o sensitiva-motora, y otras reacciones son raras; como la IgM, reacciona con disialosil gangliósidos, en la cual se presenta neuropatía sensitiva y oftalmoplejía; la IgG, que reacciona contra el GM1 en una neuropatía motora multifocal.

El síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal y cambios en la piel) es un desorden multisistémico raro que ocurre en asociación con el mieloma osteoesclerótico.

Una neuropatía sensitivo motora, crónica, distal axonal o desmielinizante y un componente monoclonal son obligatorios para establecer el diagnóstico. El edema, incluyendo el papiledema, la ascitis y la anasarca, la hipertensión pulmonar, la falla renal, los eventos tromboticos y la falla cardíaca congestiva hacen parte de este síndrome. Las citocinas, incluyendo la IL-6, TNF-alfa, y particularmente el factor de crecimiento endotelial vascular, son probablemente patogénicas, aunque no está bien claro cuáles tipos de células son las responsables de su superproducción.

Además de estas situaciones bien caracterizadas, existen otras neuropatías, para las cuales la asociación con las gamopatías no se ha esclarecido. En la enfermedad de Waldenstrom, una neuropatía inespecífica sensitiva predominantemente distal puede representar la mayoría de los casos.

El patrón de neuropatía es axonal o desmielinizante. Los reportes de depósitos de inmunoglobulina endoneural, en biopsias neurales, sugieren que las gamopatías monoclonales pueden ser deletéreas para las fibras nerviosas. Las neuropatías con mieloma no esclerótico son raras, y la mayoría de los casos reportados ha tenido un patrón axonal.

TOXICIDAD OCACIONADA POR EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La quimioterapia y la radioterapia son las causas más comunes de alteraciones del SNP en pacientes con el cáncer. La combinación de varios productos neurotóxicos, en pacientes con recurrencia de cáncer, o la asociación de radioterapia y/o quimioterapia neurotóxica, aumenta el riesgo de los efectos adversos, lo cual explica algunas neuropatías severas o repentinas que se presentan en estos pacientes.

QUIMIOTERAPIA

En la mayoría de los casos la neuropatía depende de la dosis de la quimioterapia y, por ello, aparece después de varias sesiones, cuando la dosis tóxica acumulativa es alcanzada. Los alcaloides de la vinca, los taxanes, los análogos del platino, la suramina y la talidomida tienen un largo historial de producir neuropatías y algunos medicamentos nuevos pueden ser igualmente neurotóxicos.

Así, el bortezomib, un nuevo inhibidor de los proteosomas usado en el tratamiento del mieloma múltiple, o los epotilonos, una nueva clase de fármacos estabilizadores de los microtúbulos, han demostrado ser tóxicos para el SNP. En esta clase de fármacos, no todos tienen la misma potencia de toxicidad. Por esto, la vincristina (alcaloide de la vinca), el

paclitaxel (taxane), el cisplatino y la talidomida son los más neurotóxicos en sus respectivos grupos.

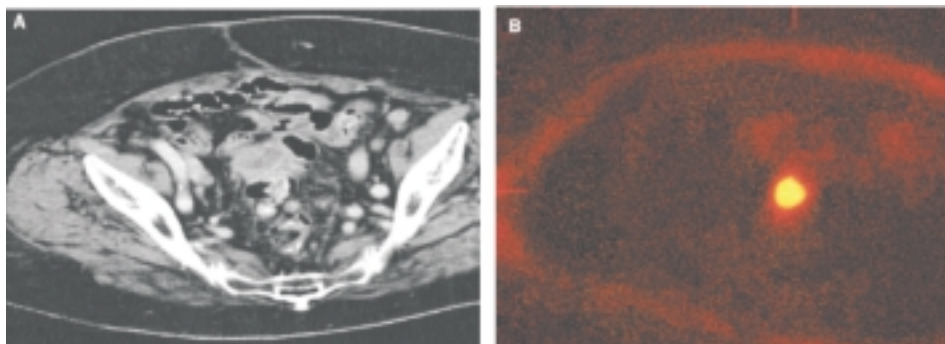
La principal forma de presentación clínica se da con alteraciones sensoriales, y el dolor es uno de los síntomas típicos e incapacitantes. El patrón de la neuropatía depende de la clase de fármaco que se use. Los alcaloides de la vinca, los taxanes y el bortezomib por lo general inducen una neuropatía dependiente de la longitud de la fibra, predominantemente sobre las pequeñas, mientras que el cisplatino ocasiona daño de las fibras sensoriales largas, siendo responsable de una neuropatía atáxica en las cuatro extremidades.

La neuropatía autonómica generalmente ocurre con vincristina y con taxanes. Los estudios de conducción de nervio muestran un patrón axonal dependiente de longitud o una neuropatía sensorial según el mecanismo de toxicidad sobre el nervio periférico. Un perfil desmielinizante puede ocurrir con suramina o con bortezomib. Hay algunas presentaciones clínicas bastante insólitas debido a la quimioterapia. Estas pueden incluir la participación de los nervios craneales con alcaloides de la vinca o con taxanes, la neuropatía motora proximal con taxanes y neuromiotonía transitoria con oxiplatino.

Algunas complicaciones ocurren un poco después de las primeras sesiones de tratamiento; como el daño de los nervios craneales o inhibición de la peristalsis con vincristina, o la sintomatología sensorial aguda y transitoria en los que la boca y la garganta son agravados con la exposición al frío y son provocados por el oxiplatino. Sin embargo, con los alcaloides de la vinca y los análogos del platino, producen un fenómeno que es debido a una liberación retrasada del fármaco tóxico acumulado en los tejidos y cursa con empeoramiento de la neuropatía hasta varias semanas después de la interrupción de tratamiento.

En caso de que ocurra una neuropatía inesperada, severa y aguda, especialmente cuando la dosis tóxica acumulada no es alcanzada, se deben empezar a sospechar otras causas como el consumo excesivo de alcohol, de diabetes mellitus, mala alimentación, pérdida de peso, atrapamiento crónico de nervios periféricos, o de una neuropatía hereditaria desconocida subyacente, como la que acontece con las parálisis por presión y la neuropatía de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Esto puede ocurrir con cualquier clase de fármaco, incluyendo el Bortezomid. Por lo tanto, se debe realizar una búsqueda preliminar para descartar una neuropatía subyacente, en particular cuando los pacientes son tratados con fármacos neurotóxicos.

Las medidas profilácticas para evitar la aparición de neuropatías inducidas por quimioterapia son un verdadero desafío. En modelos anima-



Una escanografía pélvica y una tomografía computarizada con FDG-PET, en una paciente que se presentó con anticuerpos positivos anti-Yo, asociado a degeneración cerebelosa paraneoplásica. La escanografía abdominal (a) fue inicialmente normal, pero se pudo demostrar con la tomografía con FDG-PET (b) mostró claramente un hipermetabolismo, que hace suponer en un diagnóstico de una recaída de un CA ovárico.

Reproducido con permiso de R Linke, universidad de Munich, Alemania. THE LANCET Neurology Vol 1 September 2002 <http://neurology.thelancet.com>

les experimentales con neuropatías inducidas por cisplatino, vincristina o taxoles los factores de crecimiento, los compuestos neuroprotectores o la terapia genética lograron cierta neuroprotección. Lamentablemente, los beneficios demostrados en estos modelos animales en realidad son muy modestos o incluso ausentes en pacientes reales. Además, el empleo de los factores de crecimiento en seres humanos puede ser muy difícil debido a la incertidumbre sobre sus posibles efectos sobre la proliferación de tumor.

RADIOTERAPIA

El daño de los plexos braquiales durante el tratamiento de cáncer de mama es la complicación más común y la mejor estudiada de las complicaciones de la radioterapia, pero también se pueden encontrar lesiones en el plexo lumbosacro, las raíces motoras de los miembros inferiores, los troncos nerviosos y los nervios craneales.

La incidencia de lesiones inducidas por radiación aumenta con la dosis total de radiación y la dosis por fracción. Varios factores aumentan el riesgo de efectos adversos como la hipertermia, la cirugía (que produce fibrosis), quimioterapias tóxicas, campos radioterápicos superpuestos, fármacos radio-sensibles y la edad del paciente. El tamoxifeno, una terapia en el cáncer de mama, el cual es fibrogénico mediante la producción de TGF-B y que puede predisponer a esta complicación de la radioterapia.

LA QUIMIOTERAPIA INDUCE NEUROPATÍA PERIFÉRICA.							
Medicamentos	Patofisiología	Dosis toxica acumulativa	Neuropatía	Frecuencia	Instalación	Evolución	Electro fisiología
Alcaloides de la Vinca							
Vincristina Vindesina Vinblastina Vinorelbina	Inhibición de microtúbulos Ensamble Transporte axonal	>30-50 mg	Sensorial> dolor motor LDN Nervios craneales (oculomotor, facial, trigeminal, recurrente) Neuropatía Óptica Neuropatía autonómica (Especialmente íleo paralítico)	Sensorial +++ Motora + Craneal + Autonómica +++	Aguda Crónica	Recuperación o mejoría después del efecto	ENMG: axonal distal neuropatía
Taxanes							
Paclitaxel Docetaxel	Promoción de micro túbulos Ensamblaje Transporte axonal	>175-200 mg/m	Sensorial>motor dolor LDN Parálisis del nervio facial Disfunción autonómica	Sensorial +++ Motor ++ Autonómica +	Aguda	Recuperación o mejoría	ENMG neuropatía distal axonal
Análogos al platino							
Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino	Inhibición de síntesis de proteasas Apoptosis DRG Transporte axonal Hiperexcitabilidad nerviosa Anti-angio génesis	> 300 mg/m2 (cis/oxiplatino 400 mgs/m2 (Carboplatino)	SNN (Con todo) Neuropatía sensorial aguda transitoria y neuromiotonía (con oxiplatino)	Sensorial +++ Autonómica +	Aguda Subaguda	Mejoría después del efecto	ENMG Neuropatía sensorial axonal SEP= ganglionopatía
Suramina	Inhibición de los factores de crecimiento Inclusión de lisosomas glicolipídicos	> 350 Ug/ml max nivel plasmático	Neuropatía SGB-like Sensorio motora LDN	Sensorial +++ Motor++		Mejoría después del efecto	ENMG=polineuropatía desmielinizante con neuropatía con bloqueo de la conducción distal axonal
Talidomida	Inhibición de los factores de transcripción de NGF Inmuno modulación Anti-angio génesis	50 mg7día	Dolor sensorial LDN SNN Neuropatía sensorial rar	Sensorial +++	Crónica	Mejoría o recuperación	ENMG: Neuropatía sensorial axonal SEP: Ganglionopatía
Bortezomiba	Inhibidores de proteosoma	Desconocido	Sensorial LDN Sensoriomotora LDN Mononeuropatía múltiple Neuropatía desmielinizante	Sensorial +++	Crónica	Mejoría o recuperación	ENMG neuropatía sensorial axonal SEP: Ganglionopatía
Epotilones	Promoción de microtúbulos Ensamblaje	Desconocido	Neuropatía sensorial				

DRG= Ganglio de la raíz dorsal. ENMG= Electroneuromiografía. SGB= Síndrome de Guillain Barre. LDN= neuropatía de longitud larga. NGF= Factor de crecimiento neural. SNN= Neuronopatía Sensorial. After effect indica una posible agravación de las neuropatías en las semanas o meses que siguen a la interrupción de la quimioterapia.

Modificado de: Jean-Christophe Antoine, Jean-Philippe Camdessanché: Lancet Neurol 2007; 6: 75-86

MANEJO DIAGNÓSTICO DE CADA SITUACIÓN CLÍNICA EN CADA PACIENTE CON PNS Y CÁNCER DE ACUERDO CON LAS DIFERENTES PRESENTACIONES CLÍNICAS, DEPENDIENDO SI EL TUMOR ES DE ORIGEN CONOCIDO O NO.			
RADICULOPATÍA	PLEXOPATÍA	NERVIOS CRANEALES	NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
CÁNCER CONOCIDO			
<p>Discusión:</p> <p>Metástasis Osteoepidural, metástasis leptomeningea o complicación rara de la radioterapia. Infecciones por Herpes Zoster.</p> <p>Considerar: Tipo de cáncer Severidad del dolor Topografía y extensión de los déficits Compromisos de los nervios craneales Evolución progresiva y grave Lesiones de piel sugestivas de zoster del herpes</p> <p>Investigaciones: RM (del raquis, de la médula espinal y a nivel cerebral si es necesario) Examen del LCR con métodos apropiados si hay metástasis leptomeningea. Búsqueda para otras localizaciones del tumor</p>	<p>Discusión:</p> <p>Metástasis o complicación de la radioterapia</p> <p>Considerar: Tipo de cáncer Retraso de la radioterapia y de la evolución Severidad del dolor Topografía de los déficits neurológicos (a nivel troncular de miembros superiores e inferiores) Síntomas asociados a la Post-radioterapia (edema de los miembros, fractura ósea, lesiones de la piel).</p> <p>Investigaciones: ENMG, RM y si no es concluyente explorar con FDG-PET La ex exploración quirúrgica puede ser necesaria</p>	<p>Discusión:</p> <p>Metástasis leptomeningea o metástasis a la base del cráneo, toxicidad de la radioterapia o de la quimioterapia (vincristina, taxane)</p> <p>Considerar: Tipo de cáncer Retraso del tratamiento: (Corto con la quimioterapia o Prolongado con radioterapia) Topografía de los déficits correspondientes a los síndromes específicos. Evolución de la expansión de los déficits</p> <p>Investigaciones: RM Exámenes del LCR con métodos apropiados Búsqueda para otras localizaciones del tumor</p>	<p>Discusión:</p> <p>Toxicidad de la quimioterapia, recaída del cáncer si el desorden es paraneoplásico, infiltración del nervio, especialmente con los linfomas y con los compromisos de factores metabólicos.</p> <p>Considerar: Tipo de cáncer Patrón de la neuropatía (clínica, ENMG) Tipo de quimioterapia Retraso después de la aplicación del tratamiento Estado metabólico del paciente Antecedente de la neuropatía.</p> <p>Investigaciones: Dependa de las hipótesis del diagnóstico</p>
CÁNCER DESCONOCIDO			
<p>Sospechas de Metástasis leptomeningea si:</p> <p>Dolor severo Déficits que se expande con compromiso multi-radicular y de nervios craneales Evolución progresiva implacable</p> <p>Investigaciones RM (cerebral y de la médula espinal) Examen del CSF con métodos apropiados Búsqueda para otras localizaciones tumorales La biopsia quirúrgica puede ser necesaria</p>	<p>Sospecha de metástasis a los plexos así:</p> <p>Dolor severo Progresión implacable Topografía de los déficits (troncos nerviosos inferiores) Expansión de los déficits Síndromes nerviosos específicos: De: Horner Claude Bernard por compromiso del plexo braquial Evolución progresiva implacable</p> <p>Investigaciones: ENMG, RM y si NO es concluyente Explorador CON FDG-PET Búsqueda de otras localizaciones tumorales La exploración quirúrgica puede ser necesaria</p>	<p>Sospecha de metástasis leptomeningea en la base del cráneo si: Expansión de los déficits neurológico</p> <p>Síndrome de déficits específicos: 1. Entumecimiento de la barbilla, 2. Orbitario, 3. Fosa paraselar, 4. Agujero medio, 5. Agujero yugular, 6. Síndrome del cóndilo occipital.</p> <p>Investigaciones: RM, Exámenes del LCR con métodos apropiados Búsqueda para otras localizaciones del tumor</p>	<p>Sospecha de un desorden paraneoplásico si:</p> <p>Síndrome clásico Asociación de compromiso del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico con desórdenes sistémicos. Anticuerpos Onconeurales Gamopatía Monoclonal</p> <p>Sospecha de Neuroinfomatosis si: Neuropatías Sensoriomotora asimétricas severas sin un origen esclarecido.</p> <p>Investigaciones: Tumor sólido (principalmente SCLC): seno y Exploración tomografía abdominal y fibrobroncoscopia.</p> <p>Exploración con escáner FDG-PET si la investigación es negativa la investigación de linfoma con: Deshidrogenasa láctica sérica, aspiración y biopsia de médula ósea, radiografías óseas, de tórax y exploración escenográfica de tórax y abdominal. MR de nervios periféricos y explorador escenográfica con FDG-PET si las investigaciones anteriores son negativas.</p>
Solamente las situaciones clínicas son consideradas. La proposición de investigaciones es tentativa y debería ser adaptada a cada situación clínica			

El tiempo mínimo para la aparición de una alteración inducida por radioterapia al SNP es de 90 días después que se completa el tratamiento, pero el intervalo promedio típico de aparición se extiende entre uno y cuatro años. Sin embargo, las alteraciones pueden aparecer 30 años después de la terminación del tratamiento. El daño temprano del nervio inducido por las radiaciones es por lo general transitorio y corresponde a edema y desmielinización, mientras que las alteraciones tardías son

permanentes y por lo general severas; por lo general estos daños son provocados por mutaciones en el ADN, fibrosis del tejido conectivo y por la esclerosis de vasos sanguíneos, que ocasiona isquemia, degeneración axonal y desmielinización.

La plexopatía braquial tardía producida por la radiación es lentamente progresiva. Los síntomas habituales son parestesia e hipoestesia, seguidas del déficit motor y la amiotrofia. El dolor está presente en menos de la mitad de estos pacientes, y si se da es por lo general leve. El plexo entero generalmente está lesionado, pero los síntomas pueden predominar en ciertos troncos específicos. Otros efectos adversos de la radioterapia por lo general están asociados con el daño de los nervios, incluyendo linfodema, fibrosis del tegumento pulmonar o por fracturas de las costillas. El principal diagnóstico diferencial de la plexopatía inducida por radioterapia es la recurrencia local del tumor.

La plexopatía lumbosacra asociada a radiación es rara y es el resultado de la radioterapia en ganglios para-aórticos, inguinales y en ganglios pélvicos. Un campo de radiación grande puede dañar la médula espinal y causar síntomas mixtos, tanto centrales como periféricos. El déficit motor es más importante que la parestesia y que la hipoestesia. Como con la plexopatía braquial inducida por radiación, el dolor es leve.

Por lo general no hay disfunción autonómica. Tal como sucede con la plexopatía braquial, la presencia de linfodema es sumamente sugestiva de tumor infiltrativo. La electromiografía, la RM y el FDG-PET son similarmente útiles para distinguir una plexopatía tumoral de una plexopatía post-radiación.

La existencia de una lesión de motoneurona inferior producida por radiación es polémica. En los casos relatados, las anormalidades sensoriales son discretas, la mejoría en la obtención de imágenes con el contraste gadolinio sobre RM y estudios patológicos nos conducen más hacia una radiculopatía que hacia una lesión de motoneurona. Las neuropatías de los nervios tronculares inducidas por radiación, aislada o asociada con plexopatías, son muy escasas. La plexopatía troncular y la neuropatía inducida por radiación, aislada o asociada con plexopatías, es poco usual. Los casos publicados incluyen el nervio frénico y el daño del nervio femoral.

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

Los tumores que originan compresión medular única suelen infiltrar a la médula espinal y las raíces vecinas y usualmente son los plasmocitomas los más frecuentes o los tumores sólidos; aquellas metástasis producidas

por cáncer de próstata, de mama, de pulmón, originan usualmente múltiples lesiones vertebrales. Las lesiones del plexo braquial suelen ser secundarias a tuberculosis miliar, o a otras lesiones neoplásicas de vecindad, como las que se pueden observar en la región lumbosacra por Ca de cérvix. La médula espinal se comprime con mayor frecuencia a la altura de la columna torácica, en especial columna torácica baja (70%), seguida de la columna lumbosacra (20%) y cervical (10%).

El paciente se suele quejar por dolor en la región espinal, cerca al sitio de compromiso, y por la presencia de compromisos de esfínteres, y de alteraciones motoras y/o sensitivas, por debajo del nivel comprometido. La percusión sobre las apófisis espinosas puede ser positiva. El dolor neuropático puede estar presente desde el inicio de los síntomas, e incluso puede ser el motivo de consulta. En ocasiones el paciente suele referir el dolor como que algo le aprieta o una zona con sensación que una faja le comprime, con sensación de "calambres", de corrientazo continuo con exacerbaciones paroxísticas. Esta sintomatología se suele empeorar al acostarse y se mejora al permanecer sentado.

El diagnóstico debe buscar el nivel clínico del compromiso sensitivo; se verifica por medio de una resonancia magnética (RM), porque ofrece una mejor definición de los tejidos blandos comprometidos.

La compresión medular es una verdadera emergencia, pues una demora para establecer el diagnóstico y el tratamiento en unas pocas horas puede originar un daño neurológico irreversible. Una vez confirmado el diagnóstico, debe iniciarse tratamiento con esteroides y radioterapia. En algunos casos puede estar indicada la cirugía.

OTROS DESÓRDENES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

La inmunodepresión es una consecuencia común de los tratamientos contra el cáncer, la cual provoca infecciones oportunistas y virales. El virus del herpes zoster afecta entre el 10% y el 20% de los pacientes con cáncer, en particular aquellos con linfoma maligno, y puede inducir severas lesiones de los nervios y raíces nerviosas ocasionando déficit sensorial y motor, además del dolor neuropático. Otros factores que se pueden presentar son la deficiencia de vitamina B1 y B12, el hipotiroidismo, los cuales pueden contribuir a una disfunción del SNP.

Una neuropatía sensorial o sensitivomotora distal axonal leve es un hallazgo común en los pacientes con cáncer; por lo general se asocian a una pérdida de peso en el desarrollo de la etapa final del cáncer. Además también pueden influir algunos factores metabólicos y mecánicos.

SÍNDROMES DOLOROSOS POSTOPERATORIOS

Los síndromes dolorosos postoperatorios que se presentan en pacientes con cáncer, se encuentran en el síndrome post-disección radical de cuello, el síndrome post-mastectomía, el síndrome post-toracotomía y el síndrome post-amputación.

- Síndrome doloroso post-disección radical de cuello: presenta dolor crónico posterior a la cirugía radical del cuello, como consecuencia de disfunción cérvico-braquial o por inmovilidad prolongada o inadecuada rehabilitación postoperatoria, o desarrollar dolor neuropático por lesión de los troncos nerviosos o del plexo cervical superficial. El dolor es de tipo sordo y empeora con el movimiento del lado afectado; este dolor es de naturaleza somática. El dolor neuropático se presenta como una sensación de paroxismos de corrientes eléctricas o de quemadura, en el territorio afectado que puede ser a nivel periauricular, o hacia el hombro y en el miembro superior en caso de lesión de estas raíces nerviosas.
- Síndrome doloroso post-mastectomía: los pacientes desarrollan grados variables de disfunción cérvico-braquial, por rehabilitación inadecuada: el dolor neuropático es originado por la presencia de neuromas, por compromiso de los nervios intercostobraquiales y se puede presentar el síndrome doloroso de mama fantasma; presentan un dolor urente o de quemadura en la axila y en la cara interna del brazo, un dolor de tipo frío intenso, o una sensación de presión en la mama fantasma; los paroxismos de corriente eléctrica empeoran con la presión sobre los neuromas.
- Síndrome doloroso post-toracotomía: se originan síndromes dolorosos crónicos en cerca del 14% de los pacientes; relacionado con la compresión sobre el paquete intercostal durante la cirugía o con los separadores utilizados por tiempos prolongados, o con el material de sutura, que luego de terminado el procedimiento, atrapa a los nervios. Muy posiblemente estas complicaciones se pueden remediar con los procedimientos quirúrgicos endoscópicos y mínimamente invasivos, disminuyendo de manera considerable estas complicaciones.
- Síndrome doloroso post-amputación: se origina por las secciones que se producen en los diferentes nervios que nutren al tejido extirpado; se desarrollan dolores neuropáticos diversos, por la presencia de neuromas en el muñón de amputación; también se puede presentar dolor neuropático en la herida quirúrgica y el típico dolor de miembro fantasma.

GENERALIDADES EN EL MANEJO MÉDICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO POR CÁNCER, SEGÚN LA IASP

Todos los síndromes dolorosos en cáncer deben recibir un manejo farmacológico dirigido a eliminar la mayor parte de los síntomas molestos en el menor tiempo posible y causando el menor número de efectos adversos. No obstante, en algunos casos se requiere de manejo complementario al manejo netamente farmacológico.

Es pertinente tener un norte, una idea clara de los dolores que origina el cáncer y muy especialmente conocer las diferentes estrategias terapéuticas con las que podemos enfrentar terapéuticamente a estos pacientes; por ello es pertinente una visión global y particular del problema, teniendo en cuenta los siguiente:

DIFERENCIACIÓN ENTRE LA PLEXOPATÍA BRAQUIAL TUMORAL Y LA INDUCIDA POR RADIOTERAPIA		
Características	Plexopatía BRAQUIAL tumoral	Plexopatía por radioterapia
Dolor y debilidad	C8-T1, dolor intenso	C5-C6, dolor leve a moderado
Linfoedema	Menos frecuente	Común
S. Horner	Común	Raro
Mioquimia	Raro	Común (57%)
DIFERENCIACIÓN ENTRE LA PLEXOPATÍA LUMBOSACRA TUMORAL E INDUCIDA POR RADIOTERAPIA		
Características	Plexopatía LUMBOSACRA tumoral	Plexopatía por radioterapia
Síntoma inicial	Dolor	Paresia Hipoestesia
Compromiso	Unilateral	Bilateral
Mioquimia	Raro	Común

I. Principios del tratamiento del dolor por cáncer

- A. Que las terapias del dolor pueden integrarse en el manejo oncológico del paciente. Conocer que el manejo incluye la terapia anti-cáncer primaria –entendida como prolongar la vida– y el cuidado paliativo.
- B. Los tratamientos que tienen como objetivo la patología subyacente también pueden ser útiles en el manejo del dolor por cáncer. Conocer que estos tratamientos pueden incluir la radioterapia, la farmacoterapia (que incluyen la quimioterapia y la terapia hormonal, la biológica y la antibiótica) y el tratamiento quirúrgico. Conocer que el uso de cualesquiera de estas estrategias para los propósitos analgésicos requiere una evaluación cuidadosa. Establecer la conveniencia, la viabilidad, las ventajas, las cargas y los riesgos del tratamiento escogido, que debe ser considerado cuidadosamente.

- C. La farmacoterapia analgésica es el apoyo inicial principal para el manejo del dolor por cáncer. Tener la certeza de que muchos pacientes con dolor por cáncer deben ser manejados efectivamente en un régimen opioide oral óptimo. Conocer los principales "switchin" opioide. Reconocer la experticia de la terapia opioide para todos los médicos expertos en terapia opioide que manejan a los pacientes con cáncer.
- D. El uso de otras drogas, por ejemplo los antiinflamatorios no esteroides, los inhibidores de las ciclo-oxigenasa-2 (coxibs), los antidepresivos y los anticonvulsivos, puede ser útil en el manejo del dolor del cáncer.
- E. La importancia de otras modalidades terapéuticas en el manejo del dolor por cáncer. Conocer que muchos pacientes alcanzan un mejor control del dolor si la terapia opioide se integra con otras modalidades analgésicas (terapia multimodal). Conocer que algunos pacientes no pueden alcanzar un equilibrio favorable con los opioides y la analgesia y los efectos secundarios, en los cuales es necesario una aproximación alternativa.
- F. Las aproximaciones alternativas pueden incluir técnicas invasivas, tales como bloqueos de nervios, medicamentos de liberación espinal, y neuroestimulación y cirugía, así como tratamientos físicos y aproximación psicológica.
- G. Muchos pacientes deben recibir una explicación completa del procedimiento y de los riesgos de cualquier procedimiento invasivo antes del consentimiento informado. Explicándoles las experiencias basadas en las evidencias, para indicar las ventajas probables, sobre lo cual el paciente y la familia deben ser bien enterados e informados.

II. Acercamientos farmacológicos al dolor por cáncer

- A. Entender el acercamiento de la "escala analgésica" a la selección de la medicación. Conocer las indicaciones, la dosificación, las pautas para la analgesia no-opioide, incluyendo al acetaminofén (paracetamol), a los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y a los coxibs (paso 1). Conocer la terapéutica de los opioides que se utilizan por vía oral para el dolor moderado, incluyendo la codeína, la oxicodona (combinado con una analgesia no-opioide con una sola preparación), el propoxifeno, la hidrocodona y la dihidrocodeína (paso 2). Conocer la terapéutica de los opioides, los cuales se utilizan en el dolor severo por cáncer, incluyendo morfina, hidromorfona, oxicodona (usado solamente), levorfanol, metadona, fentanil, buprenorfina y dimorfina (paso 3). Conocer con un análisis razonado para, en ocasiones, omitir las analgesias del paso 2 de la escala.

- B. Entender la farmacocinética de las analgesias opioides dadas por diversas rutas incluyendo las relaciones entre la cinética y la eficacia. Conocer la importancia de los metabolitos activos para alguno de los opioides (específicamente morfina y meperidina –petidine–) y este factor puede ser importante.
- C. Determinar las razones por las que la meperidina (petidina) no se debe utilizar para el manejo del dolor por cáncer.
- D. Conocer el análisis razonado para la administración oral de drogas siempre que sea factible.
- E. Conocer la disponibilidad de otras rutas para la administración de opioides. Conocer las indicaciones para la vía sublingual, oral, uso transmucoso, rectal, transdérmico, subcutáneo, intramuscular e intravenoso. Las drogas intravenosas se pueden administrar con inyecciones repetidas, infusión y administración controlada continua, entre otras. Conocer la farmacología y la disponibilidad de las drogas administradas directamente en el sistema nervioso central. Por ejemplo, por vía epidural, intratecal o interventricular. Conocer que los medicamentos se pueden administrar de manera repetida, por infusión continua, y analgesia –controlada por el paciente–. Conocer que las drogas pueden administrarse por vía de un catéter percutáneo, por una cámara implantada subcutánea, o una bomba complementariamente implantada.
- F. Conocer los intervalos de la dosificación de manera apropiada para diversas drogas y por diversas rutas. Conocer que algunas de las rutas no pueden ser adecuadas en ciertas situaciones; por ejemplo, drogas transdérmicas de liberación rápida para el control del dolor que cambia rápidamente.
- G. Conocer sobre el valor de la dosificación horaria "alrededor del reloj", que esté enterado acerca de la importancia suplementaria de las dosis de rescate, que se ofrecen como bases necesarias para la exacerbación del dolor.
- H. Determinar la importancia crítica de la titulación de las dosis para individualizar la terapia opioide. Conocer que la titulación de la dosis se basa en el principio de que esta debe ser aumentada hasta cuando alcance la analgesia adecuada o aparezca la intolerabilidad e inmanejabilidad por los efectos secundarios. Reconocer que la dosis absoluta no es importante mientras no se alcance un equilibrio favorable entre la analgesia y se mantengan los efectos secundarios.

- I. Conocer el concepto del "Switching" opiode en algunos pacientes que desarrollen tolerancia, o efectos secundarios a los opiodes de primera línea, y establecer cuándo se pueden beneficiar a una alternativa opiode.
- J. Reconocer que los pacientes pueden ser tolerantes a algunos efectos secundarios opiodes; por ejemplo, las náuseas, pero generalmente no a otros (por ejemplo, estreñimiento). Conocer la importancia en el manejo oportuno de los efectos secundarios comunes de los opiodes para alcanzar una terapia óptima. Conocer la farmacología, la terapéutica y los efectos secundarios de las drogas usadas para tratamiento de la emesis inducida por opiode. Conocer los diversos tratamientos que se utilizan para el estreñimiento refractario; por ejemplo, laxantes regulares que se titulan para efectuar el lavado del intestino y el relistor, novedosa sustancia, que se utiliza cuando la constipación es secundaria a opiodes. Que esté enterado del uso de los psicoestimulantes para los opiodes que indujeron la sedación y cómo prescribirlos.
- K. Conocer que el riesgo de la depresión ventilatoria es extremadamente bajo cuando las dosis de los opiodes se titulan gradualmente. Conocer que un nuevo insulto cardiopulmonar en un paciente que esté recibiendo opiode puede producir depresión ventilatoria y que, en parte, puede ser reversible al uso de naloxone. Como consecuencia, conocer que la respuesta al naloxone no es necesariamente una evidencia para un efecto opiode primario.
- L. Que adquiera los conocimientos acerca de los conceptos de las dosis equianalgésicas y de muchos de los factores que afectan a esta. Conocer que el uso de las tablas de dosis equianalgésicas, al rotar las vías de los opiodes o al cambiar una ruta de administración a otra, esta es una guía de que la terapia sea definitiva. Al realizar el switching opiode y los cambios de la ruta de la administración (por ejemplo, de la oral a la espinal), debe ser individualizado.
- M. Conocer el concepto de la tolerancia y de su importancia en el manejo del dolor por cáncer. Estar enterado de que los pacientes por cáncer, con su enfermedad de base estable raramente conocen la escalera analgésica opiode. Saber que los pacientes que utilizan o que escalan las dosis de opiode probablemente no ocasionen enfermedad recurrente o enfermedad progresiva.
- N. Conocer sobre la dependencia física de los opiodes y de sus implicaciones para el manejo del dolor por cáncer; que todos los pacientes en quienes se suspendan los opiodes desarrollarán sínto-

mas de privación si la medicación se suprime abruptamente. Al paciente se le debe educar para prevenir esta complicación, disminuyendo lentamente y evitando la administración de antagonistas opioides.

- O. Conocer las definiciones de las dificultades que se presenten con el uso de la medicación, acerca de la tolerancia y de la dependencia. Conocer que las dificultades con el uso de la medicación son fundamentalmente desórdenes caracterizados por el uso excesivo de la medicación, uso compulsivo de la medicación y uso continuado de la medicación a pesar del riesgo. Conocer la adicción iatrogénica durante el uso compulsivo y el uso continuado de la medicación a pesar del riesgo. Conocer que la adicción iatrogénica durante el tratamiento opioide por cáncer es muy rara.
- P. Conocer las indicaciones, propiedades farmacológicas, guías terapéuticas y efectos colaterales de otros medicamentos analgésicos utilizados en el tratamiento del dolor por cáncer, incluyendo medicamentos para el dolor neuropático, tales como antidepresivos, anticonvulsivantes, anestésicos locales, corticoides y drogas misceláneas tales como la ketamina, el baclofèn y la clonidina.
- Q. Conocer las indicaciones, las propiedades farmacológicas, las guías terapéuticas y los efectos colaterales de otros medicamentos analgésicos que se utilizan en el tratamiento del dolor por cáncer, incluyendo los medicamentos: AINES, coxibs, calcitonina, bifosfonatos y radiofármacos (por ejemplo, estronium 89).

III. Aproximación del anestesiólogo al dolor por cáncer

- A. El anestesiólogo debe conocer y explicar todo acerca del consentimiento informado, debe explicar las técnicas a realizar acerca del manejo del dolor. Debe explicar los beneficios y los riesgos de tales intervenciones a los pacientes, a los familiares, al cuerpo médico y a otros profesionales de la salud.
- B. Entender la utilidad de los bloqueos más frecuentes de los nervios para el manejo del dolor por cáncer. Conocer sus indicaciones y riesgos.
- C. Reconocer que los bloqueos en las compresiones de los nervios con anestésico local tienen valor en algunos tipos de dolor por cáncer. Conocer otros procedimientos que puedan ser útiles en los pacientes seleccionados con dolor por cáncer; por ejemplo, inyecciones en los puntos de gatillo miofaciales, inyección en el neuroma de una metástasis.

- D. Conocer acerca del uso de bloques temporales prolongados utilizando infusiones con anestésicas locales.
- E. Conocer el papel de bloqueos neurolíticos en algunos casos; por ejemplo, bloqueo del plexo celiaco en el manejo del dolor abdominal debido a un cáncer del aparato gastrointestinal superior.
- F. Entender las indicaciones, los riesgos y las implicaciones de las terapias intraespinales del dolor por cáncer. Éstas pueden incluir sistemas de implantes percutáneos de liberación de medicamentos epidural o intratecal. La estructura organizacional debe ser entrenada y requerida para el cuidado de los pacientes que reciban la medicación espinal.
- G. Que conozca el uso del óxido nitroso para la analgesia transitoria.
- H. Que conozca las fortalezas y debilidades para utilizar la tecnología de punta en la terapia paliativa en el dolor por cáncer.

IV. Aproximación de las intervenciones quirúrgicas e imagenológicas en el dolor por cáncer

- A. Se deben reconocer los diferentes tipos de cirugía que proporcionan analgesia para los pacientes con dolor por cáncer; por ejemplo, reparación intestinal, obstrucción, estabilización de una fractura patológica y vertebrectomía para enfermedades metastásicas.
- B. Estar enterado de los procedimientos neuroquirúrgicos comunes que pueden ser útiles para el dolor por cáncer; por ejemplo, rizotomías y cordectomía. Que conozca acerca de la liberación de sustancias a nivel ventricular. Que conozca las indicaciones y los riesgos de estos procedimientos.

V. Aproximaciones a los procedimientos de neuro-estimulación en el dolor por cáncer

- A. Conocer que algunas aproximaciones invasivas estimuladoras no invasivas o mínimamente invasivas, que incluyen a la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea y la acupuntura, son usadas empíricamente para algunos pacientes con dolor por cáncer.
- B. Que reconozca las aproximaciones neuroestimuladoras invasivas que incluyan la estimulación de la médula espinal y la estimulación cerebral profunda, las que son rara vez utilizadas en el dolor por cáncer.

VI. Terapia física para el dolor por cáncer

- A. Conocer que la terapia física puede ser útil en el manejo del dolor del cáncer. Por ejemplo, en la prevención secundaria de las complicaciones miofaciales o comúnmente dolorosas en pacientes con debilidad de sus miembros.
- B. Que reconozca que las modalidades físicas, tales como el uso del calor o del frío, pueden utilizarse para tratar a algunos pacientes con dolor del cáncer.

VII. Aproximación psicológica en el dolor del cáncer

- A. Que existe una amplia gama de las preocupaciones psicológicas y sicosociales que se pueden identificar y que agravan el manejo comprensivo del dolor por cáncer. Se debe aprender a seleccionar la terapia adecuada.
- B. Debe delimitar los desórdenes psiquiátricos y que los más frecuentes, como la depresión y la ansiedad, son comunes en el dolor por cáncer.
- C. Que los cuidadores de pacientes con cáncer también sufren de estrés y son una de las estrategias útiles en el manejo del dolor.
- D. Se debe reconocer las influencias espirituales en algunos pacientes y en sus familias.
- E. Muchos de los desórdenes del afecto y de orden mental deben ser resueltos por personas idóneas en tareas.
- F. Las intervenciones cognoscitivas, tales como el entrenamiento de los procesos de relajación, que se pueden utilizar para mejorar y controlar el dolor y algunos pacientes con cáncer se pueden beneficiar con estas técnicas.

Es útil establecer que los medicamentos no tienen una dosis fija y deben ser titulados iniciando con dosis bajas, puesto que la mayoría de ellos tienen la desventaja de producir efectos colaterales molestos, como la somnolencia, la hipotensión ortostática y la falta de concentración, y se deben seleccionar las combinaciones, con el fin de minimizar los efectos colaterales y alcanzar un efecto adyuvante en la potencia analgésica, lo cual puede ser posible titulado un medicamento a la vez.

El manejo de las diferentes opciones farmacológicas se hace de acuerdo con las guías de alivio del dolor de la OMS, utilizando una terapia

escalonada de los analgésicos no opioides, opioides débiles y opioides fuertes, siempre optando por un medicamento adyuvante a necesidad.

Escala de Intervenciones en el manejo del dolor neuropático; modificado de Krames

Principios generales para el manejo del dolor neuropático

Como hemos podido observar, la terapia del dolor neuropático originada por el cáncer debe ser prudente y multifocal; para ello es necesario utilizar una escala que ayude a evaluar los cambios en el alivio del dolor. Debe recalcar en todo momento que el tratamiento farmacológico propuesto no constituye una cura del síndrome doloroso, y que en todo caso, el paciente se beneficia de un manejo integral multidisciplinario.

El manejo del dolor neuropático es complejo y frecuentemente la respuesta a los tratamientos es inadecuada, con eficacia imprevisible, dosificación complicada y el inicio del efecto analgésico es lento y los efectos secundarios intolerables. Quizás el tratamiento multimodal (combinado) desde el inicio se puede utilizar siempre y cuando exista disponibilidad, accesibilidad y tolerabilidad de estas sustancias, así como de la evolución del tratamiento, teniendo en cuenta los criterios de eficacia, seguridad y el arte de utilizarlos. Volviendo a las recomendaciones de la AISP, se debe enfatizar que la selección de estos tratamientos debe ser individual, teniendo en cuenta la rapidez de acción, los efectos sobre las comorbilidad y los efectos colaterales.

Se debe preferir, según el esquema propuesto por el consenso de la Federación Latinoamericana para el Estudio y Tratamiento del Dolor, FEDELAT, a un grupo de medicamentos, denominados del grupo A, para el manejo del dolor localizado (parches de lidocaína al 5%, las preparaciones magistrales –crema o gel– de lidocaína 5% y amitriptilina) en las fases iniciales; si no se alcanza el objetivo de aliviar el dolor, se debe reemplazar o combinar con medicamentos del grupo B (pregabalina más un opioide de acción rápida –tramadol, oxicodona, morfina–) o con los medicamentos del grupo C (duloxetina, venlafaxina, opioides transdérmicos, opioides de liberación lenta o de vida media larga) o medicamentos del grupo D (canabinoides, lamotrigina, carbamazepina); pueden existir circunstancias en las que se presente variación a estos criterios como es el caso de la neuralgia trigeminal, en donde el medicamento estándar de oro es la carbamazepina; también pueden ser considerados como drogas de primera línea cualquiera de ellos. En los casos en los cuales el dolor es supremamente severo, como cuando la causa del dolor es de origen maligno, en los que se requiere un alivio rápido, como complemento de la terapia de base durante la titulación, se debe utilizar

un antidepresivo o un antiepiléptico: si eso es muy lento y el paciente requiere pronto alivio; una vez logrado el alivio y alcanzada la dosis del medicamento adyuvante, el opioide se puede retirar lentamente: este proceso puede ayudar a disminuir la sensibilización periférica o central. La terapia combinada puede proporcionar una analgesia más rápida y más eficaz, por un lado por la liberación inmediata y una acción más rápida, como cuando se combina un opioide con un antidepresivo, que requiera algunas semanas de tratamiento para alcanzar el beneficio máximo. Las dosis deben ajustarse a las circunstancias particulares.

Uno de los éxitos en el manejo del dolor neuropático es alcanzar a predecir los efectos secundarios y de las interacciones potenciales que se puedan presentar entre los medicamentos que los pacientes están recibiendo, al mismo tiempo manejar con el mismo medicamento que se utilice para el alivio del dolor, el manejo de patologías coexistente, o en su defecto las complicaciones que se presentan al utilizar un medicamento y pueda afectar al paciente, como lo es el caso de procesos de falla renal y pregabalina, donde se hace necesario ajustar las dosis de acuerdo a la depuración de creatinina. Otras razones de éxitos en el manejo del dolor neuropático están en los objetivos de alcanzar una mejor adherencia al tratamiento, que se alcanza al educar adecuadamente al paciente, sobre el plan terapéutico y esquemas posológicos, la titulación de la medicación en la que para alcanzar la dosis efectiva se puede demorar días o semanas hasta alcanzar el nivel terapéutico adecuado; el efecto máximo de un antiepiléptico puede demorarse hasta cuatro semanas, para alcanzar el rango terapéutico de la medicación; el paciente debe estar enterado de la efectividad esperada, porque a veces no se alcanza de manera rápida el efecto analgésico esperado, ya que en algunas circunstancias un efecto bueno aceptado se alcanza hasta en el 70% de los casos; y finalmente el costo de los medicamentos y la disponibilidad en el mercado.

El manejo del dolor neuropático que no es originado por el cáncer, sino por otras alteraciones, como lo es el caso de la neuralgia post-herpética, en donde la alodinia es prominente por el compromiso de las fibras C y del daño ganglionar, los que se pueden originar por disminución de los procesos inhibitorios periféricos o por deasaferentización en el asta dorsal medular, o lesión de las células oscuras en el ganglio dorsal espinal, y por daño de las fibras nerviosas de gran tamaño, en las que el dolor es ocasionado usualmente por compromiso de las fibras intactas vecinas a las fibras lesionadas, en las que, por ejemplo, se origina o crecen fibras que migran a áreas de los cuernos dorsales superficiales, que llevan información no dolorosa y originando de esa manera la alodinia.

Otra patología que puede presentarse en estos pacientes es la comorbilidad con neuropatías diabéticas, en donde se pueden presentar diferentes afecciones de los nervios periféricos, ya por lesiones de la neurona sensitiva oscura y subsiguientemente compromiso de las fibras, con la polineuropatía distal y simétrica y por ende el dolor, o de la ataxia sensitiva por el compromiso de las neuronas en T del ganglio de la raíz dorsal originando el respectivo compromiso; el dolor en estos pacientes es quemante urente, además de la pérdida de los reflejos osteotendinosos y de la sensibilidad vibratoria.

Los dolores posquirúrgicos (por mastectomía, del miembro fantasma, del muñon, por radiculopatías crónicas, o por neuropatías de atrapamiento por el túnel del carpo, o de las plexopatías por infiltración directa o por efecto de la irradiación) en donde la analgesia tópica es la primera opción favorecida por la baja incidencia de efectos colaterales sistémicos; en estos se deben igualmente titular los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y/o antiepilépticos como la pregabalina, que se pueden ir aumentando hasta alcanzar el efecto modulador respectivo. En los casos de dolor posquirúrgico, la inyección de xilocaína al 2% en el sitio de la herida quirúrgica y aplicaciones a las 48 horas y a la semana, los resultados de alivio del dolor y de la prevención de neuromas posquirúrgicos son buenos, posiblemente por inhibición del factor de colágeno o tejido conectivo en dicho territorio (experiencia personal), lo cual hace que la cicatrización sea más efectiva y se evitan los neuromas postraumáticos o post-amputación; los antidepresivos tipo venlafaxina son seguros y efectivos como terapia adyuvante en el manejo del dolor severo.

En los casos de neuropatías difusas, que acontecen especialmente en los casos de neuropatías tóxicas por platinos, taxoides, vincristina, entre otros o por otros fármacos (disulfuram, etambutol, isonizida, nitrofurantoina, tiouracilo, cloramfenicol) o por compromiso inmunológico, o nutricionales, o por compromisos metabólicos (diabetes mellitus, alcoholismo, hipotiroidismo, deficiencias de vitaminas), o por compromisos post-infecciosos (polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica, neuropatía por VIH), los tratamientos sustentados para todas estas circunstancias, se fundamentan en la utilización de los antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina) en dosis adecuada, o con la duloxetina, o la venlafaxina, más gabapentanoides u opioides como el tramadol; los antidepresivos tricíclicos se recomiendan en dosis adecuadas, alcanzándose una buena eficacia. La venlafaxina y la duloxetina tienen eficacia moderada, pero son más seguras y tienen menos contra-indicaciones que los antidepresivos tricíclicos ya que estos tienen altos riesgos o efectos colaterales cardiovasculares.

Los analgésicos opioides se recomiendan cuando el dolor es moderado o severo o si se requiere un efecto analgésico rápido. Una opción beneficiosa son los parches de fentanilo o de buprenorfina; esta última molécula ha demostrado una importante actividad antihiperálgica.

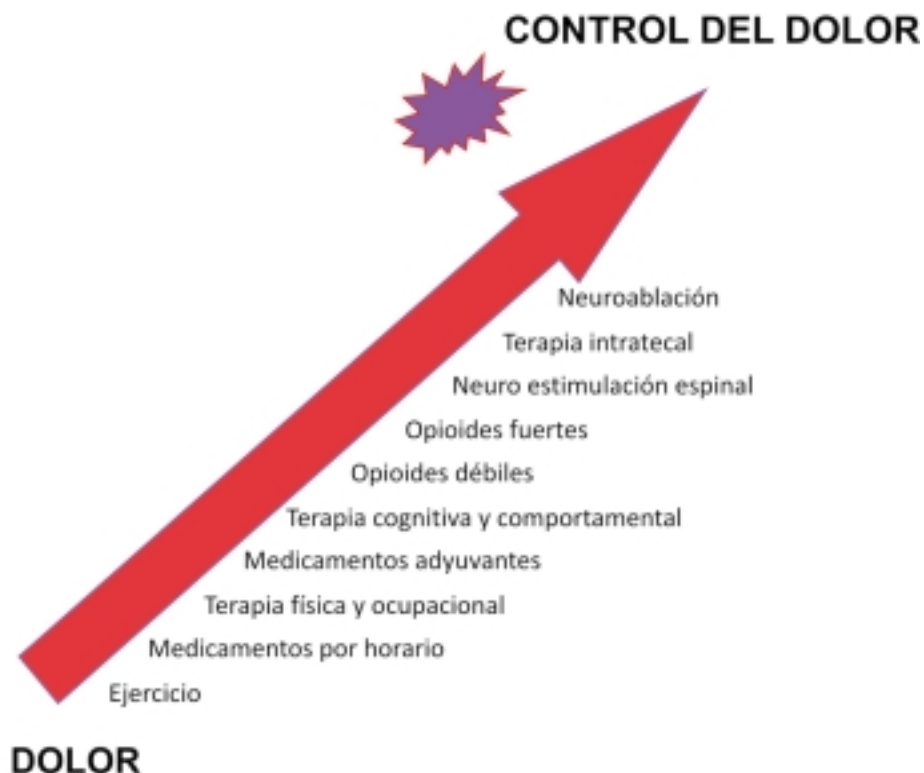
La polineuropatía por VIH merece un manejo especial, ya que este tipo de neuropatía no responde a la mayoría de los medicamentos valorados hasta el momento; solamente la lamotrigina se ha descrito como eficaz; sin embargo, los resultados son inconsistentes.

El dolor por infiltración neoplásica es refractario al tratamiento farmacológico, por su condición progresiva.

El tramadol es utilizado en el dolor nociceptivo (somático y visceral) y es útil en el dolor neuropático por sus mecanismos de acción semejantes a los antidepressivos tricíclicos.

TITULACIÓN DE MEDICAMENTOS COMUNES UTILIZADOS EN EL CONTROL DEL DOLOR NEUROPÁTICO				
Medicamento	Dosis inicial	Titulación	Dosis Máxima	Duración de la prueba
Pregabalina	75 mgs VO C/12 hs	150-300 mgs/día C/semana	600 mgs/día	3 semanas de titulación y 2 semanas de dosis máxima
Gapentina	100-300 mgs/noche ò C/8 horas	100 a 300 mgs C/8 horas cada 1 – 7 días	3.600 mgs/día	3-8 semanas titulación y 2 en dosis máxima
Carbamazepina	200 mgs/noche	200 mgs C/12 horas cada 3 a 5 días	1.200 mgs/día	2 semanas en dosis máxima
Oxcarbazepina	150-300 mgs noche	150 a 300 mgs C/12 horas cada 1 a 7 días	2.400 mgs/día	
Antidepressivos tricíclicos	10-25 mgs/noche	10-25 mgs noche cada 3 a 7 días	75-150 mgs o niveles 100ng/ml	6 semanas titulaciones y 2 en dosis máxima
Tramadol	50 mgs 1 ò 2 veces al día	50 a 100 mgs día cada 1 a 5 días	400 mgs/día	4 semanas en dosis máxima
Otros opioides	Individual	2 semanas con preparaciones de vida media corta	Luego de 2 semanas: Rotar a preparados de liberación programada	

Como hemos podido observar, la terapia del dolor neuropático originada por el cáncer debe ser prudente y multifocal; para ello es necesario utilizar una escala que ayude a evaluar los cambios en el alivio del dolor. Debe recalcarse en todo momento que el tratamiento farmacológico propuesto no constituye una cura del síndrome doloroso, y que en todo caso, el paciente se beneficia de un manejo integral multidisciplinario.



TRATAMIENTOS DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

En general, el diagnóstico precoz y el tratamiento del cáncer se asocia con mejores resultados para las enfermedades o de los síndromes neurológicos subyacentes.

En los casos de toxicidad a la piridoxina, la supresión de ella es una de las medidas terapéuticas, como la administración de vitamina E, indicada en las neuronopatías inducidas por avitaminosis en los síndromes de mala absorción.

No existen tratamientos efectivos para la mayoría de las neuronopatías dolorosas paraneoplásicas; en el futuro es posible que se desarrollen algunas medidas terapéuticas eficaces.

En los desórdenes autoinmunes, el tratamiento con los inmunomoduladores podría ser (y como efecto es) útil, para algunas neuropatías secundarias a éstos, con la utilización de algunos neuromoduladores

disponibles. Por ejemplo, para los síndromes de polirradiculoneuropatías agudas como en el síndrome de Guillain Barre, en la polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, en las que existen pautas terapéuticas relativamente bien establecidas (en las que las inmunoglobulinas intravenosas o la plasmáferesis y los esteroides, entre otros, son útiles). Para el caso del síndrome miasteniforme de tipo Eaton-Lambert, responden la terapia inmunomoduladora con las inmunoglobulinas endovenosas o plasmáfesis y a los inmunosupresores como la azatioprina, que son útiles solamente en la forma no paraneoplásica.

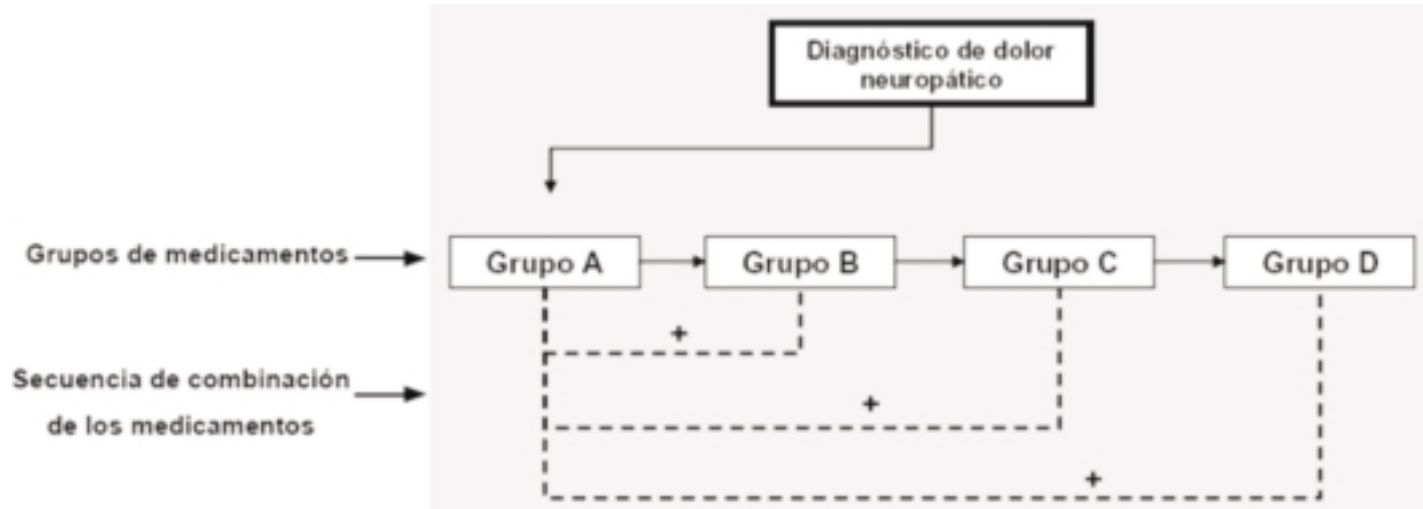
En la miastenia Gravis, la inmunoglobulina endovenosa puede ser eficaz a corto plazo, especialmente en los casos de crisis miasténica; para el tratamiento a largo plazo debe utilizarse la inmunosupresión y la timectomía, con la utilización de esteroides y/o azatioprina o la combinación de estas en la mayoría de los casos. La dermatomiositis y la polimiositis generalmente responden a la terapia inmunosupresora en combinación con los esteroides y la azatioprina o inmunoglobulina intravenosa. En las neuromiotonías, se han utilizado las inmunoglobulinas intravenosas, e igualmente se han utilizado en el síndrome de hombre rígido. En los casos de encefalitis límbica paraneoplásica o en neuropatía paraneoplásica, no se han utilizado los inmunomoduladores; solamente en casos aislados con regulares resultados. Los inmunomoduladores pueden afectar el crecimiento del tumor, entre ellos la absorción de la proteína A, la inmunoglobulina intravenosa, la ciclofosfamida y la plasmáferesis. Los pulsos cortos con metilprednisolona, por ejemplo, en las crisis de esclerosis múltiple, en el que se espera su efecto en una a dos semanas; si no hay mejoría se procede a un curso de inmunoglobulinas intravenosas (2 grs x Kg x día por 5 días); si no hay efecto se pueden utilizar bolos de ciclofosfamida de acuerdo a la individualización del paciente.

ERRORES COMUNES EN EL MANEJO MÉDICO DEL DOLOR POR CÁNCER

Los factores que hacen difícil el control del dolor en pacientes que experimentan dolor neuropático por cáncer o de su tratamiento, podemos colegir algunos de esos procesos, así:

- Un diagnóstico incompleto o equivocado: muchas veces no se realiza un examen completo; usualmente el médico asume la actitud más fácil, cual es la de prescribir un opiode cualquiera, asumiendo que el manejo del dolor del cáncer equivale únicamente a la titulación de opioides, omitiendo el examen minucioso que demanda el paciente, en el que se deben determinar los componentes del dolor para

FLUJOGRAMA GENERAL PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO



Se observa una estrategia terapéutica el combinado o multimodal. Los medicamentos se clasifican en grupos no rígidos, denominados A, B, C, D y se organizan en función de la eficacia y la evidencia científica para cada cuadro neuropático

GRUPO A: Analgésicos para el dolor localizado. Parches de lidocaína al 5%. Preparación magistral (crema o gel) de lidocaína 5%, amitriptilina 4% y ketamina 2%. Analgésicos sistémicos. Antidepresivos tricíclicos: desipramina, nortriptilina, amitriptilina.

GRUPO B: Gabapentina, pregabalina. Opioides de acción rápida: tramadol, oxicodona, morfina.

GRUPO C: Duloxetina, venlafaxina, opioides transdérmicos, opioides de liberación lenta o de vida media larga

GRUPO D: Canabinoides, lamotrigina, carbamazepina.

Modificado de Acevedo, De Moya. De Leon, en www.revistaiberoamericanadedolor.org.

formular un plan de tratamiento completo dirigido a mitigar el dolor del paciente o la causa (cuando es posible).

- No se administrará analgesia opiode concomitantemente: es un error creer que la medicación antineuropática actúa sola; cuando se presenta dolor moderado a severo, se deben implementar las combinaciones analgésicas, con intervalos adecuados de la administración de dosis de rescate. Si se requiere, la dosis debe ajustarse entre un 25% y un 50% cada día.
- Antineuropáticos o neuromoduladores: titulación: se deben establecer las dosis máximas de manera paulatina, de acuerdo con la tolerancia de cada paciente durante un período razonable; por ello no se debe postular que el caso es rebelde al medicamento.
- La no utilización de los servicios del equipo interdisciplinario: cada caso debe individualizarse, porque la ayuda del oncólogo clínico, del hemato-oncólogo, del radioterapeuta, del cirujano oncólogo y de otros miembros del equipo pueden resolver de manera individual la situación que genera o contribuye al estado doloroso, ya que los analgésicos solos no suprimen el dolor; para ello los bloqueos periféricos, de nervios periféricos, raíces nerviosas, troncos nerviosos y de intervencionismo a nivel medular con procesos implantables pueden ser necesarios.

MANEJO ESPECÍFICO

Existen algunos casos en los que el manejo debe ser específico y urgente, como los que acontecen en:

- Síndrome de compresión medular: es una verdadera emergencia oncológica. De su reconocimiento y diagnóstico oportuno depende el futuro neurológico del paciente. Si hay déficit neurológico en el momento del diagnóstico, el tratamiento debe iniciarse sin espera de exámenes confirmatorios. Los esteroides son útiles; por ejemplo, la dexametasona se suele utilizar en dosis de 10 a 100mg, con dosis de sostenimiento ulterior que puede variar hasta los 50 mg diarios de prednisolona, según cada caso en particular.
- En los síndromes de plexopatías: como lo que acontece por infiltración de los plexos nerviosos por el tumor. En estas circunstancias es pertinente controlar el tamaño y el crecimiento tumoral lo antes posible, para lo cual la radioterapia debe iniciarse lo antes posible. El manejo del dolor requiere opioides potentes, en los que debe reali-

zarse la titulación respectiva, asociada a otras estrategias farmacológicas; igualmente la rehabilitación concomitante es pertinente, con el fin de disminuir las discapacidades, prevenir el linfedema, así como las disfunciones articulares.

- En los síndromes dolorosos postoperatorios: el abordaje es multidisciplinario, y debe incluir un diagnóstico completo de todas las causas de dolor en el paciente; se debe iniciar en el postoperatorio temprano con un adecuado control del dolor agudo y una rehabilitación oportuna; algunos pacientes son candidatos para implante de analgesia asistida por el paciente y de catéteres intratecales para la administración de opioides o de neuroestimulación.
- Síndromes de neuropatía tóxica: usualmente cursan de manera autolimitada, y luego de un tiempo el paciente recupera su actividad normal, después de suprimir el medicamento. En algunos casos la recuperación puede tardar varias semanas, o el cuadro clínico puede aún empeorar después de la suspensión del fármaco. En tales casos el paciente frecuentemente requiere medicamentos analgésicos y antineuropáticos para el control sintomático, entre ellos la utilización de anestésicos endovenosos como la de la lidocaína.

CONCLUSIÓN

En esta revisión mostramos la diversidad y la complejidad del daño al SNP en el paciente con cáncer, por ello es pertinente afrontar una serie de desafíos trascendentales. Entre ellos cuando se sospeche un cáncer subyacente en un paciente con un trastorno de dolor por cáncer y con compromiso del SNP que no tiene ningún antecedente conocido de malignidad, se debe realizar un análisis cuidadoso de los síntomas clínicos que puede mostrar la asociación con alguno de los trastornos paraneoplásicos clásicos o un síndrome indicativo de tumor infiltrativo. El dolor intenso y progresivo que no responde a tratamiento puede alertar al clínico para sospechar una neoplasia infiltrativa subyacente. Otro de los desafíos concierne a pacientes con un tumor conocido y que son tratados para el cáncer y que desarrollan un trastorno en el SNP. En cada caso, la demostración del tumor subyacente puede ser muy difícil ya que las investigaciones iniciales pueden ser negativas. Sin embargo, un diagnóstico y un tratamiento tempranos del cáncer son por lo general el mejor modo de estabilizar el trastorno neurológico. Otro de los retos son los conocimientos y destrezas en el manejo farmacológico y de los intervencionismos oportunos que se le deben realizar al paciente lo más temprano posible, haciéndose énfasis en los conceptos de sensibilización periférica, de la sensibiliza-

ción central, y de las diferentes fisiopatologías que presenta el sistema nervioso periférico y enfrentar de manera sintomática y específica cada caso individual. Las recomendaciones, tanto para dilucidar clínicamente los síndromes individuales que se presenten, así como el diagnóstico rápido y oportuno, y los diferentes esquemas terapéuticos y teniendo como norte las recomendaciones sugeridas por la IASP, que deben ser estudiadas y resultar minuciosamente en cada caso en particular, son necesarias y oportunas para prestar unos servicios con calidad en el manejo de cada paciente de manera individual, ágil, oportuna, humanizada y solidaria.

RESPUESTAS AL TRATAMIENTO DE SINDROMES NEUROLOGICOS PARANEOPLASICOS				
SINDROMES CLINICOS	AUTO-ANTICUERPOS	RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA	RESPUESTA A LA TERAPIA DE LOS TUMORES	COMENTARIOS
Neuropatía sensorial subaguda	Hu (ANNA-1)	No efecto establecido, rara respuesta parcial	Estabilizar al paciente en mejores condiciones	Tratamiento del dolor neuropático con antidepresivos tricíclicos y drogas anti-epilépticas
Neuropatía Sensoriomotora crónica con Proteína M	MAG (IgM)	Puede mejorar	Puede mejorar	
Neuropatía Sensoriomotora crónica con mieloma osteoesclerótico	No anticuerpo	Efecto no establecido	Responden a menudo	Radioterapia, quimioterapia y es efectiva la cirugía
Neuropatía autonómica subaguda	Hu	Efecto no establecido	Efecto no establecido	Tratamiento sintomático de la hipotensión ortostática, neostigmine en Pseudo-obstrucción intestinal
Vasculitis en nervios periféricos paraneoplásica	Hu	Puede mejorar	Puede mejorar	
Síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert	P/Q tipo VGCC	A menudo responden	A menudo responden	2,3 diaminopiridina: inhibidores de acetil colinesterasa pueden ser útiles (Eficacia incierta)
Miastenia Gravis	AChR	A menudo responden	A menudo responden	Inhibidores de la Colinesterasa
Neuromiotonía	VGKC	Pueden responder	No conocido	Drogas antiepilépticas (carbamazepina, fenitoína)
Dermatomiositis	Mi-2	Usualmente responden	Pueden responder	

Abreviaciones: AChR, receptores de acetilcolina; ANNA, anticuerpos nuclear anti neuronal; MAG: glicoproteína asociada a la mielina; mGluR1: Receptor de glutamato metabotrófico tipo 1; PCA: anticuerpos anticitoplásmico; VGCC: Canales de calcio voltaje dependientes; ; VGKC: Canales de potasio voltaje dependiente.

Modificado de Beukelaar, J. W. et al. *Oncologist* 2006; 11: 292-305.

REFERENCIAS

1. Kanner, R. Diagnosis and Management of neuropathic pain in patients with cancer. *Cancer investigation*. 2001; 19(3): 324-333.

2. Croft PB, Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 1965; 88: 427-434.
3. Currie S, Henson RA, Morgan HG, Poole AJ. The incidence of the non-metastatic neurological syndromes of obscure origin in the reticuloses. *Brain* 1970; 93: 629-640.
4. Jean-Christophe Antoine, Jean-Philippe. Camdessanché: Peripheral nervous system involvement in patients with Cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75-86.
5. Janet W. de Beukelaar, Peter A. Sillevs Smitt. Managing Paraneoplastic Neurological Disorders. *The Oncologist*, 2006; 11 (3): 292-305.
6. Croft PB, Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 1965; 88: 427-434.
7. Currie S, Henson RA, Morgan HG, Poole AJ. The incidence of the non-metastatic neurological syndromes of obscure origin in the reticuloses. *Brain* 1970; 93: 629-640.
8. Angelo Sghirlanzoni, Davide Pareyson, Giuseppe Lauria. Sensory neuron diseases. *Lancet Neurol* 2005; 4: 349-361.
9. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11: 73-87.
10. Lennon VA, Sas DF, Busk MF, et al. Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small-cell lung carcinoma. *Gastroenterology* 1991; 100: 137-142.
11. Liang BC, Albers JW, Sima AA, Nostrant TT. Paraneoplastic pseudo-obstruction, mononeuropathy multiplex, and sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 1994; 17: 91-96.
12. Raymond Voltz. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurology* 2002; 1: 294-305.
13. M. Sinnreich, C.J. Klein, J.R. Daube, J. Engelstad.
14. R.J. Spinner, and P.J.B. Dyck. Chronic immune sensory polyradiculopathy. A possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004; 63: 1662-1669.
15. Denny-Brown D. Hereditary sensory radicular neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951; 14: 237-252.
16. Lawson SN. Morphological and biochemical cell types of sensory neurons. In: Scott SA, ed. *Sensory neurons: diversity, development, and plasticity*. New York: Oxford University Press, 1992: 27-59.
17. Dejerine-Klumpke A. Le premier neurone sensitif et l'origin du contingent médullaire de voies sensitives secondaires. In: Dejerine J, ed. *Sémiologie des affections du system nerveux*. Paris: Masson, 1914: Figure 365.

18. Smith BE, Windebank AJ. Dorsal root ganglion disorders. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, eds. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002: 478-500.
19. Ramchandren S, Dalmau J. Metastases to the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 2005; 75: 101-110.
20. Merksey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. Seattle, Wash: IASP Press: 1994.
21. Dyck PJ, Gutrecht JA, Bastron JA, Karnes WE, Dale AJ. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 81-123.
22. Dalakas MC. Chronic idiopathic ataxic neuropathy. *Ann Neurol* 1986; 19: 545-554.
23. Lauria G, Pareyson D, Grisoli M, Sghirlanzoni A. Clinical and magnetic resonance imaging findings in chronic sensory ganglionopathies. *Ann Neurol* 2000; 47: 104-109.
24. Horwich MS, Cho L, Porro RS, Posner JB. Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977; 2: 7-19.
25. Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: 304-315.
26. Merchut MP, Adams EM, Morrissey MM. Sensory neuronopathy in autoimmune chronic active hepatitis. *Neurology* 1993; 43: 2410-2411.
27. Backonja, M. Defining neuropathic pain. *Anesthesia & Analgesia*, 2003, 97: 785-790.
28. Dworkin, R et al. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524 -1534.
29. Allen, R. Neuropathic pain in the cancer patient. *Neurologic Clinics* 1998; 16 (4): 869-887.
30. Boogerd W, Van der Sander JJ. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. *Cancer Treat Rev* 1993; 19(2): 129-150.
31. Brigden ML. Hematologic and oncologic emergencies. *Postgrad Med*; 2001; 109(3): 143-163.
32. Briemberg H. Neuromuscular complications of cancer. *Neurol Clin N Am* 2003; 21, 141-165.
33. Kaplan R. Radiation - Induced Brachial Plexopathy. *eMedicine Journal*. 2001; 2(5).

34. Yadav R. Radiation - Induced Lumbosacral Plexopathy. *eMedicine Journal*. 2001, 2(8).
35. Yadav R. Neoplastic lumbosacral Plexopathy. *eMedicine Journal*. 2001; 2(6).
36. Wen P. Neurologic Complications of Solid Tumors. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 107-140.
37. Macrae W. Chronic Pain After Surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87(1): 88-98.
38. Jung B, Ahrendt G, Oaklander A, Dworkin R. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104: 1-13.
39. Plotkin S, Wen P. Neurologic complications of cancer therapy. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 279-318.
40. Rowinsky EK, Donehower RC. Antimicrotubule agent. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: p. 467-483.
41. Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJM, et al. Paclitaxel - induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995; 6: 489-494.
42. Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 2005; 31: 301-313.
43. Azzarelli B, Easterling K, Norton JA. Leukemic cell-endothelial cell interactions in leukemic cell dissemination. *Lab Invest* 1989; 60: 45-64.
44. Kern WF, Spier CM, Hanneman EH, Miller TP, Matzner M, Grogan TM. Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood* 1992; 79: 2432-2437.
45. Mrugala MM, Batchelor TT, Plotkin SR. Peripheral and cranial nerve sheath tumors. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 604-610.
46. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986; 57: 2006-2021.
47. Foley KM, Woodru? JM, Ellis FT, Posner JB. Radiation-induced malignant and atypical peripheral nerve sheath tumors. *Ann Neurol* 1980; 7: 311-318.
48. Bhattacharyya AK, Perrin R, Guha A. Peripheral nerve tumors: management strategies and molecular insights. *J Neurooncol* 2004; 69: 335-349.

49. Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neurooncol* 2005; 75: 85-99.
50. Enting RH. Leptomeningeal neoplasia: epidemiology, clinical presentation, CSF analysis and diagnostic imaging. *Cancer Treat Res* 2005; 125: 17-30.
51. Chamberlain MC, Nolan C, Abrey LE. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J Neurooncol* 2005; 75: 71-83.
52. Lister A, Abrey LE, Sandlund JT. Central nervous system lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002: 283-296.
53. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49: 759-772.
54. Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, et al. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol* 1990; 9: 225-229.
55. Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* 1999; 246: 810-814.
56. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990; 40: 435-438.
57. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82: 733-739.
58. van Oostenbrugge RJ, Hopman AH, Lenders MH, et al. Detection of malignant cells in cerebrospinal fluid using fluorescence in situ hybridization. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 743-748.
59. Rhodes CH, Glantz MJ, Glantz L, et al. A comparison of polymerase chain reaction examination of cerebrospinal fluid and conventional cytology in the diagnosis of lymphomatous meningitis. *Cancer* 1996; 77: 543-548.
60. Cheng TM, O'Neill BP, Scheithauer BW, Piepgras DG. Chronic meningitis: the role of meningeal or cortical biopsy. *Neurosurgery* 1994; 34: 590-595.
61. Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. *Neurology* 1981; 31: 45-50.
62. Jaeckle KA. Nerve plexus metastases. *Neurol Clin* 1991; 9: 857-866.
63. Jaeckle KA, Young DF, Foley KM. The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. *Neurology* 1985; 35: 8-15.

64. Thyagarajan D, Cascino T, Harms G. Magnetic resonance imaging in brachial plexopathy of cancer. *Neurology* 1995; 45: 421-427.
65. Taylor BV, Kimmel DW, Krecke KN, Cascino TL. Magnetic resonance imaging in cancer-related lumbosacral plexopathy. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 823-829.
66. Ahmad A, Barrington S, Maisey M, Rubens RD. Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 79: 478-482.
67. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, et al. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology* 1999; 210: 807-14.
68. Greenberg HS, Deck MD, Vikram B, Chu FC, Posner JB. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. *Neurology* 1981; 31: 530-537.
69. Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin-Duverneuil N, Hildebrand J, Delattre JY. Skull-base metastases. *J Neurooncol* 2005; 75: 63-69.
70. Morris JG, Joseph R. Perineural spread of cutaneous basal and squamous cell carcinomas: the clinical appearance of spread into the trigeminal and facial nerves. *Arch Neurol* 1983; 40: 424-429.
71. Grisold W, Piza-Katzer H, Jahn R, Herczeg E. Intraneural nerve metastasis with multiple mononeuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2000; 5: 163-167.
72. Johnson PC. Hematogenous metastases of carcinoma to dorsal root ganglia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1977; 38: 171-172.
73. Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro-oncol* 2003; 5 (2): 104-115.
74. Kuroda Y, Nakata H, Kakigi R, Oda K, Shibasaki H, Nakashiro H. Human neurolymphomatosis by adult T-cell leukemia. *Neurology* 1989; 39: 144-146.
75. Odabasi Z, Parrott JH, Reddy VV, Oh SJ. Neurolymphomatosis associated with muscle and cerebral involvement caused by natural killer cell lymphoma: a case report and review of literature. *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6: 197-203.
76. Trojan A, Jermann M, Taverna C, Hany TF. Fusion PET-CT imaging of neurolymphomatosis. *Ann Oncol* 2002; 13: 802-805.
77. Kanter P, Zeidman A, Streifer J, et al. PET-CT imaging of combined brachial and lumbosacral neurolymphomatosis. *Eur J Haematol* 2005; 74: 66-69.
78. Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D, et al. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies: 13 cases. *Brain* 1995; 118: 1233-1245.

79. Creange A, Theodorou I, Sabourin JC, Vital C, Farcet JP, Gheradi RK. Inflammatory neuromuscular disorders associated with chronic lymphoid leukemia: evidence for clonal B cells within muscle and nerve. *J Neurol Sci* 1996; 137: 35-41.
80. Nakahara T, Saito T, Muroi A, et al. Intravascular lymphomatosis presenting as an ascending cauda equina: conus medullaris syndrome: remission after biweekly CHOP therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 403-406.
81. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-1554.
82. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1800-1818.
83. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 294-305.
84. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-1140.
85. Kuntzer T, Antoine JC, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve* 2004; 30: 255-268.
86. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 59-72.
87. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-1148.
88. Graus F, Bonaventura I, Uchuya M, et al. Indolent anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology* 1994; 44: 2258-2261.
89. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies: a clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002; 125: 166-175.
90. Horwich MS, Cho L, Porro RS, Posner JB. Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977; 2: 7-19.
91. Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, Rene R, Guerrero A, Illa I. Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 976-980.
92. Verma A, Berger JR, Snodgrass S, Petito C. Motor neuron disease: a paraneoplastic process associated with anti-hu antibody and small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996; 40: 112-116.

93. Younger DS, Dalmau J, Inghirami G, Sherman WH, Hays AP. Anti-Hu-associated peripheral nerve and muscle microvasculitis. *Neurology* 1994; 44: 181-183.
94. Antoine JC, Mosnier JF, Honnorat J, et al. Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case. *Muscle Nerve* 1998; 21: 850-857.
95. Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguera M, Belin MF. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 270-278.
96. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49: 146-154.
97. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49: 214-221.
98. Waragai M, Chiba A, Uchibori A, Fukushima T, Anno M, Tanaka K. Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 111-113.
99. Tracy J, Lennon V, Pittock SJ. Purkinje cell antibody type 1 (PCA-1, Anti-Yo): peripheral nerve manifestations. *Neurology* 2006; 66: A188.
100. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-596.
101. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 359-363.
102. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 766-768.
103. Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1992; 42: 1944-1950.
104. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004; 127: 2331-2338.

105. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125: 1887-1895.
106. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993; 116: 453-469.
107. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997; 41: 238-246.
108. Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, Convers P, Honnorat J, Michel D. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 7-14.
109. Gordon PH, Rowland LP, Younger DS, et al. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: an update. *Neurology* 1997; 48: 1671-1678.
110. Evans BK, Fagan C, Arnold T, Dropcho EJ, Oh SJ. Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: improvement after nephrectomy. *Neurology* 1990; 40: 960-962.
111. Oh SJ. Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. In: Younger DS, ed. *Vasculitis and the nervous system*. Philadelphia: W B Saunders company, 1997: 849-863.
112. Antoine JC, Mosnier JF, Lapras J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 188-190.
113. Vighiani MC, Magistrello M, Polo P, Mutani R, Chio A. Risk of cancer in patients with Guillain-Barre syndrome (GBS): a population-based study. *J Neurol* 2004; 251: 321-326.
114. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000; 343: 847-855.
115. Berghs S, Ferracci F, Maksimova E, et al. Autoimmunity to beta IV spectrin in paraneoplastic lower motor neuron syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6945-6950.
116. Antoine JC, Camdessanche JP, Ferraud K, Caudie C. Antiganglioside antibodies in paraneoplastic peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1765-1767.
117. Weiss MD, Luciano CA, Semino-Mora C, Dalakas MC, Quarles RH. Molecular mimicry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and melanoma. *Neurology* 1998; 51: 1738-1741.

118. Kloos L, Sillevius Smitt P, Ang CW, Kruit W, Stoter G. Paraneoplastic ophthalmoplegia and subacute motor axonal neuropathy associated with anti-GQ1b antibodies in a patient with malignant melanoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 507-509.
119. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol Rev* 2003; 194: 112-139.
120. Kelly JJ, Jr., Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol* 1979; 6: 1-7.
121. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 271-299.
122. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788.
123. Gemignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7: 59-64.
124. Levine T, Pestronk A, Florence J, et al. Peripheral neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 224-228.
125. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guanti A, et al. Peripheral neuropathy in IgM monoclonal gammopathy and Waldenstrom's macroglobulinemia: a frequent complication in elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal component. *Am J Hematol* 1994; 45: 25-31.
126. Dabby R, Weimer LH, Hays AP, Olarte M, Latov N. Antisulfatide antibodies in neuropathy: clinical and electrophysiologic correlates. *Neurology* 2000; 54: 1448-1452.
127. Kobayashi M, Kato K, Funakoshi K, Watanabe S, Toyoshima I. Neuropathology of paraneoplastic neuropathy with anti-disialosyl antibody. *Muscle Nerve* 2005; 32: 216-222.
128. Noguchi M, Mori K, Yamazaki S, Suda K, Sato N, Oshimi K. Multifocal motor neuropathy caused by a B-cell lymphoma producing a monoclonal IgM autoantibody against peripheral nerve myelin glycolipids GM1 and GD1b. *Br J Haematol* 2003; 123: 600-605.
129. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984; 34: 712-720.
130. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496-2506.
131. Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996; 87: 1458-1465.

132. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1390-1397.
133. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005; 128: 1911-1920.
134. Vital C, Vallat JM, Deminiere C, Loubet A, Leboutet MJ. Peripheral nerve damage during multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia: an ultrastructural and immunopathologic study. *Cancer* 1982; 50: 1491-1497.
135. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, O'Brien PC, Dyck PJ. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981; 31: 24-31.
136. Umaphathi T, Chaudhry V. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 574-580.
137. Quastho?, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 9-17.
138. Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 633-638.
139. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1633-1642.
140. McDonald ES, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling. *Neurobiol Dis* 2002; 9: 220-233.
141. Webster RG, Brain KL, Wilson RH, Grem JL, Vincent A. Oxaliplatin induces hyperexcitability at motor and autonomic neuromuscular junctions through effects on voltage-gated sodium channels. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 1027-1039.
142. Kirchmair R, Walter DH, Ii M, et al. Antiangiogenesis mediates cisplatin-induced peripheral neuropathy: attenuation or reversal by local vascular endothelial growth factor gene therapy without augmenting tumor growth. *Circulation* 2005; 111: 2662-2670.
143. Briani C, Zara G, Rondinone R, et al. Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology* 2004; 62: 2288-2290.
144. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-1875.
145. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3113-20.

146. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003; 30 (suppl 15): 5-13.
147. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 337-340.
148. Stubblefield MD, Slovin S, MacGregor-Cortelli B, et al. An electrodiagnostic evaluation of the effect of pre-existing peripheral nervous system disorders in patients treated with the novel proteasome inhibitor bortezomib. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 410-418.

EL PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO EN DOLOR ONCOLÓGICO

*Trata a los demás como te gustaría que trataran a tu ser más querido.
Anónimo.*

JORGE RENÉ ESTUPIÑÁN GUZMÁN

Cuando enfocamos el paciente con dolor y tratamos de clasificarlo, hablamos de dolor agudo o crónico, también de dolor somático, visceral, neuropático o psicógeno, pero casi nunca se habla del dolor simpático. La realidad es que el sistema nervioso simpático tiene dos papeles en el paciente con dolor: el dolor con componente simpático en dolor neuropático y en el dolor visceral cuya transmisión se realiza por vía simpática y es la explicación de por qué a veces se emplean terapias neurolíticas de la cadena simpática en dolor visceral, esto es sin tener en cuenta su participación en los mecanismos reflejos de defensa frente al dolor.

Recordemos que al momento del diagnóstico de cáncer en un paciente, el 30% a 50% presentan dolor, en estadios avanzados los pacientes pueden presentar dolor entre el 75% y el 100% de los casos; pero generalmente los pacientes, no presentan una sola clase de dolor y es por eso que encontramos que hasta el 50% tienen una combinación de los mismos por lo cual a veces una sola terapia no es suficiente para su manejo.

En el presente capítulo hablaremos del dolor visceral realizando un mayor énfasis en el dolor visceral asociado al paciente con cáncer, teniendo en cuenta su fisiopatología y las posibles terapias para su control.

GENERALIDADES

El dolor visceral se puede definir como aquel dolor difuso o vago, de difícil localización con respecto al órgano o sistema comprometido, es profundo, entre sordo o cólico, no tiene un patrón dermatómico y puede referirse a estructuras somáticas de acuerdo a su origen embrionario, por

ejemplo: el dolor del infarto agudo de miocardio se puede referir a la mandíbula, hombro o brazo izquierdo y otro ejemplo que tiene que ver con el tema de este capítulo es el dolor en el hombro derecho asociado a un carcinoma de vesícula. Adicionalmente el dolor visceral puede acompañarse de reflejos autonómicos como las náuseas.

Uno de los primeros reportes del papel del sistema nervioso simpático en el dolor oncológico fue realizado por Marcel Dargent en 1948, es importante recordar que el dolor oncológico puede ser ocasionado directamente por el tumor que comprime o infiltra estructuras vecinas o asociado al tratamiento del mismo bien sea la quimioterapia, cirugía o radioterapia, pero también puede ser ocasionado por otras patologías no oncológicas, por ejemplo una apendicitis. Reconocer estas diferencias nos ayudan a orientar la terapéutica.

Los órganos sólidos viscerales como el pulmón, el hígado y el parénquima renal carecen de sensibilidad dolorosa a pesar de tener gran destrucción por neoplasias bien sean primarias o metastásicas; el dolor sólo se manifiesta cuando comprometen sus cápsulas o las estructuras adyacentes

NOCICEPCIÓN VISCERAL

Las estructuras viscerales cuentan con dos sistemas de transmisión de la información: el vago y las vías espinales, estas vías terminan en todas las capas de la pared intestinal, sus axones en su mayoría son no mielínicos: fibras C; las vías espinales son las principales responsables del sistema de nocicepción visceral.

Las vías espinales viscerales se dividen en dos grupos: el primer grupo representado por el 10% al 20% de las fibras se encuentra en las aferencias espláncnicas que reciben información de nervios simpáticos y el segundo grupo son las aferencias pélvicas que llevan información parasimpática.

Existen tres grupos de receptores que en condiciones patológicas se convierten en nociceptores: (1) tónicos o de amplio rango dinámico, también conocidos como receptores de intensidad, los cuales son mecanoreceptores en reposo, dan la sensación de plenitud, responden con contracciones lineares tónicas de bajo umbral, pero una vez se presenta la noxa responden como mecanonociceptores. El segundo grupo de receptores son los de (2) alto umbral; en reposo tienen poca actividad, responden a estímulos de distensión visceral, pero también responden a estímulos químicos como la inflamación y la isquemia cerca los vasos mesentéricos. Por último tenemos los (3) receptores silentes; estos son mecanonociceptores una vez son expuestos a la inflamación.

Una vez se produce el estímulo doloroso, la información visceral del tórax y abdomen viajan por fibras simpáticas, las del tórax se unen al plexo esplácnico, las del abdomen se unen al plexo celiaco y esplácnico. En el nivel pélvico las fibras son de predominio parasimpático las cuales convergen en el plexo hipogástrico y algunas pasan por el plexo simpático lumbar, una vez pasan estos plexos envían sus fibras al asta dorsal que representan solo el 7% al 10% de todas las fibras del asta dorsal, pero el 56% al 75% de las neuronas del asta dorsal responden a estímulos viscerales lo cual sugiere más de una función nociceptiva neuronal pues no existen neuronas que respondan exclusivamente a estímulos viscerales.

Si bien se encuentra muy claro que las vías simpáticas eferentes preganglionares van de T1 a L2, las aferencias se unen a varios ganglios de la raíz dorsal antes de llegar al asta dorsal, incluso hasta cuatro a seis niveles por arriba y por debajo del nivel "dermatómico"; esto quiere decir, como un ejemplo, que antes de entrar una fibra al asta dorsal a nivel de T10, sus fibras se unen a cuatro ganglios por arriba y abajo del nivel, a veces hasta seis niveles; como consecuencia, entra información por T6 a T14 a la médula espinal de un estímulo que correspondía teóricamente solo a T10. Por lo anterior y sumado a la poca cantidad de cuerpos celulares o fibras dispuestas a la nocicepción visceral, las cuales solo constituyen el 7% al 10% de todas las aferencias en la médula, se puede explicar la dificultad para localizar adecuadamente el dolor visceral, el cual puede estar superpuesto entre C1 y S4; al entrar a la médula, la distribución en las láminas de Rexel tiene que ver con la percepción de dolor; estas se ubican en las láminas I, II, V y X. En la figura 1 podemos apreciar de una manera esquemática la distribución medular de la vía simpática visceral.

Es necesario que cada víscera reciba el estímulo doloroso adecuado para que este pueda ser interpretado; estos estímulos son la distensión, isquemia y la inflamación. Por ejemplo, el colon responde muy bien a la distensión o isquemia, pero no responde al corte; frente a la presión requiere una presión mayor de 40 mmHg a 50 mmHg; es por esto que un tumor puede crecer sin generar dolor pues no depende del tamaño del mismo sino de la capacidad de producir un aumento de la presión sobre el colon y, por ende, a veces son detectados cuando generan una obstrucción intestinal. Otro caso es el de las vísceras sólidas las cuales no duelen frente a la compresión, la distensión o la inflamación; sólo responden a la isquemia, pero sí generan dolor cuando su cápsula se distiende rápidamente, incluso si el crecimiento es lento da tiempo a la adaptación y no genera dolor; es por eso que a veces nos encontramos con grandes tumores en hígado o riñón que no han generado dolor o han producido dolores muy leves que son mal interpretados por el paciente o su médico.

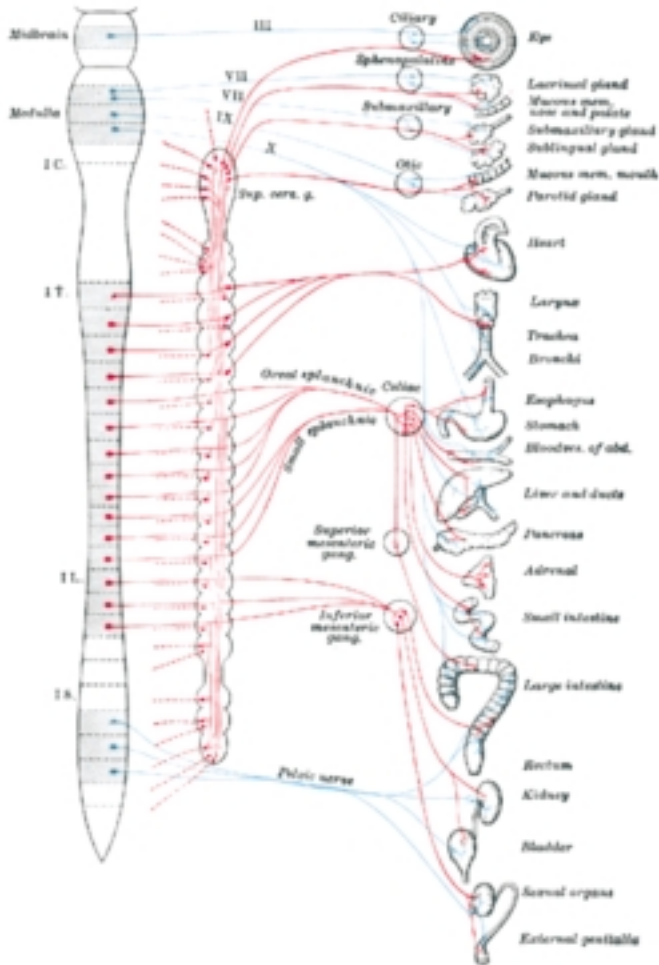


Figura 1. Anatomía de la cadena simpática.

Las neuronas de segundo orden se proyectan al cerebro por el tracto espinoreticular, espinomesencefálico, espinohipotalámico y espinotalámico que, recordemos, se encuentran ubicados en el cuadrante anterolateral de la médula espinal. Los tres primeros generan respuesta autónoma y no consciente del dolor visceral, incluyen cambios en el comportamiento y la respuesta emocional; el último tracto, el espinotalámico, por llevar la información al giro del cíngulo, la corteza somatosensorial y la ínsula, es responsable de la percepción consciente del estímulo doloroso.

Afortunadamente el organismo cuenta con unas vías inhibitorias descendentes, las cuales actúan por vías similares para bloquear los estímulos dolorosos somáticos; por ejemplo, el umbral de dolor se incrementa por un aumento de estímulos inhibitorios viscerosomáticos con una transitoria inhibición, lo cual explica el dolor tipo cólico intermitente, el alivio del dolor con bolsas de agua caliente en la pared abdominal cuando se torna eritematosa la piel por la estimulación somática.

EL VAGO Y LA NOCICEPCIÓN VISCERAL

El tracto gastrointestinal es innervado aproximadamente por unas 50.000 fibras vagales de las cuales el 98% son no mielínicas; estas fibras son de bajo umbral y captan estímulos no nocivos como son la saciedad, las náuseas, la plenitud gástrica, responden a la distensión pero no dolorosa y por lo tanto están más involucradas en procesos fisiológicos. Pero existe una pequeña cantidad de receptores que en condiciones basales no responden a estímulos no nocivos; cuando hay distensión gástrica nociva continua, se generan estímulos repetitivos de neuronas de bajo umbral de activación llamadas neuronas de sensibilidad dinámica ampliada, que son receptores de bajo umbral, los cuales en condiciones patológicas responden a estímulos químicos y osmóticos, además median en la sensación no placentera de las náuseas y vómito, estos adicionalmente son activados en presencia de mediadores de la inflamación; todo esto sugiere la presencia de nociceptores silentes de origen vagal.

El sistema vagal se proyecta al sistema nervioso central en el nivel del tallo cerebral donde envía ramas al núcleo del tracto solitario, luego al tálamo, corteza cerebral, a lo que se le ha llamado la neuromatrix viscerosensorial; adicionalmente se envían ramas al hipotálamo, amígdala, sustancia gris periacueductal y locus cerúleos, por lo cual está involucrado en la regulación de la respuesta emocional, autonómica y cambios del comportamiento frente al dolor.

Una vez hemos repasado de una manera corta la fisiopatología del dolor visceral, la cual se aplica tanto para el paciente oncológico como para el no oncológico, podemos definir el enfoque terapéutico, teniendo en cuenta que el 50% de los pacientes presentan dolor mixto, por lo cual una sola terapia con frecuencia no es suficiente para controlar el dolor.

GENERALIDADES EN EL MANEJO DEL DOLOR VISCERAL DE ORIGEN ONCOLÓGICO

Como con cualquier paciente con dolor, es fundamental el primer momento de la evaluación del paciente: el interrogatorio. Durante este pe-

riodo podemos hacernos una idea de todas las posibles causas del dolor en el paciente, evaluar la presencia de dolores mixtos, por ejemplo un dolor somático por metástasis óseas de un CA gástrico que produce dolor visceral: pues este paciente requiere evaluar posibles riesgos de fractura ósea patológica que necesiten manejo quirúrgico, adicionalmente iniciar radioterapia y bifosfonatos que nos disminuye eventos óseos y controla el dolor.

Es importante recordar que el examen físico nos va a ayudar a confirmar una sospecha de la causa del dolor en el paciente; si llegamos a éste sin tener una idea de lo que está pasando, nos encontramos totalmente perdidos. Una vez se ha evaluado el paciente, se toma la decisión acerca de cuál o cuáles son las mejores opciones terapéuticas en el paciente, las cuales van desde el manejo de la patología de base con quimioterapia, radioterapia o cirugía; manejo farmacológico o intervencionista.

MANEJO FARMACOLÓGICO

Sólo si estamos frente a un proceso inflamatorio empleamos los antiinflamatorios, en dolor visceral es excepcional que tengamos que emplearlos, incluso pueden empeorar la sintomatología dolorosa en el paciente si estamos frente a una neoplasia con compromiso gástrico.

Los esteroides son una muy buena herramienta en el manejo del dolor visceral del paciente, especialmente cuando estamos frente a una distensión de la cápsula visceral de las vísceras sólidas por crecimiento tumoral; su efecto es de corta duración, por lo cual no los empleamos por tiempo prolongado: máximo 10 a 15 días; también nos ayudan en el paciente con dolor visceral por obstrucción intestinal: al disminuir el edema perilesional ayudan a mejorar el dolor. Generalmente empleamos prednisolona a dosis de 20 mg a 30 mg/día o dexametasona a dosis de 16 mg a 24 mg/día; no se requieren dosis mayores que sólo aumentarían la morbilidad asociada al empleo de esteroides.

Si estamos frente a un dolor de tipo cólico, es fundamental el manejo de medicamentos que disminuyan el peristaltismo como es el bromuro de hioscina que puede asociarse a los opiáceos.

Es muy claro que en dolor oncológico los opioides hacen parte fundamental del control del dolor y el dolor visceral no es la excepción a la regla; como en cualquier dolor en el cual sean empleados, requieren una titulación para alcanzar una dosis adecuada; adicionalmente, es fundamental dejar una dosis de rescate-refuerzo que generalmente es el 50% de la dosis a horario para los momentos de crisis de dolor. La elección del

mismo depende de la disponibilidad en la región que lo ideal es poder contar con una amplia gama de tipos y presentaciones de opioides, pero también depende de la efectividad y tolerancia que el paciente tenga frente a ellos; cabe recordar que la evidencia de los opioides en el manejo del dolor oncológico es IA, pero no se ha desglosado si es dolor somático, visceral o neuropático, especialmente porque generalmente se emplea en situaciones de dolor mixto. La dificultad frente al manejo de los opioides es que a pesar de ofrecer un tratamiento adecuado para el control de sus efectos adversos, los pacientes a veces no toleran el opiáceo, aun hay presencia de opiofobia o morfinafobia, no se logra siempre una adecuada adherencia al tratamiento o el paciente se cansa de la polifarmacia, por lo cual es necesario buscar otras alternativas en el control del paciente con dolor visceral de origen oncológico.

MANEJO INTERVENCIONISTA

Cuando se habla de manejo intervencionista en dolor visceral, estamos pensando en cómo intervenir la cadena simpática teniendo en cuenta la fisiopatología del dolor visceral; podemos ver en la figura 2 las posibilidades anatómicas para intervenir la cadena simpática.

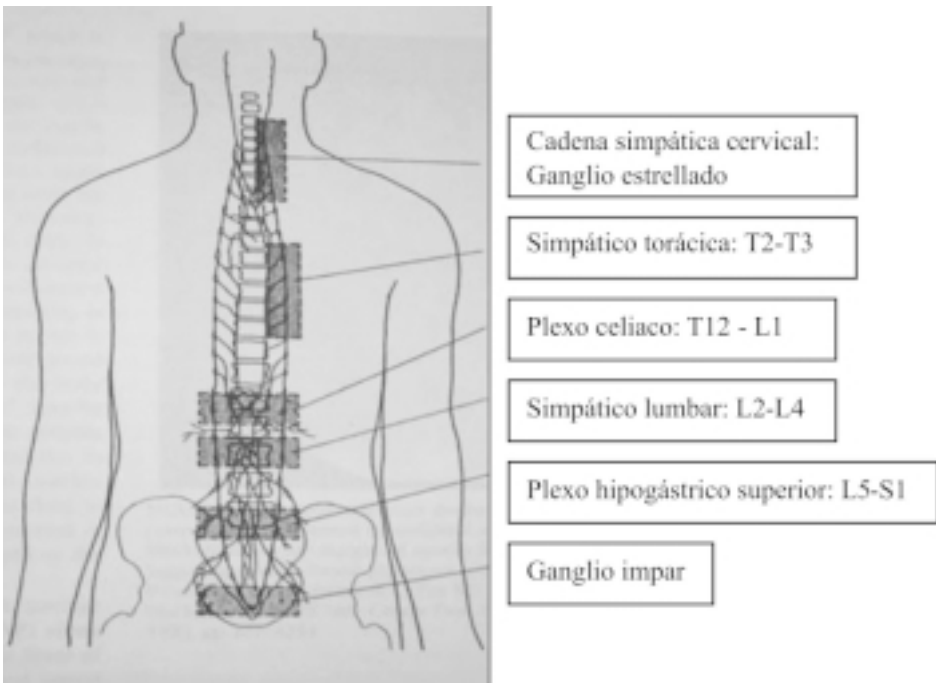


Figura 2. Sitios de acceso para bloqueo de la cadena simpática.

Como en cualquier terapia es fundamental elegir adecuadamente al paciente para disminuir la posibilidad de falla en el tratamiento, adicionalmente es importante aclarar que el manejo intervencionista genera un alivio temporal y puede ser parcial o total; el alivio parcial generalmente lo vemos en pacientes cuyo dolor es de tipo mixto o cuando el cáncer de base o sus metástasis crecen rápidamente. Pero para un paciente que es poli-medicado o que incluso su sobrevida es corta debido a su neoplasia de base, el intervencionismo le puede permitir mejorar su calidad de vida al disminuir o controlar su dolor asociado a la disminución o suspensión de la ingesta de algunos analgésicos.

El manejo intervencionista debe explicársele adecuadamente al paciente y su familia: cuáles son los objetivos de manejo; incluso en caso de que el paciente no acepte no significa que no es posible controlar el dolor y se le dé el alta porque el paciente no coopera. Recordemos que el manejo intervencionista es una opción más dentro de un grupo de alternativas que, nuevamente reitero, puede lograr liberar al paciente por un tiempo de la toma de analgésicos y con ello evitar sus efectos adversos.

También recordemos que cualquier terapia intervencionista no quirúrgica es temporal, por lo cual debemos estar atentos a la reaparición del dolor para definir si se repite o si requiere alguna otra intervención. Los bloqueos neurolíticos con fenol al 10% o alcohol al 90% tienen un efecto entre cuatro a ocho meses, mientras que la radiofrecuencia puede tener efecto de ocho a catorce meses; según la experiencia de cada intervencionista y la situación de cada paciente se definiría cuál método emplear.

La guía imagenológica es fundamental; las técnicas ciegas pueden fallar hasta en un 60% de los casos. No hay diferencia estadísticamente significativa al emplear el fluoroscopio o la tomografía y depende más de la experiencia de cada grupo intervencionista la elección de la guía imagenológica; pero cuando se sospecha gran alteración anatómica en el sitio donde se va a llevar a cabo el procedimiento, sugiero emplear la guía topográfica que nos permite evaluar mejor la anatomía y disminuir la posibilidad de un mal posicionamiento de la aguja o agente neurolítico.

Antes de cualquier manejo intervencionista se deben descartar trastornos de la coagulación, por lo cual se sugiere tener un TP y TPT antes del procedimiento, recordando que como síndrome paraneoplásico pueden estar prolongados y no contraindican la realización del procedimiento; para esto a veces nos puede servir el tiempo de sangría; si hay dudas se puede contar con plasma fresco congelado o plaquetas en caso de presentarse una complicación; en mi experiencia hasta la fecha no he tenido que emplear transfusiones posterior a un procedimiento. También se debe descartar un cuadro infeccioso por el sitio de punción o en el sitio final de colocación de la punta de la aguja.

El bloqueo del ganglio estrellado o del simpático torácico se ha empleado más para el manejo del dolor neuropático o de origen isquémico vascular de miembros superiores o angina refractaria; su bloqueo no está indicado en el manejo de dolor visceral de origen torácico; de todas formas nos encontramos con pacientes que sufren dolor neuropático por amputación de miembros superiores, neuropatías paraneoplásicas o asociadas al tratamiento y muy raramente de síndrome doloroso regional complejo en cáncer que se pueden beneficiar de bloqueos del ganglio estrellado o de T2-T3 y si el paciente mejora por corto tiempo puede realizarse una radiofrecuencia de T2-T3.

El plexo celiaco se encuentra en el nivel retroperitoneal por delante de la crura diafragmática a nivel de T12 y L1 rodeando la aorta, la arteria mesentérica superior y la arteria celiaca; recibe fibras del plexo esplácnico compuesto de tres ganglios y fibras vagales, responsable de recibir las fibras simpáticas de hígado, vesícula biliar, páncreas, estómago, suprarrenales, bazo, riñones, intestino y vasos sanguíneos del plexo celiaco. El bloqueo neurolítico del plexo celiaco se ha empleado para el dolor visceral ocasionado por patologías del abdomen superior o del ombligo hacia arriba que pueden ser oncológicas o no oncológicas. Para su abordaje existen tres aproximaciones: retrocrurol (abordaje tradicional), anterocrurol y neurolisis del plexo esplácnico; la técnica del procedimiento no se evaluará en esta revisión; en la figura 3 se evidencia una visión de fluoroscopia AP del procedimiento.

Para producir la lesión del plexo celiaco tradicionalmente se ha empleado alcohol entre el 50% y el 100% o fenol al 10%; este último es menos

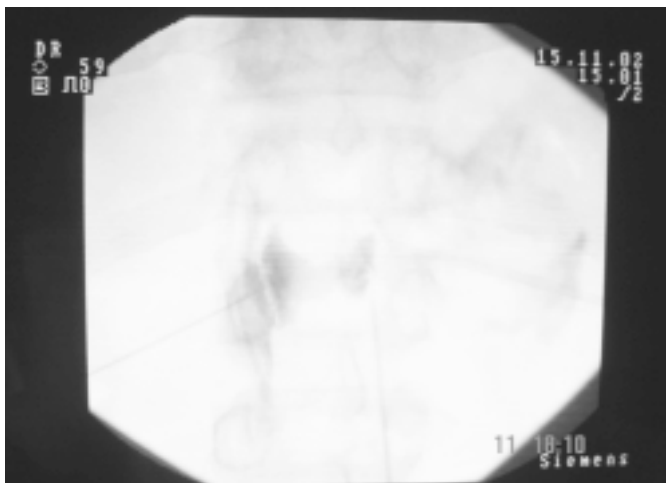


Figura 3. Neurolisis del plexo celiaco.

doloroso y su efecto es más sostenido en el tiempo; generalmente se emplean de 15 a 20 cc por cada lado, aunque la sugerencia actual es disminuir la cantidad del volumen con 10 cc a 15 cc a cada lado o 30 cc si se realiza unilateral, asegurándose que el medio de contraste pase la línea media. De todas formas, generalmente este bloqueo se realiza bilateral. Ya se viene empleando radiofrecuencia, la cual ofrece un beneficio a más largo plazo, pero aún la literatura no ofrece mucha información acerca de su efectividad en esta indicación a largo plazo.

El efecto de la neurolisis puede evidenciarse desde el primer día cuando se emplea alcohol o fenol, pero éste puede tardar hasta ocho días, especialmente si se emplea radiofrecuencia para poder evaluar la totalidad del efecto analgésico, por lo cual se debe realizar un desmonte paulatino de la analgesia según el comportamiento del dolor en el paciente para evitar mal control del dolor y vigilar un síndrome de abstinencia. En mi experiencia siempre empleo fenol al 10% y la mayoría de pacientes (89%) logran disminución de la intensidad del dolor desde el primer día, y son de mal pronóstico en cuanto a falla terapéutica quienes desde un comienzo no sientan algo de mejoría de su dolor; su efecto oscila entre 3 y 6 meses, pudiéndose repetir si el efecto fue parcial o en el momento que recaiga el dolor.

Es fundamental tener bien hidratado al paciente previo al bloqueo neurolítico del plexo celiaco y durante el procedimiento se debe contar con un buen acceso venoso aplicando unos 1000 cc de solución salina al 0,9% para evitar la hipotensión que es un efecto adverso frecuente; adicionalmente se le debe explicar al paciente que consuma líquido y evite los cambios de posición brusca para evitar la hipotensión ortostática; este evento adverso generalmente mejora luego de una semana del procedimiento. Otros efectos adversos pueden ser diarrea, hipohematuria, la cual generalmente es micro; estos efectos son generalmente transitorios. Otro efecto transitorio es el dolor de espalda o a nivel interescapular el cual, si es severo, se debe descartar sangrado con la medición de una hemoglobina y hematocrito con intervalos de una hora y si bajan el paciente debe ser evaluado por el cirujano previo TAC de abdomen. Otros efectos adversos muy raros en su presentación son la parapleja, disfunción vesical o intestinal, disección de la aorta abdominal que es frecuente con la técnica anterocrural.

El plexo simpático lumbar no tiene indicaciones para manejo del dolor visceral; su bloqueo se realiza en presencia de dolor neuropático de miembros inferiores como son: amputación de miembros inferiores, neuropatías paraneoplásicas o asociadas al tratamiento y muy raramente de síndrome doloroso regional complejo en cáncer, también se realiza bloqueo neurolítico del plexo simpático lumbar en enfermedad vascular isquémica de miembros inferiores.

La neurolisis del plexo hipogástrico superior generalmente se realiza bilateral con fenol al 10% o alcohol al 50% al 100%, se emplean volúmenes más bajos de 7 cc a 12 cc por cada lado; también se viene empleando radiofrecuencia. Está indicado en dolor pélvico oncológico o no oncológico, por lo cual podemos decir que frente a lesiones malignas de recto, cervix, vejiga y cualquier lesión de la cavidad pélvica tiene indicación para realizar neurolisis del plexo hipogástrico superior.

El plexo hipogástrico superior se encuentra a nivel retroperitoneal por delante del tercio inferior de L5 y el tercio superior de S1. Si bien se ha dicho que la posibilidad de complicaciones es casi nula, pueden presentarse monoparesias o monoplejias por lesión radicular; también puede haber punción vascular o intestinal si hay variedad anatómica en el paciente, pues en condiciones normales no se deben presentar. Los estudios han mostrado que hasta un 70% de los pacientes con dolor pélvico por cáncer han mejorado.

Para terminar el manejo intervencionista de la cadena simpática del dolor oncológico, tenemos el ganglio impar o ganglio de Walther. Su nombre se debe a que toda la cadena simpática es bilateral o pareada pero su último ganglio es solitario, el cual es retroperitoneal, localizado en el nivel de la unión sacro-coccígea; su neurolisis se emplea en el manejo del dolor en el nivel perineal oncológico y no oncológico; en cáncer se puede hablar del compromiso por tumores o secuelas de su manejo a nivel del ano, genitales externos o incluso introito vaginal; existen varias formas de abordar el ganglio impar y su técnica escapa a la revisión de este artículo; en la figura 4 se puede apreciar una técnica transdiscal sacra.

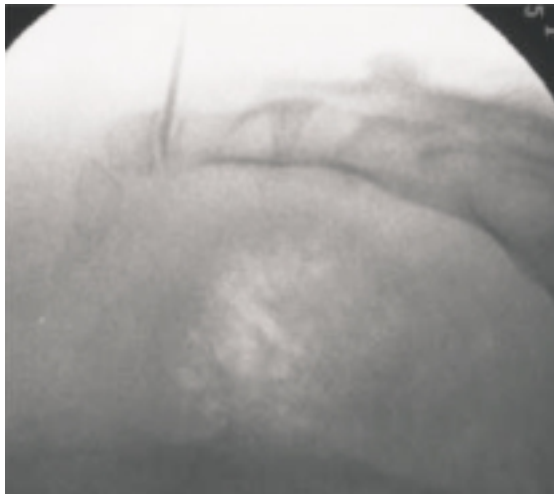


Figura 4. Bloqueo del ganglio impar.

Es un deber de todo médico que maneja pacientes con cáncer conocer el abanico de posibilidades para controlar el dolor asociado al cáncer y remitirlos rápidamente a las clínicas de dolor y cuidados paliativos para que puedan recibir un manejo adecuado y oportuno. Es el grupo de dolor quien define qué pacientes se pueden beneficiar o no de un manejo intervencionista, pero es finalmente el paciente, de acuerdo a la información que le demos, quien acepta o no dichos tratamientos. Lamentablemente encontramos pacientes que por desconocimiento de sus médicos son desalentados para que acepten que se les realicen bloqueos neurolíticos y de esta forma pierden la oportunidad de lograr un mejor control del dolor con menor consumo o sin consumo de analgésicos.

Podemos decir, en conclusión, que la cadena simpática es parte fundamental en la fisiopatología del dolor visceral oncológico y el manejo intervencionista de dicha cadena a través de la neurolisis hace parte del manejo del dolor visceral asociado al cáncer; es un método seguro desde que se realice con las indicaciones y técnicas adecuadas, nos permite lograr en los pacientes la disminución del consumo de grandes dosis y los efectos adversos asociados a otros medicamentos analgésicos, especialmente los opioides, y mejora la calidad de vida de los pacientes al optimizar el control analgésico.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Leon Casasola Oscar A. Critical evaluation of chemical neurolysis of the sympathetic axis for cancer pain. *Cancer Control* 2000; 7(2): 142-148.
2. Dargent Marcel. Role of sympathetic nerve in cancerous pain. *BMJ* 1948; 6: 440-442.
3. Regan J N, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control* 2000; 7(2): 111-118.
4. Knowles Ch H, Aziz Q. Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. *Pain* 2009; 141(3): 191-209.
5. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of Cancer*, 2001; 84(5): 587-593.
6. Jänig W. Autonomic Nervous System and Pain in: *Science of Pain*, Allan I. Basbaum, M. Cathherine Bushnell. 1st ed. Elsevier Inc; 2009, p. 193-225.
7. Gebhart G F, Bielefeldt K, *Visceral Pain in: Science of Pain*, Allan I. Basbaum, M. Cathherine Bushnell. 1st ed. Elsevier Inc; 2009, p. 543-569.

METÁSTASIS VERTEBRALES

JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ
EDUARDO GONZÁLEZ EDERY
Y JORGE MANRIQUE SUCCAR

1. INTRODUCCIÓN

El avance tecnológico y científico ha permitido una mejor sobrevida de los pacientes con cáncer y por consiguiente la posibilidad de lesiones metastásicas ha aumentado en diferentes órganos; el desarrollo específico en el manejo quirúrgico, farmacológico y radioterapéutico de múltiples lesiones ha incrementado la sobrevida de muchos pacientes. Por estas razones las metástasis que anteriormente no se veían, dado que el paciente fallecía antes de presentarlas, hoy en día se ven con relativa frecuencia⁴. Una de las localizaciones esqueléticas más frecuentes de siembras cancerígenas en enfermedad sistémica son las vértebras. Por esta razón es de gran importancia la discusión del diagnóstico, el tratamiento, los aspectos radiológicos y el manejo de esta patología que afecta a miles a escala mundial. Dentro del ámbito médico y especialmente ortopédico y neuroquirúrgico el manejo de las lesiones vertebrales ha sido muy discutido ya que muchos plantean varias teorías de manejo y pasos a seguir previo y posterior al manejo quirúrgico, incluso si este último se llega a llevar a cabo. Las siembras se dan con mayor frecuencia en lugares donde hay abundante medula ósea roja, siendo esta la principal razón que explica el compromiso de la columna vertebral¹. Dentro de los diferentes niveles vertebrales los más comprometidas son las vértebras torácicas, aunque patologías que se originan en la pelvis afectan principalmente a las vértebras lumbares¹. En frecuencia absoluta las vértebras de mayor a menor compromiso metastásico son las lumbares, seguidas de las torácicas y por último las vértebras cervicales. Sin embargo, las metástasis torácicas son las que más sintomatología producen debido a su espacio reducido para la expansión².

2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLASIFICACIONES/ ESTADIFICACIONES

En EE.UU. se diagnostican alrededor de 18.000 mil casos anualmente con una incidencia del 30% al 70% en pacientes con enfermedad metastásica². Dependiendo del tipo de neoplasia y su origen, tienen una variedad de comportamiento y pueden ser lesiones líticas o blásticas. A

Órgano (de mayor a menor frecuencia)	Comportamiento	Comentarios
Seno	Líticas 80%, blásticas, 10%, mixtas 10%	Carcinoma de seno es la causa mas frecuente de lesiones osteoblásticas
Próstata	blásticas	Pueden tener reacciones periosticas semejantes a las de un osteosarcoma.
Pulmón	Líticas	Mas frecuente de escamocelular y célula pequeña
Riñón	Líticas	Hipernefroma
Mieloma	Líticas	Lesiones en sacabocado
Tiroides	Líticas	Poco frecuentes

continuación se hará mención de varios órganos que dan origen a neoplasias que comprometen el esqueleto axial.

La sobrevida de un paciente con metástasis vertebrales varía mucho debido a que depende del compromiso de otros órganos. Es importante notar el compromiso sistémico ya que es determinante fundamental; sin embargo, se calcula que la sobrevida en pacientes con manejo quirúrgico de lesiones metastásicas sintomáticas es de 10 a 16,5 meses².

Es de suma importancia hacer mención de las diferentes clasificaciones de las metástasis vertebrales. Dentro de estas clasificaciones hay dos especialmente importantes: Tokuhashi da un acercamiento general, Tomita, se utiliza para el pronóstico y manejo.

La escala de Tokuhashi⁷, como bien lo mencionamos antes, es necesaria para el acercamiento preoperatorio y tiene seis componentes de los cuales cada uno da de 0 a 5 puntos para un máximo de 15 puntos:

1. Condición general.
2. Número de metástasis extra espinales.
3. Número de metástasis en el cuerpo vertebral.
4. Metástasis a órganos internos.
5. Sitio primario de la neoplasia.
6. La severidad de la parálisis medular con la clasificación de Frankel.

Si la puntuación es igual o menor de 8, o hay más de una vértebra comprometida, se da tratamiento conservador o paliativo y su expectativa de vida es menor a seis meses. Los procedimientos excisionales se dan para

pacientes con puntuaciones mayores de 12 y estos tienen una supervivencia de un año o más. A aquellos individuos que obtengan una puntuación entre 9 y 11 se da manejo como aquellos que puntúan igual o mayor de 12, pero su expectativa de vida es de seis meses o más.

La escala de Tomita⁸ es una clasificación anatómica dependiendo de la localización y extensión del tumor en la vértebra. Se divide entonces la vértebra en cinco regiones anatómicas:

1. Cuerpo.
2. Pedículo.
3. Lámina y proceso espinoso.
4. Canal vertebral, espacio epidural.
5. Espacio paravertebral.

Dependiendo de esto se clasifican en siete tipos: intracompartimental (1-2-3) y extracompartimental (4-5-6), de la siguiente manera:

- Tipo 1: Localización 1, 2 o 3; anterior o posterior in situ.
- Tipo 2: Localización 1 + 2 o 2 + 3; extensión a pedículo.
- Tipo 3: Localización 1 + 2 + 3; desarrollo anterior o posterior.
- Tipo 4: Localización cualquiera + 4; extensión epidural.
- Tipo 5: Localización cualquiera + 5; desarrollo paravertebral.
- Tipo 6: Involucra vértebra adyacente.
- Tipo 7: Múltiples vértebras adyacentes y no adyacentes.

Esta clasificación da idea del tratamiento a seguir, bien sea tratamiento curativo o paliativo. Se recomienda escisión en bloc para tipos 2, 3, 4 y 5, relativamente indicada para tipos 1 y 6 y contraindicada para tipos 7.

3. ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS METÁSTASIS VERTEBRALES

Clínicamente las lesiones se pueden manifestar con uno o varios de los siguientes síndromes: vertebral, de compresión medular y/o radicular.

Las metástasis vertebrales, como se expuso anteriormente, pueden producir alteraciones clínicas por compresión nerviosa de las estructuras perivertebrales, por infiltración perióstica o por destrucción ósea que conlleva a compromiso nervioso. Como masa, estas pueden comenzar a

ocupar espacio y comprimir estructuras vecinas; también pueden destruir la vértebra o crearse fracturas patológicas y generar compresión.

El síndrome vertebral se manifiesta con lumbalgias, espasmo paravertebral, disminución de la movilidad lumbar y dolor a la palpación en la correspondiente apófisis espinosa. En esta patología hay dolor esencialmente axial. Es importante recordar que los principales exámenes que se solicitarían ante esta patología son radiología convencional y gamagrafía ósea.

El síndrome de compresión medular también puede estar presente en esta patología; se conoce a su vez como mielopatía (claro está, en niveles espinales donde hay medula). Lo esencial es tener en cuenta e identificar síntomas, principalmente de alteración de los axones de la motoneurona superior. Podremos encontrar disminución en la fuerza de las extremidades, hiperreflexia, Hoffman Babirody positivos, entre otros. La mielopatía secundaria a metástasis vertebrales se presenta en el 5% de pacientes con cáncer y puede llegar a ser la primera manifestación clínica de una neoplasia hasta en un 10%⁵.

Como hallazgo también se puede encontrar compresión de raíces o radiculopatía. Esta presenta síntomas clásicos como irradiación y compromiso por dermatomas con disestesias, entre otras. Es importante descartar patología maligna ante la presencia de una radiculopatía aunque no es una de las principales etiologías.

4. ASPECTOS RADIOLÓGICOS

La radiología convencional es el estudio realizado de rutina y el más utilizado en la práctica médica. Por lo general es el primer estudio que se solicita ante la sospecha de patología espinal. De acuerdo con el origen del tumor, como lo expuesto anteriormente, se pueden ver vértebras con lesiones radiolúcidas o radioopacas. Como explicación de la ausencia de lesiones en radiografías simples se habla de un período de latencia entre el comienzo de la destrucción ósea y la aparición de los primeros signos radiológicos. Hay mayor tiempo de latencia en hueso esponjoso⁹.

La gamagrafía ósea es otro estudio muy solicitado ante la sospecha de malignidad en lesiones óseas blásticas ya que en las líticas no hay el componente fisiológico para la visualización de estas lesiones. Tiene una sensibilidad alta. Utiliza el radioisótopo Tc99 que va unido a una molécula de fosfato que por actividad osteogénica se incorpora o capta en sitios de alta actividad. Esto, en comparación de hueso sano, se verá

entonces como una zona hipercaptante. Lesiones no visualizadas en radiografías convencionales pueden visualizarse en este estudio.

La tomografía axial computarizada complementa el estudio ya que por su funcionamiento tiene una adecuada visualización ósea. Con este estudio podemos visualizar, entonces, la extensión intravertebral; contrario a lo que se visualiza en la gamagrafía, esta ofrece mayor detalle anatómico de las lesiones ya que las proyecciones son axiales. Útil en la clasificación de Tomita y Tokuhashi. Se puede visualizar, entre otras, el grado de destrucción ósea, invasión cortical y medular; áreas necróticas y de clasificación intralesionales.

Por último, pero de gran importancia, tenemos la resonancia magnética. Ésta es el método más seguro para evaluar la extensión en hueso medular y es la mejor técnica para delimitar la extensión a partes blandas y su directa relación con estructuras neurológicas y vasculares⁹. Dentro de las técnicas de resonancia existe entonces una mejor visualización de medula afectada en secuencia T1 debido a su diferencia de señal con la medula sana. Por otra parte, la visualización de partes blandas en relación con la extensión se realiza mejor en secuencia T2.

5. TRATAMIENTO

Se han descrito múltiples procedimientos para el tratamiento de las metástasis vertebrales hasta el momento; de estas opciones unas permanecen vigentes y otras se han ido perdiendo con los avances en la tecnología y la medicina basada en la evidencia. De las opciones que se encuentran disponibles existen tres que constituyen los pilares del tratamiento actual:

- Tratamiento quirúrgico.
- Manejo médico.
- Radioterapia.

El propósito de la cirugía en este momento es a manera paliativa; sin embargo, hay otras metas que se deben cumplir como lo son el control del dolor, la estabilización de la columna y con esto velar porque las funciones neurológicas tanto motoras como sensitivas se preserven.

Históricamente los tratamientos para las metástasis vertebrales han variado mucho en los últimos años. Inicialmente el procedimiento que más se usaba era la laminectomía; sin embargo, y gracias a los

avances en la medicina basada en la evidencia, múltiples estudios han demostrado que este procedimiento no ha logrado avances significativos en el tratamiento de estas metástasis, en parte debido a la localización de las mismas que, por lo general, tienden a localizarse en la porción más anterior de la columna, localización que vía laminectomía es inaccesible.

Debido a esto y con los avances tecnológicos de la medicina que, cada vez más, logran resultados prometedores, la radioterapia se ha convertido en el tratamiento más usado en los servicios tanto en Colombia como en el ámbito mundial. La cirugía ha venido evolucionando para contrarrestar la falta de aproximaciones quirúrgicas a la columna anterior y lateral, refinando la exposición, logrando mejores accesos a la lesión, avanzando en los resultados finales de la cirugía no sólo en sobrevida sino en calidad de la misma.

Dada la transformación que ha tenido la medicina, un equipo de especialistas que incluyen un cirujano de columna (neurocirujano y ortopedista), cirujano general, vascular y torácico son importantes para obtener una adecuada vía de acceso, y lograr una adecuada descompresión y reconstrucción de la columna.

La elección apropiada de una intervención terapéutica en estos pacientes se ve influenciada por muchos factores que no solo afectan la sobrevida del paciente sino las manifestaciones clínicas que va a presentar; estas son: histología, extensión de la enfermedad, comorbilidades preexistentes, edad del paciente y las modalidades de tratamiento previamente usadas en el paciente.

I. Manejo médico de las metástasis vertebrales

A. Quimioterapia

La quimioterapia, que consiste en el uso de medicamentos especiales para tratar el cáncer, es una opción importante en el tratamiento de las metástasis vertebrales; sin embargo, rara vez es usada como monoterapia y actualmente su uso está en íntima relación con la cirugía y la radioterapia. La respuesta de los pacientes hacia la quimioterapia depende de varios factores: sensibilidad del tumor a los medicamentos que se estén usando y el tratamiento coadyuvante que se decida usar. Aquellos pacientes que presente metástasis con una alta sensibilidad a la quimioterapia se benefician de la rápida disminución del volumen de su enfermedad de base (por ejemplo el linfoma no Hodgkin y el PNET).

B. Corticosteroides

Actualmente no está claro el mecanismo por el cual los corticoides son beneficiosos para los pacientes con metástasis vertebrales. En la práctica clínica los corticoides orales tienen el beneficio de que el paciente los puede tomar ambulatoriamente; sin embargo, el medicamento intravenoso produce un efecto de mayor potencia y más corto plazo, aunque ambos independientemente producen mejoría y en algunos casos resolución completa de la sintomatología, incluyendo el dolor que debe ser una prioridad en la práctica médica.

Se sabe que su uso tiene como beneficio que disminuye el edema vasogénico reactivo tanto de la medula espinal como de las raíces nerviosas.

No se ha estandarizado mundialmente la dosis o el medicamento de elección; no obstante se observa que en la práctica habitualmente se usa la dexametasona con una dosis inicial de 10 mg y se continúa a 4 mg cada seis horas, o se puede usar el protocolo de lesión espinal que se basa en el uso de metilprednisolona que inicia con un bolo de 30 mg/kg seguido de 5,4 mg/kg por las 23 horas previas a la resección quirúrgica.

Sin embargo, no deben ser usados de manera desmedida puesto que son también agentes inmunosupresores, antiinflamatorios y catabólicos por naturaleza, características que dificultan la cicatrización de la herida quirúrgica y aumentan el riesgo de posibles infecciones.

C. Bifosfonatos

Los bifosfonatos han ido evolucionando y cada vez más cumplen una función de suma importancia en el tratamiento de las metástasis vertebrales. Éstos actúan impidiendo la resorción osteoclástica del hueso y de esta manera ayudan tanto en el dolor como en la prevención de fracturas patológicas.

Debido a su mecanismo de acción, los bifosfonatos tienen el potencial de retrasar la progresión de la enfermedad metastásica. Los bifosfonatos actualmente representan una opción terapéutica efectiva, y su beneficio está claramente comprobado con tumores primarios de seno y próstata, además de mieloma múltiple.

II. Radioterapia como tratamiento para las metástasis vertebrales

La radioterapia ha evolucionado mucho en los últimos 20 años, logrando resultados terapéuticos asombrosos y cada vez más nuevas aproximaciones que incluyen dosis mucho mayores de radiación en áreas

delimitadas como lo son la radiocirugía estereotáxica (SRS, por sus siglas en inglés) y los regímenes hipofraccionados conocidos como radioterapia corporal estereotáxica, (SRT o SBRT, por sus siglas en inglés) o el uso de terapia de partículas (protones) están mostrando aumentos en la duración, la eficacia en el control y la sobrevida a largo plazo.

A. Radioterapia convencional estándar

Actualmente la radioterapia convencional se ha relegado para pacientes con enfermedad metastásica con expectativas de vida menor asociadas a sintomatología activa únicamente. Su uso radica en la manera de cuidado paliativo y es esta precisamente la principal indicación de radioterapia convencional.

Es importante tener en cuenta si se ha usado o se va a usar terapia sistémica en estos pacientes puesto que estudios recientes han demostrado que la combinación de éstas está asociada a toxicidad severa que sería de mucho peor pronóstico si tomamos en cuenta que los pacientes con metástasis vienen previamente deteriorados y no tienen la misma tolerancia que el común de la población.

Es difícil para los médicos tratantes el decidir qué proporción de la columna tratar con radioterapia, en los pacientes que presentan un compromiso difuso, ya que altas dosis de radiación pueden llegar a tener un efecto extremadamente nocivo para la medula; por este motivo no se deben tratar áreas pequeñas y asintomáticas. Estas sólo son susceptibles de recibir tratamiento con radioterapia si las áreas que las rodean tienen un compromiso significativo; para estas áreas se deben contemplar las otras opciones de tratamiento.

Se han realizado algunos estudios bien planteados con cohortes amplias que se propusieron predecir las tasas ambulatorias de pacientes que fueron sometidos a radioterapia como única opción terapéutica, con resultados asombrosos en donde la radioterapia por sí sola tenía tasas ambulatorias hasta de un 99%. Se comprobó que los factores que más afectaban el pronóstico de estos pacientes eran:

Histología favorable (mieloma, linfoma, seno, próstata), intervalo entre el diagnóstico inicial de malignidad y el desarrollo de la compresión medular (más de 15 meses entre el diagnóstico y la compresión), la presencia de metástasis visceral, el tratamiento previo de la función motora (ambulatorio frente a institucional) y la duración del déficit motor antes de la irradiación (menos de 14 días), que sean ambulatorios antes del uso de radioterapia.

Todo esto en la realidad ha ido cambiando ya que por estudios multicéntricos aleatorizados doble ciego se ha demostrado que una resección quirúrgica seguida de radioterapia adyuvante es superior al uso de cada técnica por separado, mejorando en aspectos fundamentales al paciente como lo son las tasas ambulatorias, continencia urinaria a largo plazo, la fuerza motora en extremidades y los requerimientos a largo plazo de esteroides analgésicos opiodes que disminuyeron ampliamente.

La cantidad de radiación es directamente proporcional a la cantidad de compromiso raquídeo; la presencia de órganos radiosensitivos como el riñón, el tercio superior del esófago, los pulmones y cualquier área con antecedente de radioterapia previa empeoran el pronóstico.

B. Radiocirugía estereotáxica y radioterapia corporal estereotáxica

El desarrollo de nuevas formas para la irradiación del paciente de manera única (SRS) o múltiple (SBRT), con dosis altas de radiación, en áreas bien delimitadas y de pequeño tamaño en la proximidad de un tejido en buenas condiciones, ha proporcionado nuevas maneras de aumentar la probabilidad de controlar la enfermedad de manera local.

A partir de la tecnología en la que se utilizan métodos de irradiación única conocida como SRS, en donde altas dosis de radiación canalizadas a través de un rayo penetran en un objetivo localizado a profundidad, se desarrolló la tecnología de SBRT que intenta dirigir la radiación a objetivos extra-craneales, en este caso la columna, convirtiendo los regímenes hipofraccionados como de elección en sus tratamientos.

Existen, sin embargo, varios retos a los que se ve enfrentado el médico ya que generalmente las lesiones metastásicas vertebrales están a tan solo milímetros de la medula, lo que genera un riesgo potencial puesto que se sabe que dosis altas de radiación no son bien toleradas por la medula espinal y el desarrollo de mielopatías puede ocurrir. Este es un efecto secundario inaceptable ya que el propósito mismo de las acciones terapéuticas en las metástasis es mejorar calidad de vida puesto que independientemente estas lesiones son de mal pronóstico.

C. Radioterapia estereotáxica corporal

Actualmente existen múltiples sistemas de radioterapia estereotáxica corporal; su principio se fundamenta en la utilización de marcos corporales que inmovilizan al paciente, dejando el cuerpo en una posición estable.

Una vez el paciente es asegurado en el marco, se implantan marcadores en el proceso espinoso, creando un plano cartesiano por el cual se

direccionará la terapia. Este procedimiento permite localizar el objetivo de manera precisa y a la vez tiene la susceptibilidad de ser verificada al momento de la irradiación con imágenes dinámicas, con quipos de resonancia magnética instalados en la sala de cirugía, convirtiéndose en un procedimiento que es mínimamente invasivo.

D. Planeamiento estereotáxico

En el momento de planear una estrategia para el procedimiento estereotáxico se debe hacer una división funcional de los pacientes. En primera instancia aquellos pacientes en los que se han identificado de novo las metástasis espinales y en segunda aquellos que han sido irradiados y a pesar de esto presentan enfermedad recurrente.

Esta división es importante ya que los pacientes de novo presentan en general pocas metástasis conocidas como oligometástasis y asociadas a una buena funcionalidad, expectativas de vida mayor a seis meses e histología radiosensible.

El otro grupo de pacientes son generalmente sintomáticos, y por su condición de deterioro general son considerados como pobres candidatos para cirugía puesto que presentan altas tasas de fracaso.

Los pacientes que no deben ser considerados como candidatos para estos procedimientos son quienes presentan estrecheces del canal medular significativas (mayores del 25%) y una compresión del cordón que presente sintomatología, asociados a la inevitable inestabilidad de la columna.

E. Resultados clínicos de la radiocirugía estereotáxica y la radioterapia corporal estereotáxica

- Mejoría del dolor a largo plazo en un 86% de los casos con un seguimiento a 21 meses.
- Mejoramiento radiográfico a largo plazo en un 88%.
- Se notaron diferencias en los controles radiográficos por histología con melanoma en un 75%, células del parénquima renal en un 87%, pulmón y seno 100%.
- Control de la enfermedad en resonancia magnética en un 90%.
- Sobrevida a 45 meses del 36%.
- La duración en tiempo para el alivio del dolor fue de 13,6 meses.

III. Tratamiento quirúrgico

A. *Objetivos generales de la cirugía*

- Corregir la inestabilidad de la columna.
- Prevenir futuras deformidades de la columna con fijación.
- Descomprimir la medula o sus raíces nerviosas para lograr un control del dolor y prevenir una potencial pérdida de la función en el futuro.
- Obtener muestras del tejido, si es necesario, con el propósito de aclarar el diagnóstico.

B. *Indicaciones quirúrgicas*

- Tumores radorresistentes (sarcoma, pulmón, colon, riñón).
- Inestabilidad de la columna.
- Compresión neural clínicamente significativa.
- Dolor que no responde a tratamiento.
- Fallo de la radioterapia.

Sin embargo, esto se debe ver en el contexto del paciente, ya que juegan un papel de suma importancia factores como la expectativa de vida y la habilidad del paciente de tolerar el procedimiento quirúrgico.

C. *Vertebroplastia / cifoplastia mínimamente invasiva*

La vertebroplastia es un procedimiento en donde se inyecta metilmetacrilato a una fractura por compresión de un cuerpo vertebral. Ambos procedimientos son realizados bajo fluoroscopia.

Se ha usado históricamente tanto como un método para el tratamiento de fracturas del cuerpo vertebral, como un tratamiento profiláctico de lesiones neoplásicas de los cuerpos vertebrales.

Estos procedimientos dieron como resultado que hasta un 80% de los pacientes experimentan un alivio significativo del dolor, lo que lleva a mejorar la movilidad del paciente.

Pueden existir complicaciones entre las que se encuentran:

- Extravasación de medio de contraste al canal medular con la consecuente compresión medular o de las raíces nerviosas.

- Fístulas de cemento hacia fístulas venosas que puede llevar a embolismos pulmonares.

Sin embargo, la tasa de complicaciones tanto de la vertebro-plastia como de la kinoplastia es de aproximadamente un 10%.

Estos procedimientos están contraindicados principalmente en presencia de fracturas planas y extensa compresión epidural.

D. Vertebroplastia / cifoplastia técnica abierta

Estas técnicas quirúrgicas permiten que simultáneamente se hagan:

- Descompresión medular.
- Estabilización de fracturas patológicas de la columna.
- Evaluación y protección del canal medular para minimizar los riesgos de extravasación del cemento.

Esta técnica tiene su principal utilidad en:

- Fracturas patológicas de los cuerpos vertebrales con extensión significativa al canal medular, cuando una resección quirúrgica completa no está indicada y los elementos posteriores no son suficientes.

Esta técnica no debe ser usada en pacientes cuando presentan:

- Deformidades cifóticas importantes.
- Una porción significativa de la articulación facetaria ha sido removida generando una inestabilidad de la columna.

Esta técnica quirúrgica puede ser usada con múltiples propósitos y en lesiones de columna torácica y lumbar.

E. Descompresión y estabilización posterior

Esta es probablemente la técnica quirúrgica más usada mundialmente, recordando lo previamente mencionado del desplazamiento de estas técnicas abiertas por cirugías mínimamente invasivas. Su utilidad es de mayor importancia en lesiones de columna lumbar. Esta técnica permite:

- Descompresión del canal medular.
- La resección de las porciones con metástasis de los cuerpos vertebrales.
- Estabilización y fusión de los segmentos necesarios.

F. Descompresión posterior transpeduncular y reconstrucción anterior de la columna

La ventaja de esta técnica quirúrgica se ve cuando es comparada con una descompresión posterior estándar ya que por el acceso quirúrgico esta permite visualizar de una manera adecuada las estructuras de la porción central del canal medular y a la vez las porciones anteriores y laterales del cuerpo vertebral.

Este procedimiento permite además una reconstrucción anterior de la columna más cuidadosa que las otras técnicas, por la vía de acceso previamente mencionada. Mejorando así la habilidad de retraer la raíz nerviosa que está saliendo del agujero.

G. Descompresión y estabilización anterior

La descompresión del canal y fusión anterior de la vértebra implicada en este procedimiento tiene una mayor utilidad en:

- Lesiones que comprometan un cuerpo vertebral único.
- No presencia de compromiso de elementos posteriores.
- El total de la compresión es del canal medular anterior.

Es especialmente útil para niveles raquídeos desde L4 o por arriba de este. Esto se debe a que la exposición que se logra del cuerpo completo de L5 es limitada, por estar arriba de la articulación lumbosacra.

6. PRONÓSTICO

El pronóstico de las lesiones metastásicas ha sido tema de discusión en el ámbito médico y se han hecho varios intentos para identificar los factores pronósticos de la enfermedad metastásica de la columna.

- Aproximadamente la media de sobrevida posoperatoria en pacientes con metástasis a columna con sintomatología asociada es de 10 a 16,5 meses.
- Existe una mayor sobrevida en pacientes que presentan lesiones metastásicas espinales o pélvicas comparados con los pacientes con lesiones apendiculares o ambas.
- Los factores que con mayor especificidad pronostican la sobrevida del paciente son: condición general, número de metástasis vertebrales, número de metástasis en órganos internos, número de metástasis

a huesos fuera de la columna, sitio de la lesión primaria, la severidad de la lesión medular, edad menor a 60 años y un segmento único involucrado.

- Existe una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre la escala de Karnofsky postoperatoria y la sobrevida postoperatoria.
- La calidad de vida ambulatoriamente se ve afectada principalmente por: compresión medular o de raíces, el dolor y la condición general del paciente.

Hacen falta más estudios que se enfoquen en el pronóstico de los pacientes; sin embargo, hay algunas variables en las cuales se tienen certezas por series epidemiológicas amplias:

- Más del 90% de los pacientes bien seleccionados presentan un alivio del dolor.
- Más de un 50% de los pacientes experimentan una recuperación significativa de la función neurológica.
- El deterioro rápido de las funciones neurológicas es por sí solo un factor de mal pronóstico.
- Pacientes que presenten un déficit neurológico progresivo en 24 horas tienen un 28% a 35% de probabilidad de persistir parapléjicos el resto del tiempo de vida.
- 60% a 70% de los pacientes que presentan un déficit neurológico lento tienen probabilidad de recuperar su funcionalidad ambulatoria.

7. REFERENCIAS

1. Adam: Grainger & Allison's. Diagnostic Radiology. Chapter 48, 5th ed. 2008, Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier.
2. Robert D. Ecker, Toshiki Endo, et al. Diagnosis and Treatment of Vertebral Column Metastases. Mayo Clin Proc 2005; 80(9): 1177-1186.
3. Yasuaki Tokuhashi, Hiromi Matsuzaki, et al. A Revised Scoring System for Preoperative Evaluation of Metastatic Spine Tumor Prognosis. Spine 2005; 30(19): 2186-2191.
4. Figueira, Daniel y Daryanani, Sunil. Tratamiento del paciente con metástasis vertebrales. Rev. venez. oncol. [online] 2006; 18(3).

5. Machuca, Vanel; Henríquez, Eduardo. Síndrome de compresión medular por metástasis de cáncer tiroideo. *Rev. Medicina Interna* 2004; 20(4): 221-224.
6. Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al. Total en bloc spondylectomy: a new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. *Spine* 1997; 22: 324-333.
7. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revise scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005; 30: 2186-2191.
8. Coleman, Robert. Management of Bone Metastases. *The Oncologist* 2000; 5: 463-447.
9. Garbayo A J, Villafranca E, et al. Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento. *Anales Sist. Sanatorio de Navarra* 2004; 27: Sup. 3.
10. Alamin, Todd; Mayle, Robert; et al. Lumbar Tumor Resections and Management. *Orthopedic Clinics of North America* 2009; 40: 93-104.
11. Mazel, Christian; Balabaud, Laurent; et al. Cervical and Thoracic Spine Tumor Management: Surgical Indications, Techniques, and Outcomes. *Orthopedic Clinics of North America* 2009; 40: 75-92.
12. Swift, Patrick S. Radiation for Spinal Metastatic Tumors. *Orthopedic Clinics of North America* 2009; 40: 133-144.

DOLOR EN PACIENTES CON CÁNCER: ENFOQUE CLÍNICO Y FARMACOLÓGICO

RENÉ RODRÍGUEZ
MARTA LUCÍA CAICEDO

INTRODUCCIÓN

A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años por diferentes asociaciones interesadas en el control del dolor y los cuidados paliativos, el dolor en los pacientes con cáncer tiene una alta prevalencia; cerca del 80% de los pacientes no obtienen control adecuado del dolor debido a múltiples barreras que impiden que los analgésicos adecuados lleguen en forma oportuna y suficiente.

En dos terceras partes de los pacientes, el dolor es secundario al tumor primario o a las metástasis, mientras que la tercera parte padece dolor secundario a la quimioterapia, radioterapia, cirugías, infecciones o por causas ajenas al cáncer.

Los avances recientes en relación al tratamiento del dolor por cáncer se fundamentan en una mejor evaluación de los mecanismos que lo originan, permitiendo iniciar el tratamiento más adecuado que produzca un rápido alivio con un baja incidencia de efectos indeseables, en el reconocimiento y tratamiento de la neurotoxicidad inducida por opioides, en las ventajas derivadas de una adecuada rotación de opioides y en la introducción de nuevas formulaciones de opioides.

EVALUACIÓN INICIAL

Entender adecuadamente el mecanismo involucrado en la producción del dolor permite instaurar un adecuado tratamiento analgésico. Durante la valoración inicial se debe determinar la localización, intensidad y etiología del dolor, valorar la presencia de otros síntomas e identificar los factores de mal pronóstico en el control del dolor como la presencia de dolor neuropático, dolor incidental, alteraciones cognitivas, psicológicas, historia de abuso de alcohol o adicción a drogas. Se debe medir la intensidad del dolor antes y durante el tratamiento para evaluar la eficacia del tratamiento instaurado.

Desde hace más de 20 años el enfoque más conocido para el manejo del dolor se ha basado en los tres pasos de la escalera analgésica de la OMS; surgen actualmente diferentes teorías que recomiendan que el enfoque terapéutico debe basarse en los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la producción del dolor, para lograr un alivio más rápido y con menos efectos adversos.

En la mayoría de los pacientes son suficientes la historia clínica y un buen examen físico para determinar la etiología del dolor por cáncer. En algunas ocasiones se debe hacer uso de exámenes complementarios para establecer el mecanismo involucrado.

Dependiendo del sitio de origen, el dolor neoplásico se puede clasificar en somático, visceral y neuropático. El dolor somático y el visceral se originan como consecuencia de la activación de los nociceptores (receptores de estímulos nocivos) que se encuentran en tejidos cutáneos, músculos, huesos y vísceras, como consecuencia, entre otras cosas, de la reacción inflamatoria desencadenada por el tumor en los diferentes tejidos, asociada a la liberación de mediadores químicos algogénicos (productores de dolor) que dan origen a la sensación y la envían al sistema nervioso central a través de fibras nerviosas especializadas que pasan por la médula espinal. El dolor neuropático se presenta por el daño del sistema nervioso central o periférico, secundario a compresión o infiltración tumoral de un nervio periférico o de la médula espinal o como consecuencia de un trauma o una lesión química del nervio, secundario a daño quirúrgico, a radioterapia o a quimioterapia; se caracteriza por ser tipo ardor, quemante, o se presenta como paroxismos de dolor que semejan descargas eléctricas. Más del 80% de los pacientes en estado avanzado de la enfermedad presentan dolor mixto.

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental de la terapia analgésica es aliviar el dolor en reposo y durante el movimiento con la menor cantidad de efectos colaterales posible, manteniendo al paciente lúcido y consciente durante el día y aumentando la calidad y la cantidad de las horas de sueño durante la noche.

El dolor por cáncer puede ser controlado en forma adecuada en el 80% de los pacientes con el uso de esquemas simples de administración de analgésicos, siempre y cuando se sigan unas normas establecidas para su correcta administración. La primera norma consiste en administrar los medicamentos con horario fijo, reloj en mano, dependiendo del metabolismo del analgésico empleado, sin esperar a que el dolor se presente

para su administración. Esto hace que la siguiente dosis se administre antes de que el efecto de la anterior haya desaparecido; además es inhumano permitir que el paciente sufra antes de recibir los analgésicos. La primera y la última dosis del día deben hacerse coincidir con la hora en que el paciente se despierta y se acuesta, respectivamente.

Si las condiciones del paciente lo permiten y se dispone de la presentación farmacológica adecuada del medicamento, la vía oral será la elegida.

El tipo de analgésico utilizado, la dosis y la vía de administración pueden variar de acuerdo al mecanismo involucrado en la génesis del dolor, a la intensidad y al estado clínico del paciente, por lo que pueden variar de una persona a otra aunque tengan el mismo diagnóstico de base. La OMS desde hace más de 20 años recomendó el uso escalonado de analgésicos, iniciando con no opioides para el manejo del dolor de intensidad leve o moderada, continuando con los opioides débiles y utilizando en último lugar los opioides potentes para el control del dolor de intensidad severa o cuando el dolor no se controla en forma adecuada con analgésicos de menor potencia.

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

Entre los analgésicos no opioides más utilizados se encuentran el acetaminofén o paracetamol y la dipirona o metamizol a una dosis de 500 a 1000 mg cada seis horas.

Acetaminofén: por vía oral se absorbe rápidamente y en forma completa, aunque debido al metabolismo hepático de primer paso la biodisponibilidad sistémica es de 70% a 90%.

Su mecanismo de acción no es muy claro; estudios recientes sugieren que inhibe la síntesis de prostaglandinas, actuando en forma selectiva sobre la COX2 en las células que tienen concentraciones bajas de ácido araquidónico; considerando que a nivel periférico se desarrolla la reacción inflamatoria acompañada de altas concentraciones de ácido araquidónico, se deduce que la inhibición de prostaglandinas se efectúa primordialmente a nivel central; el paracetamol inhibe también la COX3, la cual sintetiza gran cantidad de prostaglandinas.

El paracetamol estimula la liberación de opioides endógenos en la sustancia gris periacueductal, modulando las vías descendentes del dolor.

Se considera que al menos en forma parcial, el efecto analgésico del paracetamol es producido a nivel supraespinal por activación de las vías descendentes mediadas por serotonina.

Después de su administración oral, el acetaminofén alcanza su máxima concentración plasmática entre 30 y 60 minutos y su vida media es aproximadamente dos horas. La dosis en adultos es 500mg a 1gr cada seis horas. No tiene efecto sobre la función plaquetaria ni sobre la coagulación, ni afecta la excreción renal de líquidos y electrolitos.

Se usa como analgésico de primera línea entre los no opioides debido a su efectividad, pocos efectos colaterales y bajo costo.

Dipirona: se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad mayor al 90%. Tiene propiedades analgésicas y débil efecto antiinflamatorio. Después de su administración oral su concentración máxima se alcanza en una a dos horas. Se biotransforma en hígado produciendo dos metabolitos activos y dos inactivos que se detectan en el plasma y en la leche materna hasta 48 horas después de su administración..

Además de compartir los mecanismos de acción del acetaminofén a nivel central, posee propiedades espasmolíticas; aunque su uso ha sido prohibido, algunos países por el riesgo de agranulocitosis, este es de 1,1 casos por millón de exposiciones, menor que el sangrado gastroduodenal con aspirina. Está disponible en gotas, comprimidos de 500 MG. Ampollas de 1, 2 y 2,5 GM.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Son los medicamentos más utilizados en alivio del dolor por cáncer.

Para entender el mecanismo de acción de los opioides es necesario entender cómo se transmite el dolor; el impulso doloroso a través del axón de la neurona aferente induce la entrada de calcio a la célula, uniéndose a vesículas intracelulares que contienen sustancia P, glutamato, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que se liberan en la sinapsis, donde se unen a receptores específicos como N metil D aspartato y neuroquinina. Si la unión con estos receptores produce una adecuada entrada de sodio en la neurona postsináptica, el estímulo será transmitido por el tracto espinotalámico. Cuando los opioides se unen a los receptores los canales de calcio, estos son inhibidos disminuyendo su transporte; adicionalmente se incrementa el flujo de potasio a nivel pre y postsináptico produciendo una hiperpolarización espinal de primer y segundo orden. Además, los opioides modulan la transmisión del dolor a nivel supraespinal induciendo la liberación de GABA generando impulsos inhibitorios.

Para el control del dolor de intensidad moderada se pueden utilizar los opioides débiles; dentro de este grupo se encuentran la codeína, el clorhidrato de tramadol y la hidrocodona.

Codeína: es un analgésico opioide agonista puro con una biodisponibilidad por vía oral del 50%. Se considera como el analgésico de elección entre los opioides débiles, utilizado en dosis de 30 a 60 MG cada cuatro horas. Se metaboliza en el hígado produciendo codeína 6 glucurónido norcodeína, y morfina, por desmetilación producida por el citocromo P450 2D1, responsable de su efecto analgésico. Su vida media plasmática es de 2,5 a 3 horas y su efecto analgésico dura cuatro a seis horas. En nuestro medio se dispone de tabletas que contienen 500 mg de acetaminofén y 30 mg de codeína.

Hidrocodona: es un opioide semisintético agonista puro, seis veces más potente que la codeína. Se utiliza a una dosis de 5-10 MG cada cuatro horas. Alcanza su pico plasmático una hora después de la administración oral.

Se metaboliza en el hígado produciendo metabolitos activos, mientras que un 12% se elimina sin modificaciones. Dentro de sus metabolitos activos se encuentra la hidromorfona. Su vida media plasmática es de 3,8 horas. Comercialmente se consigue en tabletas de 5 mg acompañado de 500 mg de acetaminofén.

El **clorhidrato de tramadol** es el opioide más consumido de este grupo. Posee un doble mecanismo de acción: actúa como agonista sobre receptores de opioides μ , con una afinidad 10 veces menor a la de la codeína; además, actúa sobre las vías moduladoras descendentes del dolor al inhibir la recaptura de serotonina y noradrenalina.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1,5 a 2 horas después de su administración oral y posee por esta vía una biodisponibilidad del 79%. Se metaboliza en el hígado produciendo metabolitos activos como el M1.

La semivida de eliminación es de cinco horas. Se utiliza a una dosis máxima de 100 MG cada seis horas, pero se recomienda iniciar con dosis bajas y realizar incrementos progresivos para disminuir la incidencia de náusea, vómito y mareo.

Comercialmente se consigue en gotas que contienen 2,5 y 4,5 mg, cápsulas de 50 mg, comprimidos de liberación prolongada de 50 y 100 mg, ampollas de 50-100 mg y comprimidos de 325 MG de acetaminofén con 37,5 MG de tramadol.

Los dolores de intensidad severa o los que no alivian con opioides débiles, deben ser tratados con opioides potentes como morfina, hidromorfona, oxicodona, metadona, fentanilo o buprenorfina.

Morfina: se considera el analgésico de elección entre los opioides potentes; se consigue en nuestro medio en una solución acuosa oral al 3% (30 MG/CC), en ampollas de 10 MG en un mililitro y frasco ampolla de 20 ml. de morfina al 3% para uso parenteral, aunque si es necesario, puede utilizarse por vía oral. Es importante iniciar el tratamiento con dosis bajas de 5-10 MG de morfina de liberación inmediata cada cuatro horas y realizar aumentos progresivos de acuerdo con las necesidades de cada paciente. La morfina tiene una biodisponibilidad del 25% al 30% después de la administración oral y una vida media de dos a tres horas. Se metaboliza en el hígado produciendo normorfina, morfina 3 glucuronido con efecto analgésico y morfina 6 glucuronido.

Hidromorfona: es un opioide semisintético con efecto agonista sobre los receptores mu y delta; tiene una biodisponibilidad del 30% al 40% por vía oral y 78% por vía parenteral; su vida media es 1,5-3 horas. Se considera cinco a ocho veces más potente que la morfina. Después de metabolizarse en el hígado produce hidromorfona 3 glucuronido que es inactivo, dihidromorfina, dihidroisomorfina. Se consigue en tabletas de 2,5 y 5 mg, y en ampollas de 2 mg.

Metadona: es un opioide sintético con una biodisponibilidad de 85% por vía oral; posee una potencia analgésica similar o ligeramente mayor a la de la morfina, con una vida media impredecible que oscila en un rango de 13 a 100 horas; sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren dosis cada cuatro a ocho horas. La gran diferencia entre la vida media y el tiempo de analgesia predisponen al riesgo de acumulación. Para evitar la acumulación, algunos autores recomiendan iniciar con una administración "según necesidad". Progresivamente, los intervalos de administración pueden ampliarse a dos o cuatro veces al día.

Una vez alcanzado el alivio del dolor con opioides potentes de liberación inmediata, se puede cambiar a presentaciones de opioides de liberación lenta o controlada como la morfina en cápsulas con gránulos de liberación sostenida de 10, 30, 60 MG. cada 12-24 horas, oxycodona de 10, 20 y 40 MG cada 12 horas, parches de fentanyl transdérmico de 25, 50, 75 y 100 mcg. cada 72 horas o parches de 35 mcg de buprenorfina que deben reemplazarse cada tres días y medio. Las presentaciones de liberación sostenida son más fáciles de utilizar pero tienen costos más elevados.

OPIOIDES PARA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

Los analgésicos opioides ideales para ser administrados por vía transdérmica deben ser muy lipofílicos, tener un peso molecular inferior a 1000 Dalton y ser muy eficaces. La vía transdérmica evita el metabo-

mo hepático de primer paso, permite controlar la velocidad de liberación del medicamento y proporciona concentraciones plasmáticas estables.

Buprenorfina: es un opioide derivado de la tebaína. Aunque se clasifica como agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores κ y δ , se considera que clínicamente se comporta como agonista μ . Comparando morfina oral versus buprenorfina transdérmica se estimó una potencia analgésica de 1:110. La buprenorfina tiene una vida media de 4-5 horas; debido a su alta lipofilia se distribuye rápidamente en el tejido nervioso donde progresivamente supera los niveles plasmáticos. Esta característica, junto a su bajo peso molecular le permite atravesar con relativa facilidad la barrera cutánea. Un 90% se transforma en metabolitos inactivos mientras que por desalquilación se convierte en norbuprenorfina. La buprenorfina no tiene efecto deletéreo sobre el sistema inmune.

Se dispone de parches matriciales que liberan 35 mcg/h, es decir entregan una dosis diaria total de 0,8 mg de buprenorfina. La buprenorfina se encuentra incorporada en una matriz polimérica adhesiva que permite su liberación continua. La liberación de buprenorfina es regulada por el gradiente de concentración entre el parche y la piel. Este sistema permite alcanzar concentraciones plasmáticas analgésicas a partir de 12-24 horas, por lo que se debe mantener la pauta analgésica previa durante este periodo. Un parche de buprenorfina libera el medicamento durante un periodo de 96 horas, por lo que el parche debe cambiarse dos veces por semana. El estado de equilibrio se alcanza tras la aplicación del tercer parche. Es posible fraccionar el parche con una tijera sin alterar la liberación prolongada. Cuando se necesita rotar opioides, al iniciar el cambio por morfina, no se ha observado un periodo refractario entre la desaparición de la acción de buprenorfina y el inicio de la acción de la morfina; tampoco se ha observado efecto antagonista que teóricamente podría reducir la analgesia o inducir síntomas de abstinencia.

Fentanilo: es un opioide sintético altamente lipofílico, agonista puro que actúa principalmente sobre receptores μ . Su vida media de eliminación varía de 3 a 12 horas y es influenciada por la exposición previa al medicamento y la distribución en las grasas.

Comparando morfina oral con fentanil transdérmico, se estimó una potencia analgésica de 1:100. El parche de fentanil está disponible en tamaños de 25, 50, 75 y 100 mcg/h que proporcionan medicamento por 72 horas. Las concentraciones sanguíneas alcanzan una meseta en 12-18 horas por lo que es necesario administrar analgesia suplementaria durante las primeras 12 horas después de colocar el primer parche. Cuan-

do se retira el parche las concentraciones séricas caen a un 50% en 17 horas. El inicio lento y la lenta desaparición del medicamento después de retirar el parche se debe al depósito subcutáneo del medicamento que mantiene las concentraciones plasmáticas. Se ha demostrado que todas las áreas de la piel absorben en medicamento con una proporción similar, por lo que se deben buscar sitios de poco movimiento para evitar que el parche se despegue, como la parte superior del tórax, espalda y tercio proximal del brazo.

Efectos adversos de los opioides

Tanto los pacientes como sus familiares deben ser orientados en relación a la presencia de los posibles efectos colaterales secundarios al uso de opioides para que no abandonen el tratamiento o disminuyan sus temores. El estreñimiento es el efecto colateral mas frecuente y es el único que no desaparece con el uso crónico. Debe darse tratamiento profiláctico desde el momento en que se inician los opioides. El manejo del estreñimiento inducido por opioides que no mejora con laxantes, debe hacerse con metilnaltrexona, un antagonista opioide que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La sedación se presenta en la mayoría de pacientes pero desaparece durante la primera semana de tratamiento. Menos del 10% de los pacientes continúan con sedación crónica. En estos pacientes se puede intentar la rotación de opioides o el uso de medicamentos psicoestimulantes como el metilfenidato. La nausea y el vómito se presenta en 20-30% de los pacientes pero desaparecen rápidamente. El síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides se presenta en pacientes que reciben altas dosis de opioides, que los reciben por tiempo prolongado, que presentan falla renal o que padecían alteraciones cognitivas previas poco manifiestas. Sus manifestaciones incluyen delirio, agitación, mioclonus e hiperalgesia. El manejo se basa en la hidratación, disminución de la dosis y rotación de opioides. La rotación se basa en la sustitución de un opioide por otro diferente a una dosis 30-50% menor de su dosis equivalente, iniciando incrementos periódicos hasta alcanzar la analgesia adecuada.

DOLOR EPISÓDICO

Se define como dolor episódico al que se presenta en forma transitoria en un paciente cuyo dolor basal está controlado. Bajo esta denominación se encuentran el dolor incidental, el dolor al final de la dosis y el dolor irruptivo. La mitad de los dolores episódicos tienen un inicio brusco y una duración media inferior a treinta minutos y la intensidad de los episodios de dolor es moderada o severa.

El dolor incidental es un dolor transitorio y predecible que aparece como respuesta a un estímulo voluntario o involuntario como incremento de la actividad física, la tos o las deposiciones; se trata por lo tanto de un dolor prevenible al suspender el estímulo; se presenta con frecuencia por metástasis óseas. El dolor al final de la dosis es aquel que aparece antes del momento en que se debe administrar la siguiente dosis de opioide y expresa una infradosificación. El dolor irruptivo o dolor en crisis se caracteriza por ser un dolor transitorio sin estímulo desencadenante conocido, de intensidad moderada o severa, de inicio rápido y su etiología puede ser somática, visceral, neuropática o mixta.

El manejo del dolor al final de la dosis es sencillo y requiere aumentar las dosis de opioides hasta cubrir las necesidades del paciente, o se debe acortar el periodo de administración. Para el manejo del dolor irruptivo se recomienda el uso de opioides de acción ultra rápida; por lo tanto, debido a su mayor biodisponibilidad en la cavidad oral, se deberían utilizar formulaciones transmucosas de fentanil y buprenorfina. La absorción por la mucosa oral de fentanil y buprenorfina es mayor debido a su alta lipofilia, por lo que se han creado bombones de fentanil; la mucosa oral tiene una amplia zona de contacto, una temperatura uniforme, alta permeabilidad y gran vascularización, lo que facilita una rápida absorción. Una nueva presentación de fentanil es en tabletas efervescentes; teóricamente la producción de dióxido de carbono y ácido carbónico disminuyen inicialmente el pH facilitando la disolución de las tabletas; posteriormente cuando el ácido carbónico se transforma en bicarbonato y agua, el pH sube, favoreciendo la absorción del fentanil a través de la mucosa oral. Las tabletas no contienen azúcar; se absorben con el doble de rapidez al compararlas con medicamentos tomados o con los bombones de fentanil.

Si no se dispone de preparaciones de acción ultrarapida, para el manejo del dolor irruptivo puede utilizarse una dosis de rescate que consiste en administrar una dosis adicional de un opioide de liberación rápida, equivalente al 50% de la dosis que venía recibiendo cada cuatro horas o al 10% de la dosis total del día.

Si un paciente necesita más de dos rescates en el día se debe reajustar la dosis total, incrementándola en un 30%.

NUEVAS FORMULACIONES DE OPIOIDES

Entre las más recientes opciones está la utilización de oximorfona, opioide semisintético agonista que se une a los receptores mu sin afectar el receptor kappa; la concentración media en el plasma es dosis proporcional,

lineal y estable. Oximorfona y oxycodona tienen efectos similares con una menor incidencia de estreñimiento (11%) cuando se asocia a tratamiento profiláctico de disfunción intestinal.

Debido a que se metaboliza extensamente en el hígado, no se recomienda su uso en pacientes con daño hepático severo. Las personas de edad avanzada pueden tener un 40% de aumento en los niveles plasmáticos, mientras pacientes con daño renal pueden tener un aumento de 57-65% en la biodisponibilidad. Tiene un perfil de seguridad similar al de otros opioides como morfina, oxycodona e hidromorfona. Es 10-30 veces más potente que la morfina, no libera histamina y se consigue en algunos países en comprimidos de liberación sostenida de 10 y 20 mg.

CAMBIO DE OPIOIDE Y DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Después de la administración oral, la morfina sufre una serie de transformaciones antes de alcanzar la circulación sistémica, quedando activa sólo la tercera parte de la dosis administrada. Por lo tanto, cuando se está tratando a un paciente por vía oral y se decide cambiar a vía parenteral se debe administrar sólo un tercio de dicha dosis.

Cuando se está tratando al paciente por vía parenteral y se decide pasar a la vía oral, se le administrará el doble o el triple de la dosis previa.

- **Ejemplo:**

En un paciente que recibe 90 mg de morfina oral cada cuatro horas, para cambiar a vía subcutánea se debe administrar solo 30 mg cada cuatro horas, o sea la tercera parte de la dosis oral.

En los casos en que se necesite cambiar de un opioide a otro es necesario considerar las dosis equianalgésicas:

10 mg de morfina equivalen a:

120 mg de codeína

2 mg de hidromorfona

10 mg de metadona

0.1 mg de fentanilo

0.4 mg de buprenorfina

RECIENTES AVANCES EN LA TERAPIA CON OPIOIDES

Probablemente el avance reciente más importante en la terapia con opioides está constituido por los avances en farmacogenética que gobier-

nan el efecto opioide. Las modificaciones sobre una porción del gen del receptor mu pueden producir diferentes respuestas. Se sugiere que hay receptores específicos para diferentes opioides. Se han detectado más de once variantes de receptores mu en humanos. En el futuro las personas podrían ser evaluadas para determinar la presencia de cada variante de receptor mu, por lo que se podría crear una terapia específica para cada persona.

Otro hallazgo importante se refiere al uso incontrolado de altas dosis de opioides; contradiciendo el concepto de que no existe un efecto techo, el incremento continuo de la dosis de opioides puede conducir a sensibilización, tolerancia farmacológica o pro-nocicepción. El efecto de sensibilización al dolor inducida por opioides se presenta en situaciones en las que se aumentan las dosis rápidamente, particularmente después de la administración endovenosa; este tipo de dolor se presenta con alodinia e hiperalgesia; la tolerancia y la sensibilidad al dolor inducida por opioides comparten mecanismos mediados por glutamato a nivel central. La pro-nocicepción es mediada por liberación de neuropeptidos espinales excitatorios como dinorfinas.

Clínicamente se debe sospechar sensibilidad dolorosa inducida por opioides cuando persiste el dolor a pesar de administrar altas dosis de opioides; en particular, debe sospecharse cuando se reporta aumento de la intensidad del dolor de características neuropáticas, principalmente si el dolor se distribuye más allá del área original. Es importante diferenciar entre dolor por cáncer y sensibilidad inducida por opioides especialmente en pacientes con enfermedad avanzada y dolor severo a pesar del rápido incremento de la dosis. La mejor manera de afrontar este problema es la prevención. En pacientes en quienes se sospecha hiperalgesia inducida por opioides se debe evitar la analgesia espinal; en estas circunstancias, el acetaminofén ha demostrado ser de utilidad; también se utiliza dexametasona en dosis altas porque disminuye los neuropéptidos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia p, que están involucrados en la inflamación neurogénica y la hiperalgesia inducida por opioides; además, la dexametasona induce la producción de ácido kinurenico, un antagonista de N metil de Aspartato.

MEDICAMENTOS ADYUVANTES

El dolor neuropático es uno de los dolores más difíciles de controlar en los pacientes con cáncer; no mejora adecuadamente con los analgésicos no opioides y mejora sólo en forma parcial con los opioides. En este tipo

de dolor se logra mayor alivio con el uso de antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos y esteroides.

Los antidepresivos tricíclicos tienen efectos analgésicos al bloquear la recaptura de serotonina y noradrenalina en las sinapsis del sistema nervioso. Dentro de este grupo se puede mencionar la amitriptilina que debe iniciarse en dosis bajas de 10 mg/día y aumentar en forma progresiva hasta un máximo de 100 mg/día para disminuir o evitar sus efectos colaterales caracterizados principalmente por sedación, hipotensión postural, retención urinaria y boca seca; está contraindicada en pacientes con alteraciones de la conducción auriculoventricular. La sedación puede controlarse en forma parcial administrando la dosis antes de acostarse. Otros anti-depresivos que se pueden utilizar son la imipramina y la nortriptilina que se caracterizan por poseer poco efecto sedante y la desipramina que además posee escasos efectos anticolinérgicos.

Entre los anticonvulsivos más usados para el alivio del dolor neuropático se encuentran la carbamacepina 600-1200 MG/día, Gabapentín 900-3600 MG/día, ácido valproico 250-1500 MG/día y fenitoína 100-300 MG/día.

Los corticoesteroides se utilizan en el manejo del dolor asociado a compresión medular, radicular, en la cefalea secundaria al aumento de la presión intracraneana y en algunos casos en el dolor de difícil manejo secundario a metástasis óseas. Tanto la prednisolona como la dexametasona son de gran utilidad: 1 mg de dexametasona equivale a 7 mg de prednisolona. Para el dolor secundario a compresión nerviosa se usan 20-40 mg de prednisolona o 4-6 mg de dexametasona al día, reduciendo la dosis en forma progresiva después de la primera semana de tratamiento hasta alcanzar la dosis adecuada para lograr un alivio satisfactorio del dolor; frecuentemente son suficientes dosis de 15 mg de prednisolona o de 2 mg de dexametasona. En cefalea secundaria a aumento de la presión intracraneana se inicia con dosis de 8 a 16 mg de dexametasona, reduciendo la dosis en forma progresiva después de la primera semana de tratamiento. Entre los efectos indeseables se encuentran el edema por retención de líquidos, alteraciones gastrointestinales con o sin sangrado y agitación; los trastornos del sueño pueden evitarse si los esteroides se administran en las horas de la mañana.

CONCLUSIONES

Para permitir un tratamiento adecuado es importante realizar una terapia relacionada con el mecanismo de producción del dolor.

En el futuro, la farmacogenética permitirá conocer los subtipos de receptores lo que permitirá individualizar los tratamientos.

En la práctica clínica no se recomienda el incremento incontrolado y rápido de las dosis de opioides porque conlleva a tolerancia física y sensibilización al dolor inducida por opioides.

La FDA aprobó la oximorfona y las tabletas efervescentes de fentanilo, aumentando el armamentario farmacológico en el tratamiento del dolor.

Más dolor no necesariamente significa más opioides y puede ser contraproducente una rápida y agresiva titulación, lo que se puede resumir en la frase: “inicie despacio y vaya lento, a pesar de que la situación parezca urgente”.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Leon-Casasola O. Current developments in opioid therapy for management of cancer pain. *Clin J Pain.* 2008; 24-Supplement: S3-S7.
2. McGeeney BE. Adjuvant Agent in Cancer Pain. *Clin J Pain.* 2008; 24-Supplement: S14-S20.
3. Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, Fallon M. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101 (1): 87-94.
4. Driver LC. Managing cancer pain: Practical principles and pearls for pragmatic polypharmacy. *Clin J Pain.* 2008; 24-Supplement: S1-S2.
5. Rodríguez RF, Daza P, Rodríguez MF. Uso de buprenorfina transdérmica en el alivio del dolor por cáncer. *Rev Col Anest.* 2006; 34: 253-257.
6. Rodríguez RF, Castillo JM, Castillo MP, et al. Hydrocodone/acetaminophen and Tramadol Chlorhydrate combination tablets for the management of chronic cancer pain: A double blind comparative trial. *Clin J Pain.* 2008; 24: 1-4.
7. Rodríguez RF, Bravo LE. Determinación de la dosis oral inicial de opioides débiles en alivio del dolor por cáncer. *Rev. Col. Anest.* 2003; 31: 93-103.
8. Rodríguez RF, Bravo LE, Castro F et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: A double blind comparative trial. *Journal of Palliative Medicine.* 2007; 10: 56-60.

HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES EN EL MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES CON CÁNCER

CRISTIAN HERRERA, RENÉ LINARES G.,
MARÍA H. RESTREPO, CARLOS H. RODRÍGUEZ

RESUMEN

Los opioides son los medicamentos de elección para el manejo del dolor moderado a severo por cáncer. Sin embargo, la evidencia clínica sugiere que además de su conocida actividad analgésica, los opioides pueden producir en algunos pacientes aumento más que disminución a la sensibilidad a estímulos nociceptivos. Basados en esta observación, los opioides pueden activar sistemas inhibidores o facilitadores del dolor. Esta hipersensibilidad se debe a la relativa predominancia de sistemas pronociceptivos. El uso prolongado de opioides en ocasiones se asocia con aumento de los requerimientos de opioides y con el desarrollo anormal de dolor. Existen estrategias que pueden prevenir o disminuir esta hiperalgesia inducida por opioides como el uso de antagonistas del receptor NMDA, alfa 2 agonistas, rotación de opioides, antiinflamatorios no esteroideos y uso de opioides con diferente sensibilidad a receptores. El presente artículo revisa los aspectos generales de la hiperalgesia inducida por opioides, los cuadros clínicos similares, su diagnóstico diferencial y las opciones terapéuticas.

Palabras clave: opioides, hiperalgesia, tolerancia, receptor NMDA, ketamina, dolor, cáncer.

ABSTRACT

Opioids are the drugs of choice for the treatment of moderate and severe cancer pain. Although, there is Clinical Evidence that suggest they can also increase rather than decrease sensitivity to noxious stimuli. Opioids can activate pain inhibitory and facilitatory systems, producing hypersensitivity which is attributed to a relative predominance of pronociceptive mechanisms. The prolonged use of opioids is often associated with increasing requirements and development of abnormal pain. Successful strategies that may decrease or prevent Opioids Induced Hyperalgesia include the concomitant administration of drugs like

NMDA-antagonist, NSAIDS, alpha 2 agonist, opioids rotation, or combination of opioids with different receptor selectivity.

This article review the general aspects of Opioids Induced Hyperalgesia. The evidence for treatment options is reviewed.

Key words: opioids, hyperalgesia, tolerance, NMDA receptor, ketamine, cancer, pain.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer avanzado requieren en un alto porcentaje dosis altas de opioides de manera crónica para el control del dolor secundario a su enfermedad. La eficacia clínica se ve amenazada por dos fenómenos relacionados con el uso de opioides. El primero es la tolerancia que se manifiesta clínicamente por la necesidad de incrementar las dosis en el tiempo con el fin de mantener el mismo alivio del dolor; esta necesidad no está explicada por la progresión de la enfermedad. El segundo fenómeno es la hiperalgesia inducida por opioides; en esta situación la administración prolongada de opioides resulta en un aumento paradójico de dolor atípico no relacionado con el estímulo nociceptivo original¹. Los efectos de estos dos fenómenos pueden reducir significativamente la eficacia analgésica de los opioides².

Muchos estudios reportan que la administración de opioides pueden inesperadamente producir hiperalgesia (aumento en la respuesta dolorosa al estímulo nocivo) y alodinea (dolor evocado por un estímulo inocuo). Este fenómeno se ha observado con la administración aguda y crónica de opioides en estudios en animales y humanos³. Se puede presentar después de la administración de diferentes tipos de opioides, con diferentes vías de administración, con dosis altas o bajas, con esquemas de administración continuos o intermitentes⁴.

Los cambios celulares relacionados con estos fenómenos han sido identificados en muchos sitios anatómicos, incluyendo neuronas aferentes, medula espinal, cerebro y vías descendentes inhibitorias⁵.

Es importante diferenciar estos fenómenos para que una disminución en la eficacia analgésica no se interprete automáticamente como tolerancia y sea manejada con escalamiento de dosis de opioides. Por lo tanto, en el ejercicio clínico se debe diferenciar entre tolerancia a opioides, hiperalgesia inducida por opioides y dolor secundario a la progresión de la enfermedad, para instaurar un manejo analgésico de acuerdo a cada situación específica⁶.

La combinación de opioides con otros analgésicos, y la rotación de opioides, pueden ayudar a reducir los procesos de sensibilización y optimizar la terapia analgésica⁷.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos responsables de la tolerancia y la hiperalgesia inducida por opioides no están completamente entendidos, las investigaciones comienzan a revelar algunos de los complejos factores que se asocian con este fenómeno. El propósito de esta revisión es describir específicamente cada fenómeno, revisar sus implicaciones clínicas y su posible prevención y tratamiento.

1. MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE TOLERANCIA E HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

El daño tisular produce activación de sistemas nociceptivos, los mecanorreceptores de alto umbral y los receptores quimiosensitivos; estos transmiten información desde el sitio de la lesión hasta el sistema nervioso central. Dependiendo del tipo y la extensión del daño se desarrollan procesos de sensibilización que llevan a aumento de la percepción del dolor. La hiperalgesia puede observarse en los sistemas nervioso central y periférico. La sensibilización periférica que se observa durante la inflamación disminuye los umbrales de activación de los nociceptores o sensibiliza receptores no activos llamados receptores silentes. La sensibilización central se caracteriza por aumento en la actividad espontánea y aumento de los campos receptivos de las neuronas del asta dorsal. Un evento crucial es la activación de receptores NMDA (N-metil D-Aspartato) por el glutamato. La sensibilización central inicia y mantiene condiciones dolorosas que duran más que el evento precipitante.

La tolerancia analgésica se caracteriza por disminución del efecto analgésico durante el uso a largo plazo de opioides, necesitando incrementos en las dosis en forma progresiva.

Sin embargo, no solamente se observa disminución del efecto analgésico sino que el dolor puede aumentar por encima del nivel preexistente o puede ocurrir el fenómeno de hiperalgesia.

Esto implica que la reducción en el efecto analgésico de los opioides se basa no solamente en la disminución de su efecto antinociceptivo sino adicionalmente en la activación de sistemas pronociceptivos.

La idea básica de estas reacciones compensatorias a la aplicación de medicamentos se ha explicado por la "teoría del proceso opuesto"⁵.

De acuerdo a esta teoría el efecto observado con los opioides será determinado por la interacción entre dos procesos opuestos: antinociceptivos y pronociceptivos⁸.

Los mecanismos moleculares en los cuales se basan serán descritos a continuación.

1.2 Sistemas antinociceptivos

Los opioides actúan a través de receptores de opioides periféricos, espinales y supraespinales; los receptores opioides median su acción analgésica a través de la activación de proteínas G. Lo anterior lleva a salida de K⁺ de la célula y cierre de canales de Ca⁺ operados por voltaje, llevando a la hiperpolarización y consecuente disminución de la actividad neuronal. También por activación de proteínas G se produce una disminución del AMP y GMP cíclicos que llevan a inhibición de las vías de fosforilación oxidativas y disminución en la síntesis y liberación de neurotransmisores como glutamato y sustancia P a niveles periférico, espinal y supraespinal^{4, 5, 8}.

Después de activarse el receptor de opioide es separado de la proteína G. Como resultado de lo anterior, el receptor aumenta su afinidad por la proteína llamada arrestina y el complejo receptor-arrestina inicia el proceso de endocitosis y la llamada internalización del mismo; después de esto el receptor será reciclado y será re-expresado en la membrana celular igual o modificado o será degradado. Como consecuencia de la internalización y re-expresión de receptores el puente receptor-opioide se ve alterado, lo que resulta en el desarrollo de tolerancia¹⁰.

La inhibición descendente se origina en la materia gris periacueductal en el cerebro medio y en la medula oblongada, rostro ventro-medial, en donde se distinguen tres tipos de neuronas: 1) "Off cells" neuronas inhibidas por estímulo doloroso, 2) "On cells" que incrementan su tasa de disparo con estímulo doloroso y 3) "Células neutrales" que no responden a estímulo doloroso.

Las células "on" y "off" se proyectan a neuronas del asta dorsal y facilitan o inhiben respectivamente la transmisión sináptica de estímulos nociceptivos. Los efectos centrales de los agonistas Mu se deben a inhibición de las células "On" y activación de las células "Off"¹¹. Además de lo anterior los opioides interactúan con otros sistemas inhibitorios gabaérgicos y glicinérgicos⁵.

1.3 Sistemas pro-nociceptivos

La aplicación de opioides por largos periodos puede inducir liberación de péptidos con propiedades pro-nociceptivas; los más importantes de ellos son: colecistoquinina (CCK), neuropéptido FF (NPFF), nociceptina (orfanina FQ) y la Dinorfina A (opioide endógeno con actividad pronociceptiva al ser capaz de activar receptores NMDA). Todos los péptidos mencionados aumentan su expresión espinal con la administración de opioides y el bloqueo de sus receptores específicos potencia el efecto de los opioides.

Se cree que la aplicación de opiodes por largos periodos causa disminución de la activación de "On cells", lo que lleva al desarrollo de hiperalgesia. La colecistoquinina y la nociceptina inhiben la activación de "off cells". Estudios en animales han demostrado que los antagonistas del receptor de colecistoquinina potencian los efectos de la morfina y previenen el desarrollo de tolerancia.

El metabolito activo de la morfina, morfina 3 glucoronido (M3G), exhibe propiedades excitatorias y es un antagonista Mu parcial, puede acumularse y cruzar la barrera hematoencefálica e inhibir los efectos de la morfina^{4,5,8}.

El receptor NMDA en el nivel espinal es también un importante sistema pronociceptivo que puede ser activado por acción opioide. La activación del receptor NMDA causa influxo de Ca⁺⁺ y contribuye a un aumento de Proteinkinasa C (PKC) que fosforila e inactiva el receptor de opioide. Además la activación de la óxido-nítrico-sintetasa induce la formación de óxido nítrico a nivel supraespinal y este reduce la potencia antinociceptiva de los agonistas Mu. La inactivación no selectiva del óxido nítrico previene el desarrollo de tolerancia.

Los receptores opioides acoplados a proteínas G reducen los niveles de AMP cíclico; sin embargo, la aplicación por largo plazo de opioides puede producir aumento de los niveles de AMPc, incrementando los niveles de aminoácidos excitatorios a nivel espinal y aumentando los niveles de GABA a nivel supraespinal en la sustancia gris periacueductal, lo que puede atenuar la respuesta analgésica a los opioides.

La activación de PKC produce fosforilación e internalización de muchos receptores, entre ellos los receptores Mu y NMDA. Esto produce una rápida desensibilización a pesar de la disponibilidad de agonistas Mu que actúan como ligandos^{12,13}.

Tabla 1. Resumen de mecanismos pronociceptivos y antinociceptivos mediados por receptores Mu.

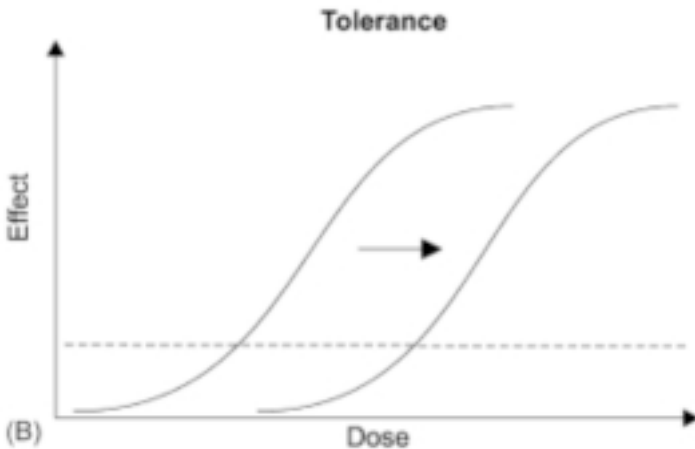
Mecanismos antinociceptivos	Mecanismos pronociceptivos
1) Activación de canales de Ca ⁺⁺	1) Facilitación descendente.
2) Inhibición de adenilciclasa.	2) Activación de AMPc.
3) Activación de canales de sodio.	3) Aumento proteinkinasa C.
4) Activación de interneuronas . Inhibitorias encefalinérgicas.	4) Activación receptor NMDA.
	5) Internalización de receptores.

2. FARMACOLOGÍA DE LA TOLERANCIA E HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

La tolerancia se caracteriza por una disminución del efecto analgésico de los opioides durante la aplicación por periodos prolongados, necesitando incrementos en la dosis.

En la gráfica 1 se observa un desplazamiento a la derecha de la curva dosis-efecto.

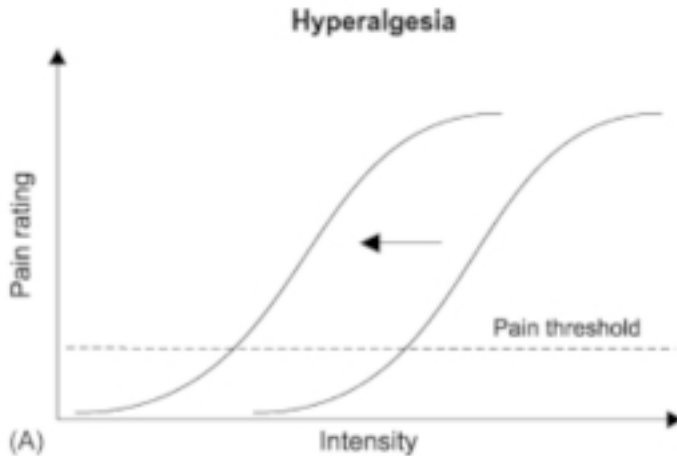
Gráfica 1.



La hiperalgesia se caracteriza por un desplazamiento hacia la izquierda de la curva estímulo-dolor cuando los estímulos no dolorosos se convierten en dolorosos y los dolorosos aumentan su intensidad.

En la gráfica 2 se observa desplazamiento a la izquierda de la curva estímulo-dolor⁵.

Grafica No 2.



3. EVIDENCIA DE TOLERANCIA E HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

3.1 Evidencia de tolerancia en estudios en animales

Estudios en ratas y ratones que datan de los años setentas mostraron que dosis diarias sistémicas y repetidas de opioides producen significativos desplazamientos a la derecha en la curva dosis-efecto. Esto se observa también durante la administración intratecal o supraespal¹.

3.2 Evidencia de hiperalgesia inducida por opioides en estudios animales

Grandes dosis de morfina intratecal se asocian con respuestas hiperalgésicas e hiperestésicas. La administración repetida de opioides intratecales a dosis clínicamente significantes puede llevar a una reducción progresiva y duradera de los umbrales dolorosos. Esta reducción de umbrales también se ha visto durante la administración de fentanyl en ratas e igualmente se observa durante la retirada del opioide. En estos animales se observó alodineia táctil e hiperalgesia a estímulos térmicos¹.

3.3 Evidencia de tolerancia por opioides en humanos

Un estudio de cirugía pediátrica de escoliosis en pacientes que recibieron infusión intraoperatoria de remifentanyl o dosis intermitentes de morfina mostró que hubo un incremento del 30% del consumo

postoperatorio de morfina en pacientes que recibieron remifentanil sin diferencia en los puntajes de dolor ni de sedación. Otro estudio en pacientes de cirugía abdominal demostró que los individuos que recibieron grandes dosis de remifentanil intraoperatorio tuvieron mayor consumo de morfina y mayor puntaje de dolor. En pacientes con cáncer se ha observado que ellos son capaces de mantener una dosis estable de opioides por semanas y años y que el aumento en el requerimiento se asocia a progresión de la enfermedad más que al desarrollo de tolerancia farmacológica¹⁴.

3.4 Evidencia de hiperalgesia inducida por opioides en humanos

Existen estudios y reportes de casos que describen la ocurrencia de disminución de la eficacia analgésica después de la administración intraoperatoria de fentanyl; estos estudios no diferencian si este fenómeno se debe a tolerancia farmacológica o hiperalgesia inducida por opioides o incluso ambas.

Una indicación de la presencia de hiperalgesia inducida por opioides es la observación de que los pacientes tratados con remifentanil intraoperatorio reportan mayor dolor que los controles que no recibieron opioides.

La sensibilidad a la estimulación experimental dolorosa es mayor en pacientes adictos a opioides si se comparan pacientes adictos a opioides en programas de administración de metadona con aquellos pacientes adictos que no reciben metadona. Existen muchos reportes recientes en pacientes con cáncer que reciben dosis altas de opioides con hiperalgesia inducida por el medicamento cuyo dolor se resuelve después de reducir la dosis del mismo. Esto también se ha observado en dolor crónico no maligno^{1,15}.

4. Tipos de hiperalgesia inducida por opioides

Se pueden distinguir tres formas de hiperalgesia inducida por opioides que llevan a incremento en la sensibilidad al dolor, aumento del dolor preexistente, o la expresión de nuevos síntomas dolorosos. En la literatura reciente se ha dedicado más atención a la hiperalgesia inducida por opioides en el contexto del mantenimiento o de la supresión de la terapia con opioides. Una segunda forma de hiperalgesia inducida por opioides se describe en el contexto de la administración de grandes dosis de opioides o de escalada de dosis. La tercera forma de hiperalgesia inducida por opioides se ha descrito en animales con la administra-

ción de dosis ultrabajas de opioides, cien a mil veces menores que aquellas clínicamente útiles; esta forma de hiperalgesia no se ha descrito en humanos^{1, 3}.

4.1 Hiperalgesia inducida por opioides asociada con terapia de mantenimiento o supresión

Comprende fenómenos de *up-regulation* de vías neuronales facilitadoras del dolor en múltiples niveles del sistema nervioso central o periférico. La evidencia de este tipo de hiperalgesia en humanos comprende estudios en pacientes postquirúrgicos, ex adictos a opioides en mantenimiento con metadona, pacientes con dolor lumbar crónico y voluntarios que recibieron infusiones con grandes dosis de opioides potentes o con supresión aguda de opioides. Este tipo de hiperalgesia se ha asociado con administración de opioides aguda o crónica por diferentes rutas. Los síntomas son dosis dependientes y consisten en aumento en la sensibilidad a estímulos dolorosos, exacerbación de hiperalgesia preexistente, aumento del dolor asociado con lesión tisular aguda. La manera como este tipo de hiperalgesia aumenta el dolor crónico preexistente se desconoce³.

4.2 Hiperalgesia inducida por opioides en pacientes con altas dosis o escalada de dosis

Pacientes en manejo con morfina se han implicado en este tipo de hiperalgesia. El principal síntoma es alodinea, acompañado en la mayoría de los casos de mioclonías. Algunos estudios experimentales en animales sugieren que opioides con estructura de fenantrenos inhiben la inhibición glicinérgica a nivel de la medula espinal, induciendo una intoxicación excitatoria similar a la inducida por estriknina. La administración de antagonista opioide no mejora los síntomas, la escalada de dosis no mejora los síntomas, mientras que la reducción de dosis sí. Finalmente, rotar de un fenantreno (morfina) a un derivado piperidínico (fentanil) o metadona atenúa o desaparece los síntomas de hiperalgesia inducida por opioides^{6, 16}.

5. IMPLICACIONES CLÍNICAS

La disminución de la eficacia de los opioides durante la terapia con los mismos ha sido considerada durante mucho tiempo un signo de tolerancia farmacológica o de empeoramiento de un estado previo de dolor por progresión de la enfermedad. Así, el aumento de las dosis de opioide ha sido el manejo lógico para restaurar la efectividad de la analgesia. Esta

práctica debe revisarse a la luz de la evidencia existente sobre la hipersensibilidad dolorosa inducida por opioides de manera paradójica. La aparente tolerancia clínica al efecto de los opioides puede resultar de tolerancia farmacológica, agravamiento de la enfermedad previa o hiperalgesia inducida por opioides. El aumento de la dosis puede ser una estrategia razonable para manejar la tolerancia farmacológica y, por otra parte, si la tolerancia se debe a hiperalgesia inducida por opioides el aumento de dosis puede promover mecanismos pronociceptivos y empeorar la tolerancia al efecto de los opiáceos y el dolor^{1, 2, 5, 6}.

5.1 Hiperalgesia inducida por opioides o dolor pre-existente

Diferenciar entre estos dos fenómenos es importante para tomar decisiones en el manejo; lo primero para diferenciarlos es reconocer que la hiperalgesia puede exacerbar el dolor preexistente, el dolor debe aumentar por encima de la intensidad previa en ausencia de evidencia de progresión de la enfermedad. El dolor en la hiperalgesia es difuso, mal definido y con una distribución más amplia que el dolor previo, dado que los mecanismos de hiperalgesia comprenden circuitos neuronales y cambios celulares y moleculares extensos. Tercero, las pruebas cuantitativas sensoriales revelan cambios en el umbral de dolor, tolerabilidad y patrones de distribución asociados con el desarrollo de hiperalgesia. Cuarto, el dolor preexistente o la tolerancia pueden mejorar con el aumento de las dosis de opioides; el dolor de la hiperalgesia inducida por opioides aumenta con el incremento en las dosis del opioide.

5.2 La influencia de los diferentes regímenes de opioides

Las observaciones clínicas sugieren que el grado de hiperalgesia inducida por opioides puede variar con los diferentes fármacos usados. Por ejemplo, es más probable observar hiperalgesia con morfina que con metadona.

La relación temporal entre el inicio del opioide y el desarrollo de hiperalgesia no es clara; se puede observar dolor por opioides después de administración crónica o de cursos cortos con opioides potentes. Los pacientes que reciben opioides por dolor neuropático son más susceptibles de desarrollar hiperalgesia porque ambos comparten los mismos mecanismos celulares.

Es posible tomar ventaja de la sensibilidad incompleta cruzada de los diferentes opioides, realizando esquema de rotación de opioides. Aún falta investigación sobre este punto¹⁷.

5.3 Hiperalgnesia inducida por opioides y analgesia preventiva

La analgesia preventiva continúa siendo tema de debate. Existen dos argumentos en contra de usar opioides como parte de la analgesia preventiva.

1. Grandes dosis de opioides intraoperatorios pueden activar mecanismos pronociceptivos, llevando a aumento de la sensibilidad postoperatoria.
2. La analgesia preventiva comprende la inhibición de cambios neurales asociados al sistema glutaminérgico central; paradójicamente, los opioides pueden activar este mismo sistema^{3, 18}.

6. EVALUACIÓN DEL PACIENTE QUE RECIBE TERAPIA CON OPIOIDES Y TIENE INCREMENTO DEL DOLOR

Una vez que se han descartado progresión de la enfermedad y aspectos psicológicos como contribuyentes primarios del incremento del dolor, el paso siguiente es diferenciar entre tolerancia e hiperalgnesia inducida por opioides. En este momento es razonable hacer un ensayo aumentando la dosis de opioide; si el dolor disminuye, la causa más probable es tolerancia. Sin embargo, si el dolor aumenta o no responde consistentemente a la escalada de dosis, puede ser resultado del desarrollo de hiperalgnesia y en este caso la dosis debe ser disminuida 25 al 50% o suspender el opioide; en este momento se debe considerar rotación de opioide a dosis equipotentes. Usar medicamentos adyuvantes puede disminuir la dosis total de opioide reduciendo el riesgo de desarrollar tolerancia o hiperalgnesia. Por último, se debe tener en cuenta la historia clínica del paciente en cuanto al uso previo de opioides, consumos, efectividad y respuesta al dolor en aumento o descenso con cada uno de los medicamentos utilizados. Además del antecedente de no respuesta analgésica con algún opioide, en este caso se debe suspender el opioide actual y debe iniciarse un régimen de analgesia sin opioide en lugar de hacer una escalada de dosis del opioide¹.

7. DIFERENCIAS ENTRE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES CON FENÓMENOS EN EL CONTEXTO DE LA TERAPIA CON OPIOIDES

Es importante diferenciar el dolor por opioides de otros fenómenos que se pueden presentar en la terapia con estos medicamentos; los más importantes son:

1. Dependencia física: el desarrollo de síndrome de abstinencia después de suspender abruptamente o disminuir la dosis del medica-

mento o colocar un antagonista. Los síntomas del síndrome de abstinencia son: irritabilidad, hiperalgesia, náusea, mialgias, disforia, ansiedad, insomnio y dolor abdominal tipo calambre; los signos son piloerección, taquicardia, vómito, diarrea, hipertensión, dilatación pupilar, fiebre y rinorrea.

2. Adicción: patrón de conducta caracterizado por el uso compulsivo de una droga asegurando su disponibilidad. Es un proceso psicológico y comportamental. Este grupo de conductas maladaptativas incluye pérdida del control, preocupación sobre el uso de la droga, y resulta en consecuencias adversas por su uso.
3. Pseudoadicción: síndrome iatrogénico con cambios comportamentales semejantes a la adicción, pero su desarrollo resulta de manejo inadecuado del dolor.
4. Abuso: el uso de la medicación con fines diferentes a los prescritos por el médico tratante, o el uso de la medicación con el fin de causar daño a sí mismo o a los otros¹⁹.

8. TRATAMIENTO DE LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

En términos generales las estrategias más utilizadas son la disminución del 25% al 50% de la dosis de opioide o rotación a otro opioide, estas permiten reducir los niveles de opioides y de sus metabolitos. En los pacientes que desarrollan hiperalgesia la metadona puede ser una excelente alternativa para rotación de opioides, su actividad como antagonista del receptor NMDA ayuda a manejar la tolerancia inducida por morfina y la hiperalgesia inducida por opioides.

La ketamina tiene actividad antagonista del receptor NMDA, y se ha incrementado su uso como adyuvante en el dolor refractario por cáncer. La ketamina es bien tolerada cuando se usa en dosis de 0, 5 mg/kg bolo seguido de infusión de 0, 25 mg/kg/hora; la evidencia que soporta el uso de ketamina en dolor refractario por cáncer es débil y se necesitan ensayos clínicos controlados.

Los agonistas alfa 2 como la clonidina, administrados por vía epidural o intravenosa, pueden ser útiles en el manejo de hiperalgesia inducida por opioides a dosis iv de 4mcg/kg diluidos en 10 cc de solución salina seguidos de infusión de 2mcg/kg /h por 12 horas. Potencialmente las presentaciones oral y transdérmica de clonidina pueden ser útiles en este escenario pero se necesitan más estudios que soporten su uso⁴⁵.

La lidocaína también se ha usado como adyuvante para el manejo de dolor refractario por cáncer especialmente en pacientes con hiperalgesia inducida por opioides. Se ha logrado analgesia en esta población con infusiones de 1-3 mg/kg en 20 a 30 minutos seguido por infusión continua de 0, 5 a 2 mg /kg /h. La presentación transdérmica de la lidocaína puede ser útil también en dolores focales.

Finalmente se ha demostrado que dosis bajas de naloxona en infusión (0, 05mg/h) bloquean selectivamente la hiperalgesia mediada por receptores Mu sin disminuir los efectos analgésicos de la administración concomitante de opioides²⁰.

Aunque los mecanismos moleculares precisos que explican el desarrollo de hiperalgesia inducida por opioides no han sido claramente establecidos, los modelos preclínicos implican la activación del sistema glutamérgico y la activación del receptor NMDA en el desarrollo de sensibilización central. Por lo anterior las estrategias que modulan o previenen la hiperalgesia inducida por opioides están dirigidas a la manipulación del sistema glutamérgico o del receptor NMDA. La evidencia que soporta estas estrategias farmacológicas será revisada a continuación.

8.1 Ketamina

Metaanálisis de estudios que investigan dosis bajas de ketamina en combinación con opioides demostraron una pequeña mejoría en los puntajes de dolor y en el tiempo necesario para recibir la primera dosis de opioide, los cuales no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la ketamina perioperatoria reduce el consumo de opioides después de cirugía en un 30% pero no reduce los efectos secundarios de los opioides, excepto náusea y vómito. No se ha encontrado evidencia significativa de que sea útil como adyuvante de opioides en sistemas de analgesia controlada por el paciente. A pesar de estos hallazgos se encontraron dos estudios que mostraron una reducción significativa en la hiperalgesia de la herida quirúrgica consistente con la atenuación de la sensibilización central. En este punto es importante resaltar que aunque el efecto de la ketamina en la hiperalgesia de la herida quirúrgica no es relacionado con la hiperalgesia inducida por opioides, se sugiere que la ketamina juega un papel importante en la atenuación de otras condiciones asociadas con la sensibilización central como la hiperalgesia inducida por opioides.

En cuanto a la ketamina como adyuvante de los opioides en pacientes con cáncer se encontró una revisión cualitativa sistemática que iden-

tificó cuatro ensayos clínicos controlados con 57 pacientes, concluyendo que no encontraron suficiente evidencia de que el uso de ketamina mejore la efectividad de la terapia con opioides en los pacientes con cáncer.

Donde se encontraron beneficios significativos con el uso de ketamina fue en pacientes que requieren grandes dosis de opioides o exhiben algún grado de tolerancia a los mismos.

En resumen, existe alguna evidencia que muestra que el uso de ketamina postoperatoria puede modular la expresión de hiperalgesia inducida por opioides o de tolerancia. Y reduce la hiperalgesia de la herida quirúrgica después de exposición aguda intraoperatoria a opioides potentes. Estos cambios son consistentes con la hipótesis de que el antagonismo del receptor NMDA modula cambios en sistemas antinociceptivos y pronociceptivos. Sin embargo, la significancia clínica de esos hallazgos necesita demostrarse en ensayos clínicos controlados²¹⁻²⁵.

8.2 Dextrometorfano

Es un antagonista no competitivo del receptor NMDA comúnmente usado como antitusivo.

Galer et al. condujeron el mayor estudio hasta la fecha de dextrometorfano y opioides que constaba de tres estudios aleatorizados, controlados, doble ciego, multicéntricos, comparando morfina con morfinedex (morfina: dextrometorfano en mezcla con un ratio de 1: 1) en pacientes con dolor crónico no oncológico. Los pacientes fueron observados por tres meses encontrando disminución en los requerimientos de morfina con la coadministración de dextrometorfano, lo que podría resultar de la modulación de tolerancia o de hiperalgesia inducida por opioides²⁶.

8.3 Metadona

La metadona ha mostrado actividad débil como antagonista del receptor NMDA. Por lo anterior muchos especialistas en dolor eligen rotar a metadona cuando se sospecha tolerancia o hiperalgesia inducida por opioides. Seis reportes en la literatura mostraron que la rotación a metadona disminuye o mejora la hiperalgesia inducida por opioides.

La metadona ofrece ventajas significativas en la rotación de opioides como la ya mencionada de antagonismo del receptor NMDA y tolerancia crusa-

da incompleta con otros opioides. Sin embargo, la metadona puede inducir por sí misma estados de dolor incrementado especialmente en ex adictos a opioides. Por esto debe recordarse que la rotación a metadona además de ser antagonista del receptor NMDA puede activar por sí misma vías pronociceptivas. Existe reporte de agravamiento de un caso de hiperalgesia inducida por opioides y de fallo de la metadona para revertir hiperalgesia inducida por opioides²⁰⁻²⁷.

8.4 Memantina

Se busca de manera experimental un bloqueador de receptor NMDA con mínimos efectos secundarios y que sea capaz de bloquear la hiperactividad del receptor mientras que se trata de mantener intacta la función del receptor. Los bloqueadores de canal abierto son capaces de lo anterior ya que antagonizan la entrada iónica al canal sólo cuando éste está abierto o activado este tipo de droga contaría con la ventaja de actuar durante la activación excesiva del receptor y exhibir menos bloqueo durante la activación normal del receptor. Si esta droga tiene además baja afinidad por el receptor, no tiende a acumularse ni a desactivar el receptor; y si a esto se suma un tiempo de acción corto en el receptor, tenemos una droga que no se acumulará y mantendrá intacta en el tiempo la función del receptor. El prototipo de esta droga es la Memantina (1-amino-3-5 dimetil adamantano) o Mem. Derivado del agente antiinfluenza amantadina. Se ha demostrado que reduce la hiperalgesia en modelos animales. En humanos ha mostrado evidencia en el uso de dolores crónicos en seis pacientes con síndrome doloroso regional complejo. En otros modelos de dolor neuropático como neuropatía periférica, neuralgia postherpética o miembro fantasma doloroso no ha demostrado efectividad²⁰.

8.5 Propofol

Actúa posiblemente a través de receptores del Gaba A (ácido gama-aminobutírico) a nivel supraespal. Se ha visto que a dosis subanestésicas retrasa el inicio de la antianalgesia inducida por el remifentanil²⁸.

8.6 Alfa 2 Agonistas

La clonidina atenúa la antianalgesia después de la infusión de opioides y produce abolición de la hiperalgesia secundaria después de la infusión de opioides. Estudios en humanos proveen evidencia de que atenúan la hiperalgesia después de la infusión de opioides²⁰.

8.7 Inhibidores Cox 2

Los hallazgos sugieren un posible rol de las prostaglandinas en sensibilizar sistemas nociceptivos antes de la activación patológica y esto sería modulado por la actividad de la Cox 2. Este mecanismo sería menos importante que la activación de receptor NMDA en modelos experimentales humanos de hiperalgesia después de la infusión de opioides²⁰.

9. CONCLUSIONES

Cuando nos enfrentamos a la situación de aumento de dolor en un paciente con cáncer que recibe opioides como manejo analgésico la primera opción es incrementar las dosis de opioides. Algunos pacientes experimentan mayor intensidad del dolor o síntomas adicionales como alodinea y dolor generalizado como consecuencia del tratamiento con opioides. En este contexto de dosis crecientes de opioides y dolor se reconocen los siguientes fenómenos: hiperalgesia inducida por opioides, progresión de la enfermedad y tolerancia como factores que producen aumento de la sensación dolorosa.

Desde un punto de vista clínico se considera hiperalgesia inducida por opioides cuando se pierden los efectos del tratamiento analgésico en el contexto de titulación de opioides por un incremento progresivo de la intensidad y características del dolor y se excluye que los síntomas sean explicados por progresión de la enfermedad.

Además es importante diferenciar la hiperalgesia inducida por opioides de fenómenos de pseudoadicción, adicción, abuso y dependencia física.

Bajo algunas circunstancias clínicas menores dosis de opioide pueden ser más efectivas en la reducción del dolor. Este manejo se debe considerar y se asocia a terapia adyuvantes no opioides y/o rotación del opioide.

Se distinguen tres formas de hiperalgesia inducida por opioides, las cuales resultan en aumento de la sensibilidad al dolor, aumento del dolor preexistente o aparición de nuevos síntomas dolorosos: 1. Hiperalgesia que aparece durante la retirada o el mantenimiento con opioides, 2. Hiperalgesia que aparece durante el escalamiento de dosis con opioides o con dosis muy altas del mismo y 3. Hiperalgesia demostrada en modelos animales que aparece con dosis ultrabajas de opioides.

La hiperalgesia que aparece durante la retirada o el mantenimiento con opioides implica un fenómeno de *up regulation* de neuronas facilitadoras a nivel del sistema nervioso central o periférico; este mecanismo

neurofisiológico se ha asociado con diferentes opiodes, rutas de administración y al uso agudo o crónico del opioide. Sus síntomas son exacerbación de hiperalgesia preexistente y aumento del dolor asociado a lesión tisular aguda. Otro mecanismo involucrado en la aparición de hiperalgesia en el contexto de retirada o mantenimiento es similar al encontrado en el dolor neuropático: la activación del receptor Mu en el asta dorsal de la medula lleva a la hiperalgesia por estimulación de sistemas de aminoácidos excitatorios (hiperalgesia). Otro mecanismo importante es la liberación de colecistokinina a nivel supraespinal y de dinorfina, estimulando la liberación de sustancia P y glutamato, lo cual amplifica la señal dolorosa a nivel de la medula espinal²⁹.

En los pacientes con cáncer se ha observado con mayor frecuencia una segunda forma de hiperalgesia relacionada con las altas dosis o con la escalada de dosis; la morfina ha sido implicada en casi todos los casos y el efecto observado es alodinea acompañada o no de mioclonias. La escalada de dosis empeora los síntomas mientras que reducir la dosis los mejora. Finalmente, rotar a fentanil o metadona modula o mejora la hiperalgesia inducida por opiodes⁶.

Cuando se sospecha hiperalgesia inducida por opiodes en un paciente con dolor por cáncer con altas dosis o con rápida escalada de dosis es útil la reducción de dosis, la rotación de opioide o la detoxificación completa de opioide. La posibilidad de hiperalgesia puede limitar la utilidad de la terapia con opiodes y enfatiza la importancia de métodos alternativos de control del dolor (Tabla 2).

Sin embargo, son pocos los estudios clínicos controlados en relación con la tolerancia y la hiperalgesia inducida por opiodes, por lo cual se necesita una mayor evidencia científica para su adecuado diagnóstico, diferenciación clínica y manejo eficiente.

Tabla 2. Resumen de estrategias cuando se sospecha hiperalgesia inducida por opiodes.

-
1. Titilación cuidadosa.
 2. Reducción de dosis de opioide.
 3. Evitar periodos de abstinencia o retirada de opiodes.
 4. Rotación de opiodes.
 5. Analgesia multimodal:
 - Antagonistas del receptor NMDA.
 - Aines y Cox 2.
 - Alfa 2 agonistas.
 - Técnicas de analgesia neuroaxial.
-

REFERENCIAS

1. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid Tolerance and Hyperalgesia. *Med Clin N Am* 2007; 91: 191-211.
2. Mao J. Opioids Induced abnormal pain sensitivity: implications in Clinical pain therapy. *Pain* 2002; 100: 213-217.
3. Angst M, Clark D. Opioid Induced Hyperalgesia. A qualitative Sistematic Review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570- 587.
4. Du Penn A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *Pain Manag Nurs* 2007; 8(3): 113-121.
5. Koppert W. Opioid induced Hyperalgesia, Patophysiology and clinical relevance. *Acute Pain* 2007; 9: 21-34.
6. Davis MP, Shaiova L, Angst M. When Opioids cause Pain. *J Clin Oncol* . 2007; 25(28): 4497-4498.
7. Zylics Z, Twycross R. Opioids induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 15: 6919.
8. Ballantyne J, Mao J. Opioid Therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-1953.
9. Connor M, Christie MJ. Opioid receptor signallin mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999; 26: 493-499.
10. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault, Alfonsi P et al, Acute opioid tolerance: intraoperative fentanyl increases post operative pain and morphine requeriment. *Anesthesiology* 2000; 93: 409-417.
11. Heiricher MM, Morgan MM, Tortorici V, Fields HL, Disinhibition of off cells and antinoception produced by an opioid action within the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 1994; (63): 279-288.
12. Hahnenkamp K, Nollet J, van Aken H, Buerkle H, Halene T, Schauerte S, et al. Remifentanyl directly activates human NMDA expressed in xenopus laevis oocytes. *Anesthesiology* 2004; 100: 1531-1537.
13. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Malan TP, Porreca F. Mechanisms of opioid induced pain and antinociceptive Tolerance, descending facilitation and spinal dinorphine. *Pain* 2001; (92): 5-9.
14. Compton P , Charuvastra VC, Kintaudi K, et al. Pain responses in methadone- manteined opioid abusers. *J Pain symptom Manage* 2000; 20: 237-245.
15. Mercadente S, Ferrara P, Villari P, et al . Hyperalgesia an emerging iatrogenic síndrome. *J Pain Sympton Manage* 2003; 2(26): 769-775.

16. De Conno F, Caraceni A, Martini C, Spokli E, Salvetti F, Ventafridda V. Hyperalgesia and mioclonus with intratecal infusion of high dose morphine. *Pain* 1991; 47: 337-339.
17. Mao J. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain. Clinical Updates*. 2008; 16(2): 1-4.
18. Mao J, Price DD, Meyer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and Opioid Tolerance a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259-274.
19. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al. editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th edition. New York. Mac Millan 1985: p. 532-581.
20. Harris JD. Management of Expected and Unexpected Opioid Side effects. *Clin J Pain* 2008; 24: S8-S13.
21. Chu LF, Angst M, Clark D. Opioid induced hiperalgesia in humans. Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008; 24(6): 479-496.
22. Bell RF, Dall JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain(review). *The Cochrcrane Collaboration. The Cohcrane library* 2008; issue 2.
23. Hocking G, Coussins MJ. Ketamine in chronic pain management. An evidence based review. *Anesth- Analg* 2003; 97: 1730-1739.
24. Hocking G, Visser EJ, Schugg SA, Coussins MJ. Ketamine: Does Life begin at 40?. *Pain Clinical Updates* 2007; 15(3): 1-6.
25. Bell RF, Ecclestone C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids in cancer pain. A qualitative systematic review. *Journal of Pain and Symptom Manage* 2003; 26(3): 867-874.
26. Galer BS, Lee D, Ma T, et al. Morphidex in the treatment of chronic pain, three multicenter, randomized, double blind controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance. *Pain* 2005; 115: 284-295.
27. Mercadente S, Arcuri E. Hyperalgesia and opioid switching. *Am Journal Hosp and Palliative Care*. 2005; 22: 291-294.
28. Singler B, Troster A, Manering N, et al. Modulation of remifentanil induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Aneth-Analg* 2007; 104: 1397-1406.
29. Xie J, Herman DS, Stiller CO, et al. Collecistoquinine in the rostral ventro medial medulla mediates opioid induced hiperalgesia and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2005; 25: 409-416.

TITULACIÓN Y ROTACIÓN DE OPIOIDES: RECOMENDACIONES PARA SU MANEJO

SANDRA FLÓREZ, MARTA LEÓN, LINA RUBIANO

INTRODUCCIÓN

En dolor moderado a severo, los opioides son la piedra angular en pacientes con cáncer¹. Son parte de la lista de medicamentos esenciales de la International Association for Hospices and Palliative Care². Se hace necesario un abordaje efectivo que permita un adecuado control del dolor, pero a la vez un uso seguro de los medicamentos para minimizar la posibilidad de reacciones adversas y efectos secundarios. En aquellos pacientes que presentan pobre control del dolor, efectos secundarios o mala tolerancia a la vía oral se hace necesario cambiar la vía de administración. Presentamos una propuesta para el uso en titulación parenteral de pacientes que no han recibido opioides y para aquellos en los que se debe hacer rotación de opioides.

OPIOIDES DISPONIBLES EN COLOMBIA

Los opioides disponibles en el país se listan en la tabla 1. Salvo las excepciones anotadas, es importante resaltar que casi todos están incluidos en el Plan Obligatorio de Salud³.

En caso de no disponer del opioide en la zona donde usted ejerza, informe al Fondo Nacional de Estupefacientes en su línea de quejas y reclamos nacional 018000123331 y en Bogotá 2898569⁴.

La circular 11, disponible en la red para entregar a los pacientes que así lo requieran, recuerda a las EPS la importancia de garantizar la disponibilidad de medicamentos opioides monopolio del Estado⁵.

TITULACIÓN DE OPIOIDES

Se utiliza en casos de pacientes que no han recibido previamente opioides y tienen dolor moderado a severo, en pacientes que vienen con opioides débiles y no han respondido a manejo⁶.

Tabla 1. Listado de opioides disponibles en el país.

ANALGESICOS OPIOIDES	PRESENTACIONES	OBSERVACIONES
MORFINA	Ampollas 10 mg/ml x 1ml Sol inyectable 3% x ml Sol Oral 3% x ml	No POS 1ml = 24 gotas
MEPERIDINA	Ampollas 100 mg/2 ml	
TRAMADOL	Ampollas 50 mg/1ml Ampollas 100 mg/2 ml Tab. liberación sostenida x 50 y 100 mg Gotas 100 mg x ml Combinaciones con acetaminofén	NO POS
FENTANYL	Ampollas 50 mg/ml x 2ml y 10 ml TDS (Sistema transdérmico) 25, 50 y 100 ug	NO POS
CODEINA	En combinación con analgésicos no Opioides Codeína 8 mg+ Acetaminofén 500 mg Codeína 15 mg+ Acetaminofén 500 mg Codeína 30 mg +Acetaminofén 500 mg Codeína 8mg + Diclofenac 50 mg Codeína 25 mg +Acetaminofén 500mg	Para pediatría es necesario tener en cuenta la dosis máxima del analgésico no opioide La codeína no está incluida en el POS . Algunas aseguradoras brindan las combinaciones
HIDROCODONA	En combinación con analgésicos no opioides : Hidrocodona 5 mg más acetaminofén 500 mg	NO POS
HIDROMORFONA	Ampollas 2 mg/ml Tabletas x 2,5 y 5 mg	Tabletas 5 mg no POS
METADONA	Tabletas x 10 y 40 mg	Tabletas 40 mg no POS
OXICODONA	Tab. liberación sostenida x 10, 20 y 40 mg	
NALOXONA	Ampollas 0,4 mg/ml x 1ml	
BUPRENORFINA	Parches 35 ug/hora	NO POS

Dosis de opioide 0,1 mg/kg han sido descritas como insuficientes en el contexto agudo⁷. Sin embargo, los requerimientos de opioides así como la sensibilidad a efectos secundarios varían con edad, género y raza⁸. Ello hace necesario realizar una titulación juiciosa cuyo desenlace final

busca además de alivio de dolor, evitar la aparición de efectos adversos como la sedación y la depresión respiratoria⁹.

En pacientes que ya vienen recibiendo opioides y presentan una crisis dolorosa no controlada, se recomienda ajustar la dosis en un 25% de sus consumos basales.

Es importante prescribir siempre antieméticos y laxantes a la hora de prescribir opioides, dada la alta frecuencia de náusea y estreñimiento asociados, que deterioran la calidad de vida y son causa de abandono de tratamiento^{10,11}.

A continuación se presenta una estrategia de titulación para pacientes que no han recibido previamente opioides fuertes (Tabla 2) y la escala de sedación para monitoría (Tabla 3).

Tabla 2. Titulación de morfina para pacientes nuevos en opioides.

TITULACIÓN CON MORFINA PARA DOLOR MODERADO A SEVERO (VAS >4/10) EN ADULTOS

PASO 1	Dosis inicial de 0,1 mg/kg/dosis hasta 10 mg máximo dosis inicial Reduzca la dosis inicial en 50% si el paciente es >60 años, hipotenso, desnutrido, trauma mayor, insuficiencia renal crónica o patología crónica
PASO 2	Ordene una dosis de antiemético 10-20 mg IV de metoclopramida 8 mg de dexametasona 4 mg de ondansetron
PASO 3	Recuerde siempre utilizar analgesia multimodal si no hay contraindicaciones : Dipirona 30-50 mg/kg/ dosis cada 6 horas Diclofenac 75 mg IV cada 12 horas
PASO 4	Observe al paciente 10 minutos despues de la dosis inicial de morfina .
PASO 5	Si dolor por VAS >4/10,coloque 2 mg de morfina IV, observando cada 10 minutos hasta dolor controlado (VAS <4/10) o aparición de sedación (3 en la escala) Reduzca la dosis en 50% si el paciente es >60 años, hipotenso, desnutrido, trauma mayor o insuficiencia renal crónica o patología crónica
PASO 6	Sume la dosis total de morfina requerida para VAS < 4/10
PASO 7	Divida la dosis total de morfina utilizada para dejar por horario cada 4-6 horas
PASO 8	Deje ordenados rescates del 10% de la dosis diaria de morfina
PASO 9	Si el paciente va a recibir más de 24 horas con opioides, inicie bisacodilo 5 mg día

ROTACIÓN DE OPIOIDES

Muchos pacientes se benefician con el uso de morfina para el alivio del dolor moderado a severo con opioides. Sin embargo, algunos no tienen

Tabla 3. Señales de alerta a ser observadas en un paciente que se encuentre en titulación con opioides.

Señales de alerta
Escala de sedación
0 Alerta. 1 Ocasionalmente somnoliento, fácil alerta (respuesta a estímulos verbales). 2 Periodos frecuentes de somnolencia, fácil alerta (respuesta a estímulos táctiles). 3 Permanece somnoliento, difícil alerta (respuesta escasa a estímulos dolorosos). D Dormido (sueño normal). S Sedación con medicamentos.

Si sedación > 3, naloxona diluir una ampolla de 0,4 mg a 10 cc, aplicar 2 cc iv lento.
 Si sedación > 2 con FR < 10, medidas de soporte vital básico.

adecuado control del dolor o presentan efectos adversos intolerables¹². En estos casos se realiza la rotación de opioides, definida como el cambio de opioide o de ruta de administración.

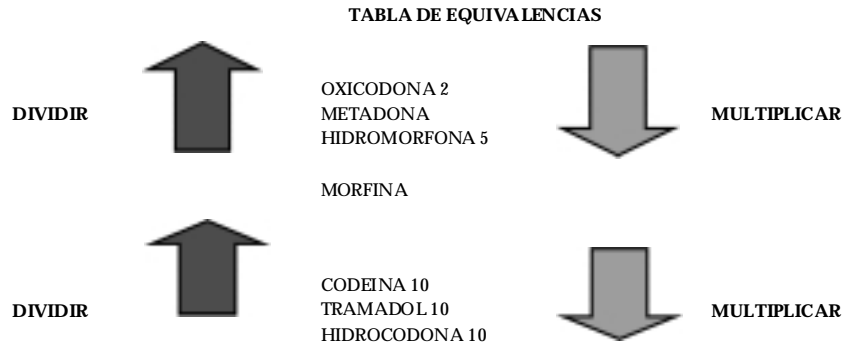
Es importante aclarar que la metadona es un opioide que debido a su vida media prolongada y dificultad de titulación debe utilizarse por personas con experiencia en el manejo de opioides¹³.

Presentamos una tabla sugerida de equivalencias de opioides y un esquema para realizar rotación de opioides (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Equivalencias de opioides disponibles en el país.

Rotación de opioides	
Paso 1	Calcule la dosis total del (los) opioide (s) que viene recibiendo en 24 horas. Observe la vía de administración.
Paso 2	Siempre convierta el opioide a morfina por la misma vía de administración que viene recibiendo de acuerdo a la tabla de equivalencias.
Paso 3	Si está indicado, con esta dosis calculada realice el cambio de vía de acuerdo a la equivalencia oral a iv o subcutánea.
Paso 4	Si la rotación se realiza por efectos secundarios, reduzca la dosis en un 25%. Si la rotación se realiza por dolor no controlado, no reduzca la dosis.
Paso 5	Recuerde dejar una dosis de rescate del 10% de la dosis total diaria.

Tabla 5. Rotación de opioides.



PARCHES	25 ug/hora fentanyl transdermico = 90 mg/día oral de morfina 35 ug/hora buprenorfina transdérmica = 30 mg/día oral de morfina
METADONA	4:1 si los equivalentes orales de morfina son de 30-90 mg/día 8:1 si los equivalentes orales de morfina son de 90-300 mg/día 12:1 si los equivalentes orales de morfina son >300 mg/día
EQUIVALENCIA MORFINA	ORAL / IV = 3:1 ORAL / SUBCUTANEA = 2:1

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Ginebra. 1990; 804.
2. De Lima. International Association for Hospice and Palliative Care list of essential medicines for palliative care. Annals of Oncology 2007; 18(2): 395-399.
3. Ministerio de la Protección Social. Listado total hasta Ac 336. En <http://www.minprotecciónsocial.gov.co/vbecontent/library/documents/DocNewsNo15699DocumentNo4589>. XLS. Accedido el 21 de abril de 2009.
4. Fondo Nacional de Estupefacientes. Circular N° 24 de 2006. "Información línea telefónica de quejas y reclamos". En <http://www.fne.gov.co/index.htm>. Accedido el 25 de febrero de 2007.
5. Fondo Nacional de Estupefacientes. Circular N° 11 de 2008. "Dispensación de medicamentos de control especial incluidos en el Plan Obligatorio de Salud-POS". En <http://www.fne.gov.co/index.htm>. Accedido el 14 de enero de 2009.
6. Mercandante S. Opioid titration in cancer pain. Eur J Pain. 2007; 11(8): 823-830.

7. Bijur PE, Kenny MK, Gallagher EJ. Intravenous morphine at 0.1 mg/kg is not effective for controlling severe acute pain in the majority of patients. *Ann Emerg Med.* 2005; 46(4): 362-367.
8. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74(2): 102-112.
9. Vila H, Smith R, Augustyniak M, Nagi P, Soto R, Ross T, et al. The efficacy and safety of pain management before and after implementation of Hospital-Wide Pain Management Standards: is Patient safety compromised by treatment based solely on numerical pain ratings? *Anesth Analg* 2005; 101: 474-480.
10. Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications and management options. *Pain Med* 2009.
11. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182 (5AS): 11-18.
12. Ross J, Riley J, Quigley C, Welsh K. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioide switching in cancer patients. *The Oncologist* 2006; 11: 765-773.
13. Cleary J. The pharmacologic management of cancer pain. *Journal of palliative medicine.* 2007; 10(6): 1369-1394.

MANEJO INTERVENIDO DEL DOLOR POR CÁNCER

FRANTZ COLIMON GÓMEZ

INTRODUCCIÓN

Es un hecho conocido que los pacientes con cáncer puedan experimentar dolor. Se estima que el dolor es el motivo de consulta de uno de cada cuatro pacientes con cáncer al momento del diagnóstico, y que nueve de cada diez pacientes pueden experimentar dolor a consecuencia del cáncer o de su tratamiento en estados avanzados.

Afortunadamente, la organización mundial de la salud (OMS) desarrolló una estrategia publicada hace ya más de 30 años (World Health Organization, WHO, 1986), que pretendía hacer disponible el recurso de los analgésicos opioides para los pacientes con cáncer. Tal iniciativa se conoce popularmente como la escalera analgésica de la OMS (Ilustración 1) y propone una estrategia de manejo escalonado del dolor comenzando con analgésicos no opioides en su primer peldaño, opioides débiles en su segundo peldaño y opioides potentes en su tercer peldaño, reservados para pacientes con dolor severo.

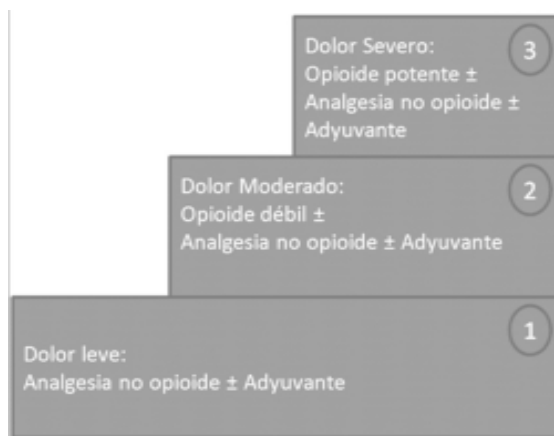


Ilustración 1. Escalera analgésica de la OMS.

No obstante, a pesar de utilizar apropiadamente la escalera analgésica de la OMS, existen puntos que aún no quedan claros en dicha estrategia como: ¿El manejo analgésico debe ser realmente escalonado iniciando con analgésicos débiles o puede iniciarse desde la primera consulta un tratamiento del segundo o tercer peldaño de la escalera? ¿Qué hacer con pacientes que experimentan intenso dolor por compromiso óseo metastásico? ¿Cuándo se requiere una estrategia de intervención distinta a los analgésicos como amputación, osteosíntesis profiláctica, bloqueos neuronales, radioterapia, quimioterapia, neurolisis u otros tratamientos?

Cabe también mencionar que los analgésicos opioides son una excelente herramienta terapéutica para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en algunos casos el clínico se encuentra con un escenario muy común planteado por el paciente y/o su familia que consiste en la falta de satisfacción con el tratamiento analgésico farmacológico porque a pesar de resultar efectivo para mitigar el dolor del paciente, los efectos secundarios de los opioides con frecuencia hacen imposible que el paciente asuma un rol cercano a lo normal por los efectos sedantes o de letargo excesivo derivados de dicha terapia, lo que resulta en que si antes el paciente no podía levantarse de la cama por dolor, con los opioides no puede hacerlo por los efectos adversos del tratamiento analgésico.

Algunos autores han propuesto crear un cuarto peldaño con el nombre de tratamiento analgésico intervenido con el objetivo de proporcionar alivio analgésico satisfactorio a quienes no obtienen buen resultado analgésico con el tratamiento farmacológico o no toleran sus efectos adversos. Algunos pacientes se enfrentan a enfermedad en rápida progresión que limita su supervivencia; por lo tanto, debe asumirse que dicho paciente está en las mejores condiciones que podrá estar jamás (salvo que se le pueda dar un tratamiento que mejore su condición física como tratamiento para una infección o que esté experimentando efectos adversos de un tratamiento con quimio o radioterapia). Por lo anterior, no debe aplazarse demasiado la decisión de referir al paciente para recibir un tratamiento analgésico intervenido, pues una vez el paciente está en lecho, puede no ser un buen candidato a tratamiento analgésico de intervención.

TÉCNICAS DE MANEJO INTERVENIDO DEL DOLOR POR CÁNCER

Existen diferentes técnicas que intentan lograr un alivio en el dolor producido en el paciente con cáncer que van más allá de la simple administración de analgésicos coadyuvantes.

En primer lugar, el manejo analgésico óptimo no se logrará siempre de una manera adecuada y expedita si el terapeuta intenta abordar el pro-

blema por sí solo. El mejor resultado se obtiene cuando se conforma un verdadero equipo de trabajo en el que puedan intervenir los diferentes especialistas de la oncología y el especialista en dolor.

Luego de este análisis multidisciplinario se determinará la necesidad de realizar algunos procedimientos sin los cuales pocos tratamientos analgésicos lograrán respuesta satisfactoria por el paciente como esquemas de quimioterapia (QTx) o radioterapia (RTx). Siempre que sea posible deberá intentarse realizar por lo menos un control local de la masa que produce la mayor parte de los síntomas (síndrome maligno de compresión medular, plexopatía tumoral, compresión neurológica o vascular de una extremidad). En algunos casos podría incluso considerarse un manejo quirúrgico de la masa o una cirugía paliativa higiénica que puede controlar una lesión ulcerada sobreinfectada o que produce dolor al comprimir otras estructuras.

Particularmente en el caso de compromiso óseo metastásico resulta muy útil el tratamiento con radioterapia y tratamiento con bifosfonatos y suplementos de calcio (precaución con la función renal y niveles de calcio sérico), pero cuando hay compromiso de los huesos de carga deben realizarse consideraciones adicionales. El compromiso vertebral y de los miembros inferiores pueden someter a los pacientes a las consecuencias del síndrome de inmovilidad, lo cual podría limitar profundamente la calidad de vida del paciente. El compromiso metastásico del acetábulo, fémur y tibia requiere una valoración prioritaria por un ortopedista experto, especialmente si dicho compromiso es lítico (aspecto radiolúcido en la radiografía simple). El objetivo de dicha evaluación será determinar la necesidad o no de realizar una cirugía paliativa de osteosíntesis profiláctica. Dadas las dificultades quirúrgicas a las que se puede enfrentar el cirujano ortopedista, tal cirugía deberá realizarse antes de someter al paciente a tratamiento con radioterapia. Entre tanto, el paciente deberá recibir instrucciones de no apoyo de la extremidad afectada.

El objetivo de un tratamiento analgésico intervenido o de una cirugía paliativa será siempre intentar mejorar la calidad de vida del paciente ocasionando la menor cantidad posible de efectos adversos, aunque éstos algunas veces no se puedan evitar.

No todas las unidades de oncología o de alivio del dolor del país cuentan con ortopedistas oncólogos, cirujanos oncólogos, equipos de radioterapia o especialistas en dolor suficientes, así que en cada situación particular se deberá tratar de encontrar la mejor alternativa para el paciente y con base en la necesidad específica del mismo se deberán coordinar los recursos, teniendo siempre presente que no en todas las unidades

de dolor se realizan todos los procedimientos analgésicos intervencionistas requeridos por cada paciente individual.

A continuación se esbozará una selección de las técnicas de intervencionismo analgésico más comunes aplicadas a las necesidades de pacientes con cáncer.

NEUROLISIS DEL EJE SIMPÁTICO

Particularmente útil en pacientes con dolor de origen abdominopélvico o de predominio en dicho lugar anatómico, aunque se ha utilizado con alguna efectividad en pacientes con malignidades en otras regiones corporales. Al igual que la mayoría de los procedimientos neurolíticos, la técnica surgió poco después del desarrollo de los anestésicos locales a principios del siglo XX, y después de probada su efectividad anestésica se intentó hacer que el efecto fuera permanente o de larga duración para el manejo de estados dolorosos crónicos. La neurolisis del eje simpático puede realizarse con medios químicos (fenol y alcohol) o con medios físicos como la radiofrecuencia. Algunos autores acostumbran realizar un bloqueo de prueba (utilizando sólo anestésicos locales) que permita predecir el comportamiento del dolor luego de ser sometido a un procedimiento neurolítico. No obstante, algunos pacientes tienen un estado tan avanzado de su enfermedad que podría ser imposible que dichos pacientes regresen a un nuevo procedimiento programado para unas semanas después, lo cual hace que dicha recomendación no sea siempre el estándar en todos los pacientes.

Los bloqueos neurolíticos del eje simpático tienen particular importancia, dado que una vez que se logra una denervación exitosa, el paciente usualmente no desarrollará un déficit motor ni sensitivo de la piel o extremidades, con lo cual no se obtiene un empeoramiento en la calidad de vida del paciente derivado de la pérdida de algunas funciones de autocuidado (comer, voltearse en la cama, vestirse, etc.).

La neurolisis simpática se utiliza para manejar cuadros dolorosos crónicos de origen visceral (especialmente abdominopélvico, pero también vísceras torácicas), además de dolor neuropático con componente mantenido por el simpático (para diagnosticar el componente mantenido por el simpático se requiere de un bloqueo de prueba). Algunas causas de dolor neuropático en pacientes con cáncer que pueden ser susceptibles a manejo con bloqueos simpáticos son: el síndrome doloroso regional complejo (por cirugía, extravasación de agentes quimioterapéuticos, o traumas), la polineuropatía tóxica por quimioterapia, el síndrome postamputación y algunos casos de dolor neuropático postoperatorio.

Dependiendo de la región anatómica se podrá realizar una técnica analgésica que bloquee o lesione las fibras simpáticas para dicho sitio de la siguiente forma:

- Ganglio estrellado o cervicotorácico: cráneo, cara, meninges, cuello y extremidad superior ipsilateral.
- Ganglios simpáticos torácicos: contenido mediastinal, esófago, tráquea, bronquios, pericardio, corazón, pleura, pulmón.
- Plexo celíaco (o dependiendo de consideraciones técnicas, nervios espláncnicos torácicos): la mayor parte del tracto gastrointestinal hasta el colon transversal, hígado, uréteres y vasos abdominales.
- Simpático lumbar: piel y vasos sanguíneos de la extremidad inferior, riñones, uréteres, parte del colon transversal e inervación simpática compartida de los testículos.
- Plexo hipogástrico superior: colon descendente, recto, cúpula vaginal, útero, ovarios, vejiga, próstata, uretra prostática, testículos y vesículas seminales.
- Ganglio impar (o de Walter): periné, porción distal de recto y ano, vulva y tercio distal de la vagina.

La eficacia analgésica de los bloqueos neurolíticos del eje simpático ha sido comprobada en pacientes que experimentan dolor visceral por cáncer, y la mayor cantidad de reportes se encuentran para los bloqueos de plexo celíaco o nervios espláncnicos torácicos, plexo hipogástrico superior y ganglio de Walter. La eficacia analgésica puede ser a corto plazo tan alta como de un 90%, pero luego de un par de meses podría regresar en una proporción importante de pacientes. La eficacia analgésica podría estar relacionada con la experiencia del equipo terapeuta, la técnica de abordaje empleada y la presencia o no de fuentes de dolor sobreagregadas. (Poveda, Colimon, Rodríguez & Linares, 2004).

Las complicaciones de este tipo de procedimiento son diversas y podrían incluir lesión diversa de nervios somáticos con parálisis, dolor neuropático posterior a la lesión, punción de vísceras, infección o hematomas. El paciente debe ser evaluado por un experto con el objetivo de planear el mejor abordaje con el menor riesgo de complicaciones.

El procedimiento se realiza por vía percutánea con aguja, cuya punta se localiza con precisión con la ayuda de fluoroscopia, ecografía, tomografía o incluso imagen de resonancia magnética. Una vez la punta de la aguja está en su sitio se procede a la inyección de un agente neurolítico quími-



Ilustración 2. Bloqueo retrocaval de plexo celíaco con guía fluoroscópica. A través de la aguja se ha inyectado medio de contraste que confirma que la aguja está en posición y puede ahora inyectarse un anestésico local o un agente neurolítico. Tomada con autorización de la paciente.

co que usualmente es alcohol al 90% o fenol al 7%, o a la producción de una lesión eléctrica inducida por una máquina de radiofrecuencia a través de una aguja aislada en todo su territorio salvo en la punta (Ilustración 2).

Algunos autores reportan el uso satisfactorio de procedimientos de neurolisis administrando dichos agentes por vía epidural e incluso intratecal, con porcentajes de mejoría cercanos al 60%. Para que este tipo de procedimiento sea eficaz y se minimicen las posibles consecuencias motoras en miembros inferiores y en el control de esfínteres se requiere gran pericia por parte del especialista en dolor, y aún así, no siempre dichas complicaciones son evitables. Debido a la aparición de otras técnicas analgésicas que acarrear menor riesgo, estas últimas técnicas de neurolisis están entrando en desuso.

VERTEBROPLASTIA Y KYPHOPLASTIA

Ambos son procedimientos percutáneos con aguja, mínimamente invasivos y que en el caso de pacientes con compromiso vertebral tumoral buscan producir analgesia.

La vertebroplastia fue desarrollada inicialmente como un tratamiento para pacientes con hemangiomas vertebrales dolorosos y luego su uso se extendió a pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas (campo en el que hoy en día tiene su mayor utilidad) y pacientes con compromiso metastásico vertebral.

El procedimiento tarda aproximadamente una hora y se hace con el paciente en decúbito prono, despierto, bajo anestesia local o con mínima sedación consciente. Utilizando la fluoroscopia intermitente se posiciona una o dos agujas en el cuerpo vertebral afectado, luego de lo cual se inyecta una mezcla de cemento óseo (acetato de metil metacrilato) con bario. Luego de un proceso de secado y una reacción exotérmica del metacrilato, se obtiene analgesia eficaz que en ocasiones es casi inmediata (Ilustración 3).

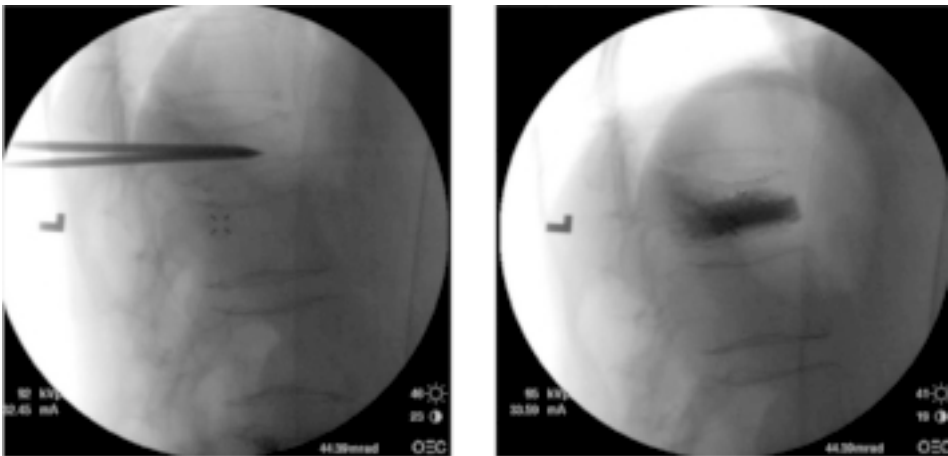


Ilustración 3. Vista fluoroscópica lateral de un procedimiento de vertebroplastia. En la ilustración A están las agujas en posición en el cuerpo vertebral, y en la ilustración B ya se ha inyectado el cemento óseo y retirado las agujas. Tomada con autorización del paciente.

Con frecuencia el compromiso óseo vertebral tumoral es multinivel, y en un mismo procedimiento de vertebroplastia pueden realizarse dos o tres niveles vertebrales. Si existen más de tres sitios de afección, se prefiere realizarlos en dos o más sesiones.

La radioterapia puede afectar los tejidos circundantes a las vértebras, haciendo que en algunas oportunidades el procedimiento se dificulte, por lo que se prefiere realizar primero la vertebroplastia y después los tratamientos de RTx.

La kyphoplastia o vertebroplastia asistida por balón es una variación de la técnica original de vertebroplastia en la que a través de la aguja se introduce un balón que se infla con medio de contraste al ubicarlo en el tercio anterior de la vértebra. Los defensores de dicha técnica aseguran que se obtiene una recuperación de la altura de la columna anterior del cuerpo vertebral usualmente acuñado a consecuencia del debilitamiento

de la estructura. Esto podría ser una ventaja en algunos pacientes con cifosis a consecuencia de fracturas múltiples por acuñaamiento. Actualmente existe debate respecto a los resultados de una u otra técnica con muy pocos beneficios verdaderos en los pacientes sometidos a kyphoplastia en comparación con aquellos sometidos a vertebroplastia.

SISTEMAS IMPLANTABLES

Hasta ahora se han mostrado algunas alternativas que tratan de proporcionar analgesia en pacientes que experimentan dolor por cáncer en situaciones específicas. En algunas ocasiones los pacientes tienen una expectativa de vida larga y están completamente funcionales o aún mejor, estarán completamente curados al finalizar el tratamiento antineoplásico. No obstante algunos de ellos continuarán experimentando dolor pese a estar curados o a estar en buen estado funcional y tener una expectativa de vida de varios meses o varios años. En estos casos no resulta atractivo ofrecer al paciente procedimientos neurolíticos o neurodestrucivos toda vez que acarrear un alto riesgo de complicaciones y que en unos cuantos meses el dolor podrá regresar nuevamente.

Una alternativa surge con el desarrollo de sistemas implantables para la analgesia que hoy en día son cada vez más versátiles, cómodos y eficientes. La mayoría de sistemas implantables ya se utilizan en Colombia desde la década de los noventas (Colimon, Gaviria, Zea, & López, 2007) y es así como en la actualidad se cuenta en el medio con catéteres epidurales con puerto reservorio, bombas de terapia intratecal programables y de flujo fijo y diferentes sistemas de neuroestimulación medular y de estimulación cerebral profunda.

Para motivos de discusión las alternativas de tratamiento implantable se agruparán en: sistemas de analgesia epidural, analgesia intratecal y neuroestimulación medular eléctrica.

ANALGESIA EPIDURAL

La anestesia epidural como otras técnicas regionales se utiliza ampliamente desde principios del siglo XX. El diseño de agujas especializadas para lograr mayor eficiencia de la técnica con menor proporción de efectos adversos y el advenimiento de catéteres logró que dicha técnica se utilizara ampliamente hoy en día y prácticamente es el estándar para el manejo del dolor en situaciones tan comunes como el trabajo de parto y la recuperación postoperatoria en cirugías dolorosas como las toracotomías, cirugías de abdomen y las prótesis articulares.

Los catéteres epidurales convencionales pueden dejarse por varios días en su sitio conectados a un sistema de infusión, usualmente en ambiente hospitalario, inyectando una infusión que contiene una mezcla de un anestésico local asociado a un medicamento opioide con excelente resultado analgésico. No obstante, después de cinco días aumenta el riesgo de infección cutánea en el sitio de punción, que a su vez conlleva al riesgo de infección de tejidos profundos incluyendo la posibilidad de absceso epidural y meningitis. Lo anterior se suma al hecho que en ocasiones el paciente pierde por completo su movilidad pues los equipos de infusión eléctricos deben estar conectados a una fuente de energía.

Para vencer los obstáculos anteriores se han diseñado técnicas como la tunelización de los catéteres (avanzar el catéter por debajo de la piel hasta un sitio distante, de 5 a 30 cm del sitio original de punción epidural) que hacen que una posible infección cutánea, si se presenta, esté lejos del neuroeje, el espacio epidural y las meninges (ver Ilustración 4). Además tenemos mejores formas para cuidar los accesos de las líneas epidurales de tal suerte que las infecciones, cuando se presentan, sean menos frecuentes. Otro paso hacia adelante lo constituye el uso de sistemas de infusión elastoméricos, que son precisos y livianos, y permiten al paciente abandonar la cama e incluso salir del domicilio por motivos recreativos o de trabajo mientras continúa recibiendo la infusión continua de sus medicamentos analgésicos. Tales sistemas de infusión elastoméricos deben retanquearse cada cinco a siete días. Este tipo de abordaje tiene la limitación que el catéter epidural no está anclado a ningún sitio, y podría desplazarse accidentalmente y quedar por fuera del espacio epidural, perdiendo el efecto analgésico buscado, lo cual podría ser una desventaja especialmente en pacientes con cáncer que aún gozan de alguna movilidad.

Ilustración 4. Catéter epidural tunelizado. Se pidió al paciente en su visita de seguimiento que enseñara el sitio de punción del catéter epidural. La flecha muestra el trayecto tunelizado del catéter de 5 cms. Tomada con autorización del paciente.



Por lo anterior en algunos centros asistenciales se utiliza la opción de implantar un catéter con un método quirúrgico, que fija (o ancla) el catéter del ligamento supraespinoso vertebral para prevenir su desplazamiento por fuera del espacio epidural, y luego lo avanza por debajo de la piel del paciente (tunelización) hasta un sitio cómodo que podrá después puncionarse a necesidad para adaptar sistemas de infusión eléctricos o elastoméricos. Esta técnica es conocida como implante de catéter epidural con puerto reservorio implantable. Puede ser preferida a la instalación de un catéter epidural convencional tunelizado en pacientes que no están reducidos al lecho y con una expectativa de vida calculada según la progresión de su enfermedad en por lo menos varias semanas o meses.

Aún con un sistema implantable con puerto reservorio, existen limitaciones de la técnica epidural para la producción de una adecuada analgesia de larga duración. En primer lugar, el riesgo de infección siempre estará presente, toda vez que es un sistema expuesto a la continua manipulación por personal médico y paramédico. El paciente deberá tener un seguimiento diario por personal entrenado para detectar y manejar apropiadamente la infección en el sitio de punción o de tunelización del sistema, lo cual implica un alto costo mensual. La analgesia epidural requiere volúmenes de medicación altos si se compara con la analgesia intratecal, de tal suerte que se necesitan de 4 a 12 mL por hora de un preparado analgésico para producir un control analgésico apropiado. Lo anterior obliga a estar realizando recambios o retanqueos periódicos de los sistemas de infusión para manejo analgésico (dos o tres veces por semana, aumentando así los riesgos de infección). Por último, el catéter epidural se comporta como un cuerpo extraño en dicho espacio, por lo que luego de tres a seis meses se produce una reacción de fibrosis epidural que hace que los medicamentos inyectados tengan dificultad para dispersarse a través del espacio epidural y llegar a los blancos medulares donde producirán su efecto analgésico.

Las anteriores limitaciones hacen que cuando se sospeche que un paciente tiene una sobrevivida superior de tres a seis meses, o si el paciente tiene limitaciones de acceso al personal de la salud para estar revisando los sitios de punción, la analgesia epidural, aún con puerto reservorio implantable, no sea considerada siempre como la primera opción analgésica.

ANALGESIA INTRATECAL

Como se mencionó antes, la analgesia epidural puede proporcionar resultados analgésicos sorprendentes, pero a largo plazo, su eficacia y se-

guridad se ven comprometidas. Muchos pacientes con cáncer se presentan a la consulta con la queja específica de que su dolor es el mayor limitante de su calidad de vida, y que no toleran los efectos adversos de los analgésicos. Al analizar el caso con su equipo tratante de oncología se calcula una sobrevida mayor a un año, lo cual hace que la analgesia epidural o los bloqueos neurodestructivos no sean una alternativa de primera línea.

En este tipo de paciente, resulta útil considerar la alternativa de la analgesia intratecal (Ilustración 5). Cuando se administran medicamentos por vía epidural, en realidad lo que tiene que ocurrir es que la mayor parte de los mismos atraviesen las membranas meníngeas y lleguen a sitios activos a nivel intratecal. Al utilizar los medicamentos directamente en el espacio intratecal las cantidades y volúmenes de preparación a administrar se reducen ostensiblemente y se puede proporcionar analgesia de excelente calidad con volúmenes de medicación tan bajos como 0,1 mL por día, utilizando preparados que a menudo contienen un anestésico local y un opioide.

Los nuevos sistemas de administración intratecal están totalmente aislados del medio ambiente y son totalmente implantables. Los retanqueos o recambios de medicación del sistema se realizan cada mes, cada dos meses o incluso cada seis meses, dependiendo de las concentraciones de los medicamentos y los requerimientos del paciente, lo que disminuye los riesgos de contaminación e infección (Ilustración 6). Los sistemas nuevos tienen un filtro antibacteriano interno, que ayuda aún más a limitar los riesgos infecciosos. Existen sistemas de flujo fijo (entregan siempre el mismo volumen de infusión por día) y de flujo programable, que tienen

Ilustración 5. Implante quirúrgico de una bomba de terapia intratecal para analgesia. Ya el catéter intratecal se ha tunelizado desde la espalda hasta el bolsillo abdominal, donde se observa que se está implantando el dispositivo. Tomada con autorización del paciente.



la ventaja de entregar al paciente una cantidad de medicamento cambiante ajustada a las necesidades propias del individuo, como una velocidad de infusión más alta en el momento en que está trabajando y otra más baja cuando está en casa o el fin de semana, etc. Aún más, los sistemas programables de última generación vienen con un dispositivo electrónico que se acciona por radiofrecuencia y activa a la bomba para entregar un bolo adicional de medicamento analgésico a demanada a manera de PCA (analgésia controlada por el paciente).



Ilustración 6.

Retanqueo de la bomba de terapia intratecal. Se realiza con un simple procedimiento de punción sobre el dispositivo. Tomada con autorización del paciente

El paciente debe someterse a un implante quirúrgico (que dura unas dos a tres horas), usualmente bajo anestesia general, en el que se implanta el catéter con ayuda imaginológica y se conecta a una bomba de infusión programable en miniatura, que se implanta en el espacio subcutáneo del abdomen del paciente de tal forma que la totalidad del implante queda internalizado. El catéter se fija (o se ancla) al ligamento supraespinal intervertebral para evitar su desplazamiento accidental por fuera del espacio intratecal. El sistema programable tiene una batería que debe cambiarse cada siete años en promedio. Los sistemas de flujo continuo tienen un gas comprimido, que proporciona la energía necesaria para accionar la infusión de medicamentos, y no requieren cambio por agotamiento de la batería. No obstante, dichos sistemas tienen la desventaja de no poder variar la velocidad de infusión de medicamento acorde con el cambio en la actividad diaria del paciente.

A pesar de lucir como una alternativa atractiva para la mayoría de pacientes que experimentan dolor por cáncer, la terapia intratecal tiene también sus limitantes. En primer lugar es un tratamiento costoso, que en Colombia al momento de escribir este artículo puede ascender a US\$ 25.000.

Los preparados para administración intratecal deben ser manipulados bajo estrictas normas de bioseguridad no disponibles en todas las clínicas de dolor, lo cual limita el acceso de los pacientes a este tipo de terapia. Por último, la terapia analgésica intratecal puede administrarse de manera indefinida al paciente con buena eficacia pero el resultado analgésico es segmentario. Esto es, si el catéter se implanta en un nivel medular para producir analgesia en los miembros superiores (unión cervicotorácica) y luego aparece una lesión metastásica en los miembros inferiores, el resultado analgésico en los miembros inferiores puede ser pobre, y se requerirá otra medida analgésica adicional.

Además de lo anterior hay que tener algunas consideraciones técnicas como que para realizar una resonancia magnética (para seguimiento o detección de nuevas lesiones), se requiere un protocolo especial en el resonador, para disminuir el riesgo de aumento de la temperatura alrededor del dispositivo. Técnicas como la litotripsia extracorpórea en pacientes con urolitiasis podrían averiar el dispositivo de manera permanente. Por último, la bomba debe ser implantada en un sitio que luego no vaya a ser sometido a los efectos directos de la radioterapia, que también podrían averiar el dispositivo de manera permanente obligando a su cambio.

NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR ELÉCTRICA

La neuroestimulación medular eléctrica se utiliza en Colombia desde hace más de una década. Consiste en el implante de electrodos en el espacio epidural medular con una disposición tal que al ser conectados a un generador de pulsos eléctricos puedan generar un campo eléctrico que estimula estructuras medulares que favorecen el procesamiento espinal y supraespinal de información no dolorosa en lugar del dolor habitual del paciente. El sistema se implanta quirúrgicamente y se deja un generador de impulsos eléctricos que además tiene una antena que se comunica por radiofrecuencia con un programador (igual que un marcapasos). El implante se hace en posición prona con el paciente despierto bajo sedación consciente, y los electrodos se implantan con ayuda de fluoroscopia intermitente al tiempo que se realiza una prueba de estimulación intraoperatoria que determinará la posición final del electrodo (Ilustraciones 7 y 8).

A diferencia de la terapia intratecal, los sistemas de neuroestimulación medular no requieren retanqueos periódicos de medicamentos, y todo el tratamiento analgésico se basa en la administración de un campo eléctrico sobre la medula espinal ajustado por el terapeuta. Inicialmente los generadores de impulsos eléctricos debían ser reemplazados cada tres a cinco años al agotarse la batería, pero en la actualidad existen sistemas recargables que hacen que el recambio sea cada diez a quince años.



Ilustración 7. Aspecto quirúrgico de un procedimiento de implante de neuroestimulación medular. Tomada con autorización del paciente.



Ilustración 8. Aspecto fluoroscópico de un implante percutáneo de electrodos de neuroestimulación medular. Tomada con autorización del paciente.

Los sistemas de neuroestimulación medular eléctrica, son una excelente alternativa para los pacientes que experimentan dolor de predominio neuropático, o por isquemia debida a enfermedad arterial ateromatosa. Desafortunadamente no son una buena opción para el manejo de pacientes con dolor somático, pues la eficacia para el control de este tipo de dolor es pobre. Existen algunos reportes de eficacia en trastornos viscerales como la cistitis intersticial y el dolor pélvico crónico asociado con síndrome adherencial.

En pacientes con cáncer podría utilizarse la neuroestimulación en pacientes en remisión completa que experimentan dolor como consecuencia del tratamiento antineoplásico como: polineuropatía tóxica por quimioterapia, síndrome postamputación, síndrome postoracotomía, síndrome postdissección radical del cuello, síndrome postmastectomía, cistitis

y proctitis actínicas, etc. (Cata, Cordella, Burton, Hassenbusch, Han-Rong, & Dougherty, 2004).

Los pacientes con dolor neuropático asociado a una compresión tumoral, podrían no ser buenos candidatos a neuroestimulación dado que en el futuro podrán experimentar dolor somático por expansión a otros tejidos.

Las principales desventajas del tratamiento con neuroestimulación medular eléctrica son su costo (entre U\$20.000 y U\$30.000 al momento de realizar este escrito en Colombia) y las dificultades técnicas específicas de cada equipo que hacen que se requieran múltiples reprogramaciones del dispositivo implantado durante los primeros seis meses.

CONCLUSIONES

El paciente con cáncer que experimenta dolor representa un reto para el equipo terapéutico que tiene a su cargo este manejo. La decisión de la mejor alternativa terapéutica a menudo es la resultante entre varias consideraciones como: la causa del dolor, la expectativa de supervivencia del paciente, la posibilidad de brindar tratamientos antineoplásicos complementarios (como radioterapia, cirugía paliativa, quimioterapia) y la tolerancia a los efectos adversos de los diferentes esquemas analgésicos farmacológicos.

El abordaje terapéutico inicial deberá consistir en medidas sencillas como los analgésicos sistémicos según la escalera analgésica de la OMS. Sin embargo, los pacientes que no mejoren con dicho tratamiento, o que experimenten efectos adversos indeseables podrán ser sometidos a técnicas de manejo analgésico intervenido.

En pacientes con expectativa corta de supervivencia (limitada a unas cuantas semanas o meses) podrán utilizarse los bloqueos neurodestructivos o neurolíticos si la afección es principalmente visceral. Si hay compromiso extenso del retroperitoneo o hay dolor en extremidades, podría utilizarse la analgesia epidural con sistema de infusión continua (eléctrico o elastomérico). Dependiendo de la movilidad del paciente y la expectativa de vida podría utilizarse un sistema epidural con anclaje y puerto reservorio o una bomba para terapia intratecal (paciente con sobrevida esperada de más de tres a seis meses).

En pacientes con grandes períodos de tiempo libre de enfermedad (años) y que experimentan dolor por consecuencia del cáncer o de su tratamiento, podrán utilizarse otras técnicas analgésicas disponibles para otros pacientes libres de cáncer como los bloqueos neuronales, la neuro-

estimulación medular, esteroides epidurales, etc. La selección del mejor tratamiento dependerá de la condición mórbida del paciente.

El tratamiento del dolor, aun en pacientes con fase terminal, debe ser un acto inherente al ser humano. Más que un acto médico, es un acto compasivo que demuestra el compromiso del terapeuta con su paciente que sufre.

BIBLIOGRAFÍA

Cata J, Cordella J, Burton A, Hassenbusch S, Han-Rong W, & Dougherty P. Spinal cord stimulation relieves chemotherapy-induced pain: A clinical case report. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004; 27(1): 72-74.

Colimon F, Gaviria G, Zea A C, & López J E. Sistemas implantables para el manejo del dolor en Colombia: Terapia intratecal implantable y estimulación del cordón medular. *DOLOR Revista de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor*, 2007 .

Poveda C, Colimon F, Rodríguez C, & Linares R. Neurolisis química del eje simpático abdominal con guía escanográfica. Descripción de la técnica utilizada en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Revista Colombiana de Radiología* 2004; 15(2): 1551-1559.

World Health Organization, WHO. Cancer pain relief. Geneva: WHO, 1986.

TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DEL DOLOR POR CÁNCER

JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer hace parte de uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, incluso en los países más desarrollados. En Estados Unidos se calculó que cerca del 25% de las muertes por enfermedad resulta de una patología neoplásica. El cáncer es solamente superado por las enfermedades cardíacas, siendo, sin embargo, una fuente de gastos médicos y de incapacidad general muy alta. Parte de la relevancia de esta patología como generadora de alteración de la calidad de vida es la presencia del dolor. Incluso la población general asocia la presencia de cáncer a una muerte dolorosa y penosa. Se calcula que 50% a 80% de los pacientes con patologías neoplásicas severas tienen dolor y 30 a 50% de los pacientes que reciben cualquier tratamiento contra el cáncer presentan igualmente síntomas dolorosos. Estas cifras, por supuesto, son aún más preocupantes en países en vía de desarrollo en donde la prevención y el diagnóstico temprano, que son determinantes en la caracterización pública del cáncer, no se llevan a cabo como idealmente debieran realizarse. Las diferentes organizaciones públicas y relacionadas con la salud han tenido este tópico como primordial en el desarrollo de sus políticas. La Organización Mundial de la Salud creó la pirámide analgésica en donde se sugiere un tratamiento escalonado del dolor utilizando analgésicos cada vez más potentes. A pesar de este esfuerzo se conoce cómo en países desarrollados 10% a 30% de los pacientes tienen dolor y por consiguiente mueren con dolor. Estas cifras analizadas a la luz de los países desarrollados y más aún a la luz de nuestros países hacen necesario evaluar la causa de estos porcentajes. En ese análisis una de las preguntas que inmediatamente surge es la falta de oportunidad de estos pacientes para la realización de procedimientos invasivos que pudieran modificar el curso de la evolución dolorosa. La gravedad de esta situación es la polarización de la especialidad que muestra cómo nos comportamos como dos bandos independientes y separados por una brecha profunda. De un lado los especialistas que consideran que sólo los opioides en sus vías de administración no invasivas son suficientes para controlar el dolor, des-

conociendo las cifras ampliamente referenciadas de pacientes que desgraciadamente mueren sufriendo pero sin ni siquiera haberles dado el derecho a decidir frente a una opción invasiva. Por otro lado los "intervencionistas" que ven en sus procedimientos la cura mágica de los síntomas, muchas veces sin retroalimentación y sin seguimiento para tener un concepto objetivo del tratamiento. Encontrar el equilibrio es el ideal. Reconocer las ventajas de los tratamientos y mantener una balanza de análisis de las posibilidades terapéuticas, teniendo en cuenta que la urgencia en el control del dolor en el paciente con cáncer hace necesario ser eficaz y oportuno en la propuesta. Este capítulo busca establecer un análisis objetivo de las distintas técnicas de tratamiento percutáneo del dolor en el paciente con cáncer, buscando equilibrar las posibilidades terapéuticas del paciente.

2. PRINCIPIOS GENERALES

Cuando se analiza la gravedad de las patologías neoplásicas de una forma general es fácil entender su relación con el dolor. Son inherentes al cáncer comportamientos invasivos frente a los tejidos circundantes, destruyendo estructuras y carcomiendo órganos; esto se manifiesta por la presencia de dolor. Son inherentes al cáncer comportamientos compresivos en donde la aparición de masas que desplazan tejidos comprime nervios o estructuras medulares capaces de generar dolor. Son inherentes al cáncer los fenómenos inflamatorios intratumorales y peritumorales con componentes pronociceptivos que van a perturbar el proceso normal de conducción de los estímulos con fenómenos de sensibilización y de hiperalgesia primaria y secundaria. Es inherente al cáncer producir alteraciones biomecánicas musculoligamentarias y osteomusculares que van a producir, de una forma secundaria, dolor en estas estructuras. Lumbalgias mecánicas, síndromes miofaciales primarios, fatiga crónica, entesopatías, fibromialgia y desacondicionamiento físico son sólo algunos ejemplos de las consecuencias directas de padecer esta enfermedad. No podemos dejar de mencionar la agresividad de los tratamientos directos contra la patología misma que son generadores de efectos secundarios igual o peor de dolorosos que la patología misma.

De esta forma el análisis del dolor en el paciente con cáncer debe ser aún más cuidadoso ya que podemos ver en un mismo contexto doloroso crónico una multiplicidad de etiologías. Las formas viscerales del dolor se pueden entremezclar con los componentes neuropáticos y asociados a un trasfondo musculoligamentario. Esto implica que debemos conocer adecuadamente la clasificación del dolor y sus características semiológicas para poder diferenciar los patrones etiológicos.

- a. Dolor nociceptivo.
 1. Nociceptivo somático superficial y profundo.
 2. Nociceptivo visceral.
- b. Dolor no nociceptivo.
 1. Neuropático periférico y central.
 2. Psicógeno.

Dentro del contexto de la dificultad diagnóstica y terapéutica del dolor en el paciente con cáncer los procedimientos percutáneos se realizan bajo tres objetivos médicos:

- Procedimientos invasivos diagnósticos.

Ante la complejidad etiológica la realización de un procedimiento invasivo puede utilizarse para evaluar el patrón doloroso y dependiendo de la estructura tratada (o bloqueada) poder determinar cuál es el sitio en donde se está originando el síntoma. Muchas veces, aunque parezca evidente el origen del dolor (dónde esta la masa), podemos llevarnos sorpresas relacionadas con la respuesta a procedimientos de este tipo que nos confirman que el origen del dolor es diferente al inicialmente considerado, y en algunas gratas ocasiones con respuestas clínicas más favorables.

- Procedimientos invasivos pronósticos.

La realización de procedimientos neurolíticos obliga previamente a la destrucción química, térmica o quirúrgica de cualquier estructura, a realizar un bloqueo pronóstico. Es decir, debemos utilizar el bloqueo como confirmación diagnóstica del origen del dolor, pero igualmente dentro del complejo paquete del dolor en el paciente con cáncer, va a permitirnos determinar qué tanto participa esa estructura blanco sobre la cual vamos a dirigir la neurolisis en el componente doloroso global. Esto permite identificar pacientes en quienes creemos que una determinada causa del dolor es determinante en la alteración global de la calidad de vida y de la funcionalidad, pero cuando realizamos la prueba pronóstica, ésta nos confirma que realmente no modifica significativamente esos dos aspectos sin justificar un procedimiento invasivo de grado de dificultad superior.

- Procedimientos invasivos terapéuticos.

Los procedimientos invasivos tienen como objetivo terapéutico primordial la posibilidad de controlar el dolor ejerciendo un efecto anal-

gésico directo sobre el mecanismo fisiopatológico generador del síntoma. Sin embargo, es importante aclarar que la evaluación de la eficacia clínica de un procedimiento invasivo no debe hacerse sólo en función de un número en la escala visual análoga. Debemos tener en cuenta:

1. Evaluación cuantitativa del dolor. Los valores en las escalas cuantitativas de dolor son de utilidad pero siempre analizadas en función de los puntos siguientes.
2. Evaluación cualitativa del dolor. Debemos utilizar escalas que nos permitan obtener una mayor información de las características del síntoma utilizando la Escala de McGill, el DN4 e incluso un diario del paciente en el que se pueda evidenciar cuál es el comportamiento del síntoma a lo largo del día y la noche.
3. Consumo de medicamentos. Los procedimientos invasivos cumplen con su objetivo, incluso en aquellos casos en donde no hay mejoría cuantitativa pero hay una mejor tolerancia a los medicamentos orales sin necesidad de ascender más en la dosificación o incluso pudiendo suspender algunas formas de medicamentos coadyuvantes.
4. Escalas de evaluación funcional. Puede que el síntoma persista pero el comportamiento a lo largo del día se modifique, permitiendo la marcha, permitiendo mayor movilidad en la habitación o en el hogar, permitiendo conciliar adecuadamente el sueño, recuperar funcionalidad, etc.
5. Escalas de evaluación de la calidad de vida. Puede que los procedimientos invasivos no logren mejorar los parámetros anteriores pero es suficiente si su realización se ve reflejada en una mejoría de la calidad de vida.

3. BLOQUEOS ANESTÉSICOS PERIFÉRICOS

Son procedimientos en los que se realiza la aplicación de sustancias anestésicas o antiinflamatorias en estructuras periféricas que incluyen los músculos, los tendones, las articulaciones, los nervios periféricos y los plejos. Son procedimientos que de una forma general cumplen con las siguientes características:

- Son procedimientos que se realizan de forma ambulatoria (excepto algunos casos en los que se prefiere dejar colocado un catéter para infusión continua de anestésicos locales).

- Utilizan como medicamentos anestésicos locales y/o esteroides.
- Requieren en algunos casos, dependiendo de la estructura a bloquear, imágenes radiológicas (fluoroscopio, Tac o ecografía) para tener la certeza del sitio exacto en el cual se va a aplicar el medicamento.
- Para los bloqueos de nervio periférico o de plexo puede ser indispensable el apoyo electrofisiológico o de estimulación periférica para corroborar y orientar el posicionamiento de la aguja.
- Debe hacerse con una técnica depurada por especialista capacitado.
- La técnica debe permitir la realización de procedimientos rápidos ya que son pacientes que difícilmente pueden mantener una misma posición en la mesa de trabajo.
- La técnica debe permitir que el procedimiento no sea más doloroso que la patología misma, por lo cual debemos tener en cuenta colocar una muy adecuada anestesia local y utilizar agujas de bajo calibre que hagan menos dolorosa su entrada.
- La técnica debe permitir que el procedimiento no se convierta en una hospitalización más o en un elemento que prolongue la estadía intrahospitalaria.

Incluimos dentro de estos procedimientos los siguientes:

- Bloqueo / Infiltraciones intrarticulares.
- Bloqueo / Infiltración de puntos gatillo y puntos miofaciales.
- Bloqueo / Infiltración de entesopatías.
- Bloqueo de nervios periféricos.
- Bloqueo de plexos.

Estos procedimientos pueden llegar a cumplir con los siguientes dilemas diagnósticos:

- Determinar el origen anatómico del dolor.

Existen situaciones particulares en las que es válido llegar a pensar que el origen del dolor puede ser secundario a un compromiso metastásico de una articulación (metástasis en articulación sacroiliaca). Su verificación puede hacerse a partir de un bloqueo selectivo de la misma con anestésico local y antiinflamatorio. Igualmente los síndromes miofaciales primarios pueden diagnosticarse y

tratarse con un bloqueo de puntos gatillo y de puntos miofaciales. Una entesopatía por sobrecarga biomecánica puede dar origen a dolores intensos y puede controlarse con un bloqueo selectivo del punto de inserción de dicho músculo. Dolores biomecánicos lumbares por sobrecarga en las articulaciones facetarias pueden ser tratados con un bloqueo selectivo del ramo dorsal correspondiente con dicha articulación. La presencia de osteonecrosis o incluso una bursitis inflamatoria o metastásica puede beneficiarse de un tratamiento percutáneo con bloqueo.

- Diferenciar entre dolor nociceptivo somático y nociceptivo visceral.

La representación dermatomérica del dolor visceral es de los dilemas terapéuticos y diagnósticos más difíciles. En cáncer, por el compromiso visceral tan frecuente, hay la tendencia a considerar todo dolor que se manifiesta en los dermatomas torácicos o abdominales como originado en las vísceras intrabdominales o torácicas. Sin embargo, es de utilidad conocer que la pared torácica y la pared abdominal puede ser generadora de dolor que puede ser de más fácil tratamiento. Realizar bloqueos de nervios periféricos (bloqueos intercostales), bloqueos de plexo celiaco o hipogástrico puede ayudarnos a hacer esa diferenciación y a acercarnos a un diagnóstico más certero.

- Diferenciar entre dolor nociceptivo y no nociceptivo.

Los bloqueos selectivos de nervios periféricos o de las raíces espinales pueden permitirnos llegar a diferenciar el dolor que se origina en el sistema nervioso de aquel que se origina en los demás tejidos. Esta determinación no solo ayuda en el proceso diagnóstico sino que permite orientar la utilización de medicamentos coadyuvantes específicos para dolor neuropático.

Dos situaciones específicas son de gran interés en el paciente con cáncer relacionado con estas técnicas regionales y es su utilización en el tratamiento de las fases de agudización del dolor. Planteamos la siguiente situación. Paciente con cáncer y dolor en tratamiento con opioides y otros analgésicos asociados consulta al servicio de urgencias o a la consulta especializada por un episodio agudo de dolor, a pesar de venir bien controlado hasta el inicio de estos síntomas, con el tratamiento previamente instaurado. Los procedimientos percutáneos permiten controlar esta agudización, evitando hospitalizaciones prolongadas en las que se inicie un proceso de titulación y ascenso de los opioides. Los procedimientos invasivos tienen indicación en el tratamiento de las fases de agudización en el paciente con dolor por cáncer. La segunda situación se relaciona con la realización de procedimientos mayores o menores en los

pacientes con cáncer, haciendo parte del tratamiento de su patología de base. En esa situación los bloqueos anestésicos intraoperatorios e incluso posoperatorios con colocación o no de catéter cumplen un papel esencial en el manejo global del dolor.

4. BLOQUEOS DE LA CADENA SIMPÁTICA

El sistema simpático ha sido reconocido como elemento generador de dolor desde el siglo pasado. René Leriche centró gran parte de su actividad académica y asistencial en el desarrollo de técnicas que permitieran diagnosticar y tratar el componente simpático de las manifestaciones dolorosas. Actualmente se conoce mucho más del papel del sistema nervioso autónomo y muy específicamente del sistema simpático en el proceso de aparición y mantenimiento del dolor. El dolor en el paciente con cáncer no es ajeno a esta situación y puede ser un elemento favorecedor de los síntomas, produciendo cambios distróficos pero incluso haciéndose presente en aquellos casos en los que los cambios asociados con el sistema autónomo no son evidentes. Los ganglios simpáticos funcionan como centrales de recolección de información somatosensorial asociada con los receptores adrenérgicos de los diferentes tejidos por lo cual se pueden convertir en activadores de síntomas incluso en aquellos casos en los cuales no se demuestran cambios evidentes asociados con la función autónoma de la zona en donde hay compromiso doloroso. En ese contexto es pertinente en el dolor crónico intratable de los pacientes con cáncer beneficiarlos al menos con la duda respecto al papel del componente autónomo simpático como generador del dolor. La mayoría de los procedimientos dirigidos a la cadena simpática cumplen con algunas características generales que hacen de ellos una muy buena opción terapéutica para los pacientes con cáncer. Entre ellas mencionamos:

- Son procedimientos percutáneos que no requieren, por lo general, de técnicas quirúrgicas abiertas que impliquen un grado mucho mayor de invasividad.
- Al ser procedimientos percutáneos pueden realizarse de manera ambulatoria, no requiriendo que el paciente se aleje de su hogar y de su familia (este planteamiento se convierte en esencial cuando hablamos de pacientes con cáncer en quienes buscamos aumentar la calidad de vida en sus últimos días, siendo frente a su familia, en su hogar, sin requerir "medicalización", los objetivos principales del manejo).
- Dependiendo de la experiencia técnica del médico tratante puede incluso realizarse el procedimiento con anestesia local, eliminando

las restricciones y los riesgos inherentes a la anestesia general o local asistida. Esta consideración es relevante cuando el paciente sufre de una patología maligna que compromete por lo general más de un sistema y cuyo estado general puede estar perturbado.

- Los procedimientos percutáneos para el tratamiento del dolor de una forma general pero sobre todo en aquellos pacientes con una patología maligna de base y a quienes se les va a realizar procedimientos sobre la cadena simpática (procedimientos que implican introducir la aguja a estructuras profundas) deben realizarse con una técnica que no convierta el procedimiento en más doloroso que el dolor mismo. Esta consideración se aplica desde el trato al paciente en la sala de espera (el tiempo más corto posible de espera antes del procedimiento), pasando por la canalización de la vía venosa periférica (utilizar pomada EMLA) y por supuesto incluyendo la técnica misma de realización del bloqueo. Incluimos en este contexto las siguientes recomendaciones generales que por sus características deberían cumplirse no solamente en el paciente con cáncer sino en cualquier paciente con dolor crónico:
 - Indispensable y obligatoria la realización de estos procedimientos bajo visión fluoroscópica, no sólo porque sin ella es imposible llegar a estructuras profundas de la cadena simpática con una certeza suficiente como para asegurar un resultado, sino porque la precisión anatómica que ofrece la visión directa del procedimiento (en manos expertas) permite reducir los tiempos del procedimiento, disminuyendo los intentos fallidos de llegar al blanco terapéutico.
 - La posición del paciente en la mesa quirúrgica (o mesa radio lucida de procedimientos) debe ser lo más cómoda, evitando que sea colocado directamente sobre las superficies duras y frías. En este contexto hay que señalar la importancia del respeto al pudor del paciente (más pertinente en mujeres, mayores, al final de la vida o con una patología maligna), procurando mantenerlo cubierto incluso durante el proceso de preparación del área terapéutica.
 - El sitio de punción debe ser escogido después de haber identificado reparos anatómicos sobre la superficie del paciente y haberlos verificado con las imágenes de prueba de la fluoroscopia directa. Esto permite reducir el número de punciones sobre la piel. Recordar que la inervación sensitiva de la piel tiene una mayor concentración de terminaciones libres que hace que ese primer pinchazo sea aún más doloroso que cualquiera. Entre

menos veces pinchemos la piel, mejor. Medidas sencillas pueden aliviar ese primer dolor. Utilizar previamente una aguja de insulina permite que ese primer dolor sea menor y asegura que ese primer centímetro de anestésico quede en la piel y en el tejido celular subcutáneo que son los que más duelen. La premisa de "otro pinchazo" aduciendo que es más fácil hacer un solo pinchazo directamente con la cánula de bloqueo es pensada sólo en la comodidad del médico ya que este anestésico permite que la introducción de la cánula de bloqueo se haga a través de un tejido que está ya anestesiado.

- El dolor inicial, durante el bloqueo, depende igualmente de la velocidad de entrada del anestésico. La distribución del anestésico en los tejidos puede hacerse menos dolorosa si disminuimos la velocidad de entrada del anestésico. Haciéndolo despacio y permitiendo que el anestésico se vaya distribuyendo lentamente en el tejido celular subcutáneo y luego en la piel podemos disminuir la sensación dolorosa. Evite utilizar en esa fase inicial jeringas de volúmenes altos (20 cc) ya que la aplicación del anestésico con estas produce una mayor presión en el momento de entrada del medicamento.
- Cuando se va a escoger la cánula para el bloqueo profundo de la cadena simpática muchas veces se prefieren cánulas más gruesas y largas bajo la premisa de que este mayor diámetro de la aguja permite direccionarla más fácil a estructuras profundas. Este argumento es válido para el médico inexperto que dude en poder llegar a la estructura profunda seleccionada. Pero si pensamos en el bienestar del paciente y disponemos de una técnica pulcra con muy buena orientación anatómica podemos usar cánulas largas de diámetro delgado (el más delgado) porque no vamos a necesitar de la fuerza de la aguja para poder encontrar el blanco terapéutico.
- La cánula delgada con movimientos lentos, nunca bruscos y progresivos hace de estos procedimientos rápidos y eficaces.
- Procedimientos de 30 a 45 minutos "tratando" de llegar al blanco terapéutico deben ser abandonados. Los procedimientos percutáneos de dolor deben ser menos dolorosos que el dolor mismo que vamos a tratar.
- Es frecuente que los procedimientos percutáneos sobre la cadena simpática requieran repetirse dos o tres veces. Si el procedimiento duele intensamente, muy seguramente el paciente no deseará

repetírselo. Podemos aducir que le damos al paciente una buena anestesia general o local asistida, pero no es lógico cubrir las deficiencias técnicas con medicamentos que incrementan los riesgos y los gastos asociados al tratamiento.

La cadena simpática tiene una distribución anatómica que le permite participar activamente en el dolor de todas las regiones del cuerpo. Esta característica anatómica permite su utilización en gran variedad de cuadros dolorosos. Entre los bloqueos de la cadena simpática que más son utilizados señalamos:

- Ganglio esfenopalatino. Es una de las más importantes estructuras nerviosas extracraneales que dan inervación múltiple a la cara y a la extremidad cefálica. Tiene un contingente motor, sensitivo y uno autonómico muy importante. Se encuentra localizado en la fosa pterigopalatina y puede ser bloqueado a partir de técnicas percutáneas sencillas. Se indica su bloqueo en: dolor que compromete la cara y la cabeza, neuralgia esfenopalatina, neuralgia atípica del nervio trigémino, migraña, cefalea tipo cluster, dolor facial atípico, dolor por infiltración tumoral de la cara.
- Cadena simpática cervicotorácica (ganglio estrellado). Produce su bloqueo una interrupción simpática ipsilateral de la cabeza, el cuello, el miembro superior y el tórax. Se utiliza entonces en las formas dolorosas de patologías malignas que comprometen la cara y el cuello. Se incluyen el dolor por herpes zoster (patología asociada a los pacientes inmunosuprimidos por patologías malignas), metástasis vertebrales cervicales, dolor neuropático secundario a quimioterapia o radioterapia, lesiones del sistema nervioso central, síndrome doloroso regional complejo, entre otros (Figuras 1, 2, 3, 4).
- Cadena simpática torácica. El bloqueo de la cadena simpática torácica permite mejoría del dolor en pacientes con dolor herpético o postherpético torácico, dolor pancreático por pancreatitis aguda o por tumor pancreático, dolor torácico, de pared torácica o esofágica tanto de origen benigno como maligno y puede igualmente ser un elemento terapéutico para el manejo de dolor agudo posoperatorio después de cirugía abdominal.
- Plejo celiaco. Es una fina red que rodea la arteria celiaca y la aorta anterior adyacente. Su bloqueo busca depositar el anestésico en la porción más anterior a estos grandes vasos. Se indica su uso en dolor pancreático de origen tumoral, dolor producido por pancreatitis crónica recidivante y en dolor simpático abdominal, retroperitoneal o de la pared abdominal.

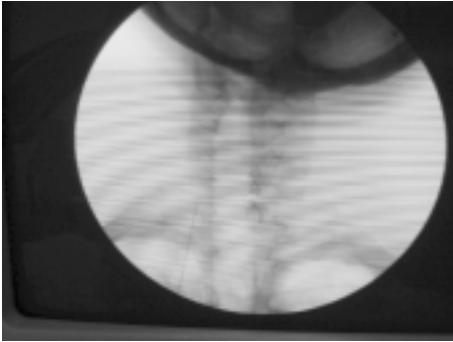


Figura 1. Bloqueo de la Cadena Simpática Cervical. Radiografía en una proyección anteroposterior que muestra la columna cervical y una aguja de punción colocada en contacto con la línea imaginaria que relaciona la porción lateral de los cuerpos vertebrales. La punta de la aguja está colocada en la vértebra C7, sitio de ubicación del Ganglio Estrellado.

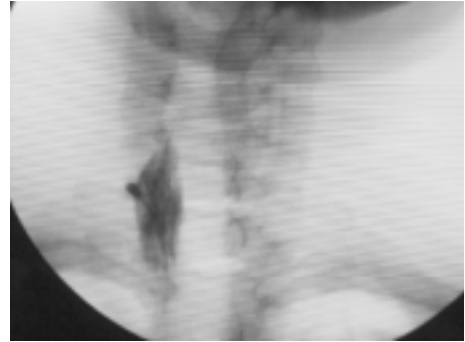


Figura 3. Bloqueo de la Cadena Simpática Cervical. Radiografía en una proyección anteroposterior que muestra la columna cervical y una aguja de punción colocada en contacto con la vértebra C7, sitio de ubicación del Ganglio Estrellado. Medio de contraste aplicado para ver el adecuado desplazamiento en el espacio virtual donde se encuentra el sistema simpático cervical. Esta aplicación permite igualmente verificar la posición de la aguja.

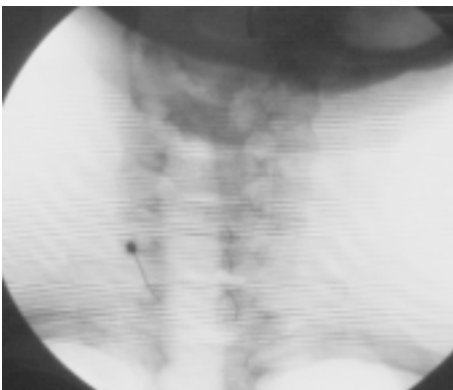


Figura 2. Bloqueo de la Cadena Simpática Cervical. Radiografía en una proyección anteroposterior que muestra la columna cervical y una aguja de punción colocada en contacto con la línea imaginaria que relaciona la porción lateral de los cuerpos vertebrales. La punta de la aguja está colocada en la vértebra C7, sitio de ubicación del Ganglio Estrellado.

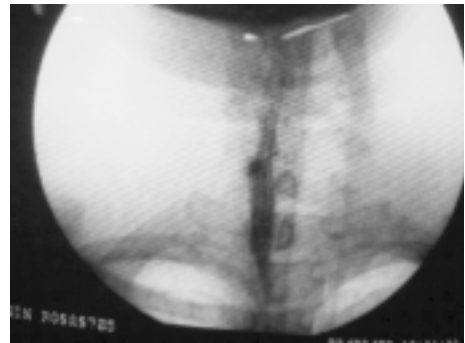


Figura 4. Bloqueo de la Cadena Simpática Cervical. Radiografía en una proyección anteroposterior que muestra la columna cervical y una aguja de punción colocada en contacto con la vértebra C6, sitio de ubicación del Ganglio Estrellado. Medio de contraste aplicado para ver el adecuado desplazamiento en el espacio virtual donde se encuentra el sistema simpático cervical. Esta aplicación permite igualmente verificar la posición de la aguja.

- Nervios esplácnicos. Se utiliza junto con los bloqueos del plejo celiaco en el tratamiento de dolor maligno del abdomen superior (cáncer pancreático, entre otros).
- Cadena simpática lumbar. Se encarga de la inervación simpática de las extremidades inferiores los ganglios comprendidos entre L1 y L3. Su bloqueo se indica en dolor simpático de las extremidades inferiores, insuficiencia vascular periférica aguda de los miembros inferiores, dolor neuropático periférico de las extremidades inferiores y síndrome doloroso regional complejo de las piernas (Figuras 6 y 7).
- Plejo hipogástrico superior. Se indica su realización en aquellos dolores de diverso origen, incluyendo neoplásico, de la región pélvica.
- Ganglio impar de Walter. Aunque aún sigue siendo controvertida su utilización, el ganglio impar de Walter parece participar en la presencia de dolor en la región pélvica y aparato genitourinario (Figura 5).

5. ESTEROIDES EPIDURALES

La aplicación de esteroides en el canal espinal es ampliamente utilizada en patologías benignas de la columna vertebral con resultados muy favorables que permiten una recuperación funcional rápida y un control adecuado del dolor. Su efecto en las patologías degenerativas de la columna lumbar que producen dolor somático y dolor neuropático radica no solamente en un mecanismo antiinflamatorio sino igualmente un efecto antineuropático al inhibir la hiperactividad neuronal no sólo en el ganglio de la raíz dorsal sino también en el cuerno posterior de la medula. La combinación de los esteroides con el anestésico permite obtener este triple efecto que redundará en los resultados finales del tratamiento no solo en el componente somático sino igualmente en el neuropático (Figura 8). En el paciente con patologías malignas se cumplen algunas consideraciones particulares:

- Paciente con patología maligna en fase metastásica que compromete el espacio epidural y en quien los analgésicos opioides e incluso la radioterapia (la utilidad de la radioterapia en el control del dolor en pacientes con patología maligna es ampliamente demostrada) no le permiten un control adecuado de los síntomas puede beneficiarse de los esteroides epidurales. Es claro que los esteroides no van a modificar el comportamiento de la metástasis pero pueden disminuir el efecto inflamatorio del tejido tumoral y del tejido epidural circundante.

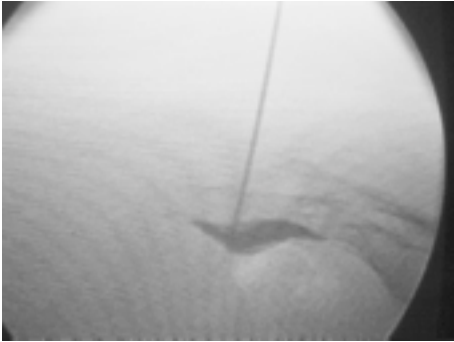


Figura 5. Bloqueo del Ganglio Impar de Walter. Radiografía lateral del cóccix con aguja colocada en el espacio precocigeo y medio de contraste que dibuja adecuadamente esta superficie verificando la posición de la aguja.

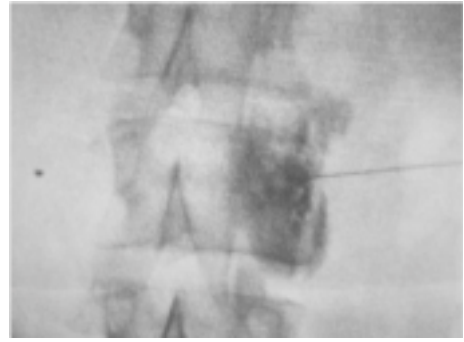


Figura 7. Bloqueo de la cadena simpática lumbar. Radiografía simple en una proyección anteroposterior que muestra abordaje lateral de la cadena simpática lumbar. El medio de contraste se ubica en el aspecto anterior de la vértebra verificando la posición de la aguja.



Figura 6. Bloqueo de la cadena simpática lumbar. Radiografía simple en una proyección lateral que muestra abordaje lateral de la cadena simpática lumbar. El medio de contraste se ubica en el aspecto anterior de la vértebra verificando la posición de la aguja.

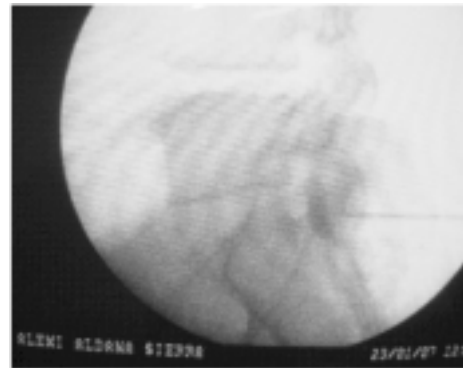


Figura 8. Radiografía en una proyección lateral que muestra la aguja de Tuohy en el espacio epidural y el medio de contraste verificando la posición de la aguja.

- Los pacientes con patologías malignas que se encuentran por encima de la quinta década de la vida tienen la posibilidad de presentar dolor en la columna lumbar o cervical asociado al componente degenerativo inherente con la edad. En este grupo de pacientes los procedimientos epidurales de aplicación de esteroides mantienen su indicación.

- Pacientes en fases terminales de su enfermedad maligna y con dolor por infiltración o por compresión de las raíces lumbares o sacras pueden ver aliviados sus últimos días con procedimientos epidurales que pueden modificar el componente inflamatorio.
- El mito de la utilización de los esteroides intratecales está asociado a la posibilidad de desarrollar aracnoiditis. Se ha logrado determinar cómo esa reacción aracnoidea se presenta cuando la aplicación de los esteroides intratecales se hace de forma repetida en varias oportunidades. Igualmente si fuera real el riesgo de presentar fenómenos de aracnoiditis en los pacientes con patologías malignas, puede no existir el tiempo necesario para que estos cambios aparezcan.

6. NEUROLISIS

El concepto de neurolisis es ampliamente conocido en el proceso de desarrollo de los procedimientos invasivos de tratamiento del dolor crónico. La definición estricta de este término está relacionada con el proceso de crear una lesión en el sistema nervioso, incluyendo tanto el sistema nervioso central (estructuras cerebrales, tronco cerebral y medula ósea) como el sistema nervioso periférico (raíces espinales, plexos nerviosos, nervios periféricos). Igualmente del término neurolisis se extrapola el concepto de gangliolisis asignado para la lesión de estructuras ganglionares que incluye no solo los ganglios simpáticos (sistema nervioso autónomo) sino igualmente los ganglios de la raíz dorsal y los ganglios de los nervios craneales (Figura 9). La realización de una neurolisis (o gangliolisis) se puede hacer utilizando diferentes elementos:

- Neurolisis química: se relaciona con la utilización de sustancias químicas para producir la lesión en el sistema nervioso o ganglionar. Entre las sustancias más utilizadas señalamos el alcohol absoluto, fenol al 7% o incluso el glicerol. La técnica depende de la estructura anatómica a lesionar pero no difiere de la técnica específica de bloqueo de la misma estructura neural. Tiene un componente particular la técnica de realización de neurolisis subaracnoideas que buscan destruir las raíces espinales en su porción intradural con la aplicación de estas sustancias directamente a través de una punción subaracnoidea. Su efecto, dependiendo del objetivo deseado, no se limita a las raíces espinales sino igualmente a la medula. El contacto del alcohol con las estructuras neurales produce una extracción de lípidos y precipitación de proteínas, rompiendo las cadenas de mielina e interrumpiendo la conducción. Cuando se logra afectar el cuerpo neuronal se impide la regeneración, en el caso contrario una

reinervación puede aparecer o, más grave aún, la formación de neuromas. Los aspectos favorables de estas técnicas (en general) son lo simples y económicas de realizar. La disponibilidad de estas sustancias en muchos hospitales permite que su realización sea más sencilla. La limitación es la imposibilidad para determinar precisamente cuál va a ser realmente la extensión de la lesión producida por la sustancia química ya que la difusión de la sustancia lítica no es fielmente asociada a la técnica. Igualmente estas sustancias producen una reacción inflamatoria alrededor de la estructura neural que puede convertirse a mediano plazo en un generador de dolor con el agravante de que un segundo procedimiento no va a permitir que la sustancia lítica tenga una adecuada difusión.

- Neurolisis quirúrgica: la cirugía ha sido el principio básico de todos estos tratamientos percutáneos. El término, incluso, se aplicó inicialmente a la realización de técnicas abiertas de sección de las raíces o de los nervios periféricos (Foerster a comienzos del siglo pasado). Sin embargo, no podemos ver la cirugía como una opción anticuada y mandada a recoger. Dentro de la medicina contemporánea es la cirugía la que ha mostrado avances más notorios con técnicas mínimamente invasivas, monitoreo electrofisiológico e incluso se logró vencer la gran limitante del ojo humano y poder magnificar las estructuras con visión microscópica. Esto hace que las técnicas de neurolisis quirúrgica pueden realizarse bajo nuevos parámetros que hacen que sean técnicas presentes en el arsenal terapéutico del dolor. Entre estas características mencionamos:
 - Técnicas mínimamente invasivas.
 - Monitoreo electrofisiológico.
 - Procedimientos selectivos que permiten producir secciones parciales o secciones puramente sensitivas que limitan las secuelas.
- Neurolisis mecánica: ampliamente utilizada para el tratamiento de la neuralgia esencial del nervio trigémino, se puede realizar una compresión mecánica regulada que va a producir una lesión irreversible de algunas de las fibras asociadas con la conducción del dolor. Mediante técnicas percutáneas se puede introducir un balón de Fogarty en el cavum de Meckel a través del foramen oval y producir una lesión mecánica del ganglio de Gasser.
- Neurolisis por radiofrecuencia (RF o pRF): las técnicas de radiofrecuencia se han utilizado desde la segunda mitad del siglo pasado. Utilizan un generador de ondas de radiofrecuencia que son ondas

electromagnéticas que se desplazan en el aire y que generan en los tejidos que entran en contacto con ellas una fricción de átomos que produce calor. No es la onda la que lleva el calor sino es el tejido con el que entra en contacto la onda el que va a generar el calor. Entre más cerca esté de la onda, más calor se producirá. Estas ondas son las que igualmente se utilizan en muchos hogares en todo el mundo cuando se calientan los alimentos en los hornos microondas. La técnica de colocación de la aguja es la misma que para cualquiera de los bloqueos, cambiando solamente que en vez de suministrar un medicamento a través de la aguja vamos a introducir un electrodo a través del cual van a pasar las ondas ya descritas. La radiofrecuencia "tradicional" (RF) produce lesión por una elevación considerable de la temperatura, con un rango de 60°C a 90°C. Más recientemente surgió la radiofrecuencia "pulsada" que utiliza las mismas ondas pero con un patrón de movimiento diferente sin producir temperaturas tan elevadas como la RF (Figura 9).

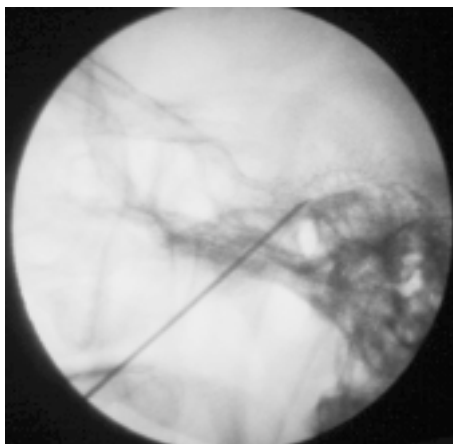


Figura 9. Radiografía en una proyección lateral del cráneo que muestra aguja de radiofrecuencia que penetra por el foramen oval y llega a estar en contacto con el ganglio de Gasser para la realización de gangliolisis. Se puede observar la adecuada alineación del piso de la fosa anterior, del reborde de la silla turca y de la pirámide petrosa.

El proceso de selección de los pacientes candidatos para un procedimiento de neurolisis depende de varios conceptos importantes:

- Expectativa de vida. Estos procedimientos pueden producir una mejoría superior a tres meses y que puede incluso llegar a varios años o indefinida. La justificación de su realización va a depender de la expectativa de vida del paciente. Si es superior a los tres meses es más que justificado el procedimiento. Si es inferior a los tres meses tiene una mayor indicación los procedimientos de bloqueo.
- Localización del dolor. Dolores muy bien localizados y dependientes de unas pocas estructuras nerviosas (varios nervios o un plejo) pueden verse favorecidos por estas técnicas. Dolor difuso e inespecífico tiene menos respuesta a estas técnicas. Dolor regional puede ver-

se beneficiado de las neurectomías subaracnoideas que pueden comprometer regiones amplias de origen anatómico del dolor.

- Tipo de dolor. Importante diferenciar si el componente primordial del dolor es somático, neuropático o distrófico, ya que para cada una de estas formas de dolor existe un procedimiento específico.

7. SÍNDROMES DOLOROSOS ESPECÍFICOS

- a. Metástasis óseas. Son la causa más frecuente de dolor por cáncer. Los tumores que más frecuentemente generan metástasis óseas son el cáncer de seno, próstata, riñón y tiroides. Su incidencia en el paciente con cáncer llega hasta un 66%, siendo la suma de seno y próstata 90% del total de metástasis óseas. Producen un dolor de características mecánicas que se activa con el movimiento y se asocia a la importante inervación sensitiva que tiene el periostio de los huesos. Otras dos situaciones asociadas al cáncer van a producir dolor óseo importante; estas son las osteonecrosis asociadas a la irradiación o incluso al consumo crónico de corticoesteroides. La utilidad de los procedimientos percutáneos en esta forma de dolor es muy limitada, pudiendo solamente con las infiltraciones locales mitigar parcial y temporalmente el dolor. Bloqueos de nervios periféricos dirigidos al nervio que controla la inervación del periostio del hueso afectado pueden realizarse pero con una efectividad limitada. Los bloqueos de la cadena simpática pueden convertirse en una opción a utilizar.
- b. Metástasis vertebrales. Son las vértebras el sitio más frecuente de compromiso óseo de un cáncer. Los que más frecuentemente producen este tipo de extensión son el de seno, pulmón, próstata y riñón. Producen por lo general un dolor de características mecánicas y somático, exceptuando cuando tienen un colapso vertebral que produce compresión medular por modificación de la curvatura normal de la columna o cuando la extensión del tejido tumoral invade el canal vertebral y compromete el sistema nervioso central. En esta situación con presencia de déficit neurológico progresivo la indicación quirúrgica puede hacerse inminente. Recordar que existe igualmente la posibilidad de encontrar metástasis intramedulares que tienen una progresión rápida y cuyo tratamiento se limita al uso de corticoesteroides y la radioterapia, con un pronóstico funcional malo. El dolor producido por las metástasis vertebrales en su fase de compromiso mecánico puede ser tratado con un procedimiento percutáneo bastante bueno como es la vertebroplastia (Figuras 10, 11, 12, 13, 14). Este procedimiento consiste en introducir una cánula a través del pedículo de la vértebra o por una vía paravertebral



Figura 10. Resonancia de columna torácica en una proyección sagital y secuencia de T2 que muestra acuñamiento patológico del cuerpo vertebral de T6, posiblemente de origen metastásico.

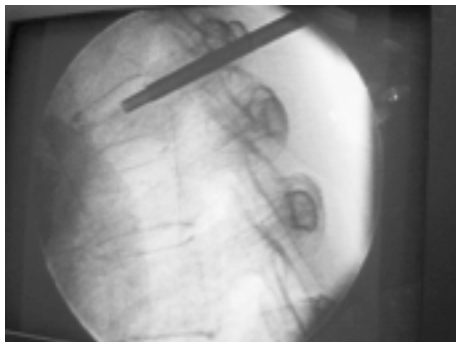


Figura 12. Radiografía de la columna torácica en una proyección lateral del mismo paciente de las figuras 10 y 11. Se observa cánula de biopsia entrando por el pedículo y aproximándose al cuerpo vertebral. A través de la cánula se observa el paso de la trefina de biopsia. Procedimiento a realizar por neurocirujano o especialista en dolor.

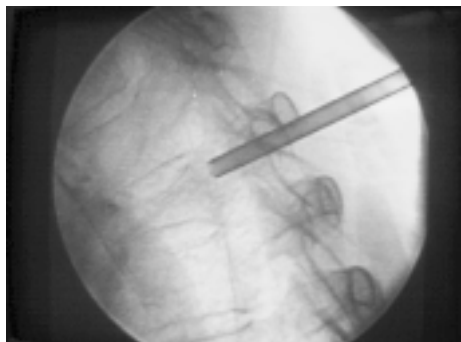


Figura 11. Radiografía de la columna torácica en una proyección lateral del mismo paciente de la figura 10. Se observa cánula de biopsia entrando por el pedículo y aproximándose al cuerpo vertebral. A pesar de ser una vértebra torácica alta es posible que el especialista en dolor introduzca la cánula de biopsia sólo con visión fluoroscópica, evitando la necesidad de TAC.

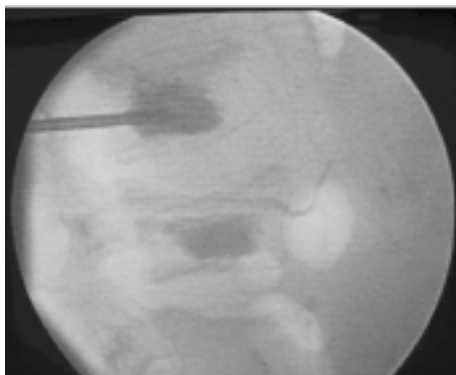


Figura 13. Radiografía de la columna torácica en una proyección lateral. Se observa vertebroplastia en dos niveles.

hasta llegar al centro del cuerpo vertebral afectado. Una vez verificada la posición de la cánula se inyecta cemento óseo. La integridad del muro posterior de la vertebra es indispensable para su realización (aunque hoy en día dependiendo del grado de daño del muro posterior se puede proceder a la realización de la técnica). El efecto

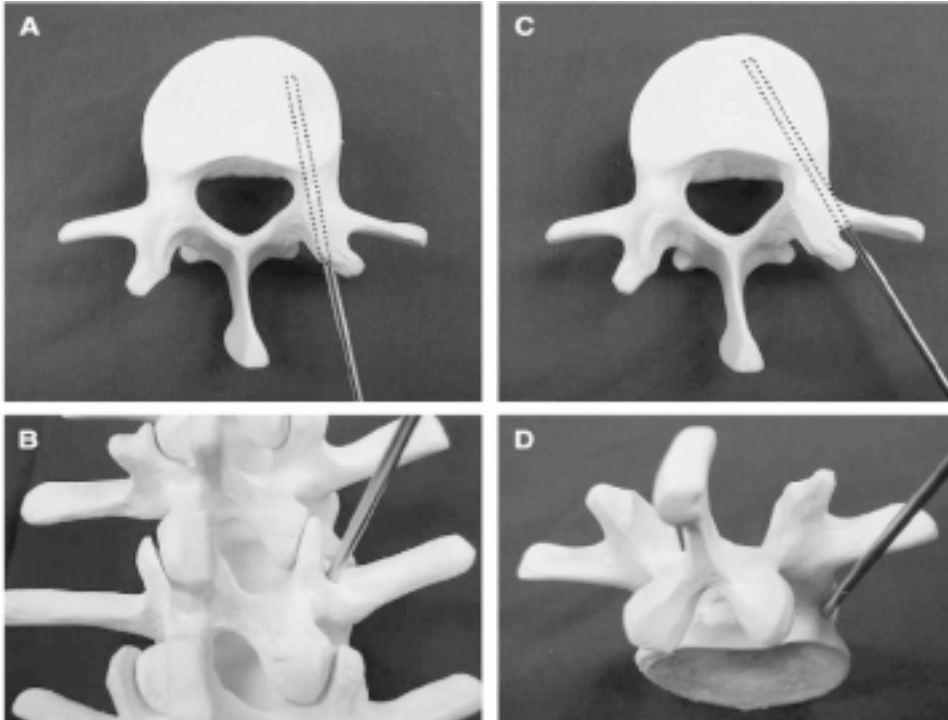


Figura 14. Esquema que muestra en especímenes anatómicos los sitios de entrada de la cánula en la vértebra para procedimientos de vertebroplastia. A. Transpedicular transfacetario. B. Transpedicular por fuera de la faceta. C y D. Paravertebral.



Figura 15. Radiografía anteroposterior de la columna toracolumbar. A la izquierda fractura patológica vertebral. A la derecha fractura tratada con vertebroplastia.

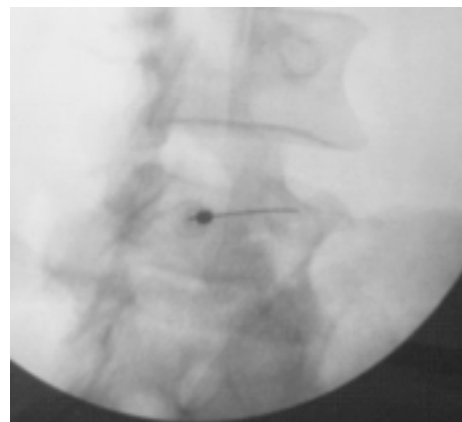


Figura 16. Radiografía de la columna lumbar en una proyección oblicua que muestra aguja en sitio de contacto con el ramo dorsal de la raíz espinal.

de este cemento sobre el cuerpo vertebral fracturado es doble ya que permite una estabilización mecánica que fortalece las trabéculas óseas e igualmente el calor que el cemento produce en el proceso de fraguado puede producir un efecto neurolítico térmico sobre las terminaciones nerviosas (Figura 15). Una de las posibles complicaciones asociadas a esta técnica es que la vertebra afectada al recuperar su consistencia con el cemento intravertebral se convierte en un pistón sobre las vértebras adyacentes debilitadas o igualmente afectadas, favoreciendo el acuñaamiento de los segmentos adyacentes.

- c. Dolor pos-amputación. El dolor que acompaña a los pacientes que han tenido que ser sometidos a la amputación de una extremidad por causas traumáticas o incluso por lesiones neoplásicas es bastante frecuente. No es posible hablar de un solo tipo de dolor posamputación ya que pueden presentarse diversos síndromes dolorosos. El paciente que ha tenido una amputación puede tener:
- Dolor somático en el muñón. Un muñón mal diseñado, una espica de hueso persistente, una protección muscular ineficiente pueden fácilmente ser un estímulo nociceptivo doloroso. Su tratamiento puede requerir en muchos casos una reintervención que permita remodelar el muñón y corregir las deficiencias.
 - Dolor somático de las estructuras adyacentes. La pérdida de una extremidad va a generar una alteración en el balance biomecánico generando sobrecarga a las estructuras musculares y articulares vecinas. Su tratamiento depende del uso de analgésicos simples y antiinflamatorios pero sobre todo un programa de fortalecimiento de esas estructuras que deberán someterse a un mayor esfuerzo biomecánico. Los procedimientos de infiltración dirigidos a los puntos dolorosos musculares, entesopatías e incluso articulares pueden ayudar en el proceso de control del dolor. Los bloqueos articulares son igualmente beneficiosos (Figura 16).
 - Dolor somático asociado al uso de prótesis. El uso de las prótesis dirigidas a las extremidades puede convertirse en un estímulo nociceptivo ya que el peso de estos implementos puede llegar a ser muy alto para las superficies articulares en donde se debe anclar.
 - Dolor neuropático localizado en el muñón. La sección de los nervios periféricos puede generar dolor neuropático en el muñón y en la porción proximal de la extremidad afectada. En algunos de estos casos el origen del dolor puede ser que el extremo del nervio esté mal protegido por el paquete muscular o por la formación de neuromas en los extremos del nervio seccionado. Los procedimien-

tos percutáneos útiles en este tratamiento son varios: infiltración de puntos gatillo, bloqueo anestésico del extremo distal del nervio, bloqueo proximal del nervio periférico, neurolisis del nervio periférico comprometido (debe tenerse en cuenta que esta neurolisis puede debilitar el extremo distal del muñón).

- Dolor neuropático de tipo miembro fantasma doloroso. Recordemos que la frecuencia de sensación de miembro fantasma es alta, por no decir que en todos los pacientes amputados; sin embargo, no a todos ellos les duele el extremo del miembro que fue amputado. Entendiendo la fisiopatología del dolor de miembro fantasma podemos asumir que aunque los mecanismos generadores están a nivel central, la hiperactividad del extremo del nervio seccionado puede igualmente favorecer el dolor. Por esta razón los procedimientos percutáneos sobre el nervio periférico están indicados, los procedimientos de neurolisis con pRF en el ganglio de la raíz dorsal y también los procedimientos neuroquirúrgicos de neuroestimulación.
 - Síndrome doloroso regional complejo. La modificación en las características autonómicas del muñón puede sugerir la presencia de un SDRC. Su tratamiento percutáneo incluye para las extremidades inferiores el bloqueo de la cadena simpática lumbar y para las extremidades superiores el bloqueo del ganglio estrelado. Dependiendo de su utilidad, tendrán cabida las respectivas gangliolisis.
- d. Dolor facial por compromiso de pares craneales. Los tumores que comprometen la cara y el cuello tienen múltiples estructuras nerviosas relacionadas que pueden infiltrar o comprimir. Estos dolores neurálgicos son por lo general intolerables e incluso suicidantes. Procedimientos percutáneos de bloqueo de las terminaciones nerviosas pueden ser realizados, pero frecuentemente se requiere realizar gangliolisis del ganglio de Gasser a través del foramen oval, gangliolisis del nervio glosofaríngeo en su porción intracraneal o extracraneal, gangliolisis esfenopalatina, entre otras.
- e. Dolor pos-mastectomía. Se calcula que un tercio de las mujeres tratadas por cáncer de seno presentan dolor crónico. Entre ellas 10% a 64% presentan una forma variable de miembro fantasma. Se asocia la presencia del dolor a una lesión del nervio intercostobraquial que en sus variantes anatómicas puede llegar a ser más grande. En 80% a 100% el dolor crónico es debido a una alteración del nervio intercostobraquial o del nervio torácico largo. Dependiendo de las características del dolor, puede realizarse bloqueo de nervio periférico o bloqueo de la ca-

dena simpática torácica o cervicotorácica. Dependiendo de su respuesta se puede realizar la respectiva gangliolisis o neurolisis.

- f. Dolor pos-toracotomía. Cerca del 50% de los pacientes a quienes se les ha realizado una toracotomía pueden presentar dolor neuropático secundario. Su tratamiento puede incluir la realización de bloqueos de nervio periférico o sobre la cadena simpática torácica.

8. CONCLUSIONES

El tratamiento del dolor en los pacientes con cáncer requiere primero que abandonemos los estigmas preconcebidos que acompañan frecuentemente las patologías dolorosas crónicas. En este grupo de paciente los estigmas abundan, no solo para el tratamiento general de los síntomas, sino también sobre el tratamiento intervencionista del dolor. En ese contexto debemos tener en cuenta que:

- No todos los dolores en los pacientes con cáncer son de tipo nociceptivo somático por infiltración directa de la neoplasia.
- En la evolución de los pacientes con cáncer son muchas las variedades de síntomas dolorosos que pueden aparecer y deben ser analizados cada uno de ellos de una forma independiente.
- El tratamiento del dolor por cáncer no es única y exclusivamente los opioides.
- Muchos pacientes no responden al tratamiento con opioides y requieren de otras opciones terapéuticas.
- El padecer una patología maligna no excluye a estos pacientes de la utilización de técnicas diferentes a los opioides.
- Tres semanas sin dolor en un paciente con dolor maligno son como varios meses en un paciente con dolor de origen benigno.
- El costo-beneficio de los procedimientos percutáneos en los pacientes con cáncer es muy superior incluso, que el de medicamentos ampliamente utilizados.
- Los riesgos inherentes a procedimientos percutáneos pueden ser incluso menores que los de medicamentos comúnmente usados en el paciente con cáncer.
- Es una obligación informar a los pacientes con cáncer de todas las opciones para el tratamiento del dolor. No debemos "esconder las cartas" solo por no saber realizar los procedimientos percutáneos.

TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO DEL DOLOR POR CÁNCER

JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo en el tratamiento del dolor se inició con las primeras descripciones anatómicas y fisiológicas relacionadas con la determinación del sistema nervioso. De la mano de los pioneros de las ciencias neurológicas se fue ampliando el entendimiento de las diferentes vías del dolor y del proceso fisiopatológico asociado con las patologías dolorosas. Fueron estos pioneros quienes comenzaron a proponer algunos de los primeros tratamientos del dolor. Es así como las técnicas neuroquirúrgicas del tratamiento del dolor han servido de potencializador en el entendimiento de los mecanismos generadores del dolor. Estas técnicas han evolucionado a procedimientos cada vez más perfeccionados, menos invasivos y con mejores resultados. Al igual que se indican estos tratamientos en el dolor de origen benigno, los pacientes con dolor por cáncer pueden beneficiarse de procedimientos neuroquirúrgicos que permitan mejorar la calidad de vida, la funcionalidad y la intensidad del dolor. Estas técnicas deben analizarse no a la luz de las primeras descripciones hechas en la mayoría de ellos a comienzos del siglo pasado sino acompañadas por múltiples desarrollos tecnológicos que permitieron hacer evolucionar los procedimientos.

- Los conceptos básicos de neurofisiología han permitido entender mejor los mecanismos asociados con el proceso de origen del dolor crónico de origen maligno o benigno.
- Se desarrolló el concepto neuroquirúrgico de "Neuromodulación" aplicado no sólo al tratamiento del dolor sino a otras patologías como parkinson, epilepsia, espasticidad, movimientos anormales, etc.
- Se desarrollaron las técnicas electrofisiológicas de evaluación de las funciones neurológicas que se aplican para las valoraciones prequirúrgicas de diagnóstico pero igualmente para monitoreo intraoperatorio. Entre las posibilidades de monitoreo se encuentran:

potenciales evocados somatosensoriales (evaluación y seguimientos de la función de los cordones posteriores), potenciales evocados motores (evaluación y seguimiento de la función de los cuernos anteriores), potenciales evocados auditivos precoces (evaluación y seguimiento indirecto de la función del tallo cerebral), electromiografía y velocidades de conducción, etc.

- Técnicas microquirúrgicas de tratamiento. En la primera mitad del siglo XX el ojo humano fue la gran limitación para hacer nuevos procedimientos neuroquirúrgicos. Fue con la introducción del microscopio quirúrgico de alta resolución que se ha podido vencer esa limitante ocular y se comenzó a realizar procedimientos microquirúrgicos de tratamiento del dolor.
- Nuevos implementos que acompañaron los microscopios de alta resolución permitieron darle mayor seguridad a las técnicas desarrolladas.
- Nuevos conceptos de neuromodulación eléctrica con la utilización de sistemas implantables de control del dolor.
- Nuevos conceptos de neuromodulación química con la utilización de sistemas implantables de infusión continua de medicamentos intratecales.
- Desarrollo de equipos multidisciplinarios de análisis de pacientes con dolor crónico que determinaban las indicaciones terapéuticas y los objetivos quirúrgicos.

2. NEUROMODULACIÓN

Las funciones neurológicas se desarrollan a partir del desplazamiento de una señal eléctrica a través del sistema neuronal. Esa conducción de la señal eléctrica va acompañada de liberación de diversos tipos de neurotransmisores. Toda señal eléctrica va acompañada de una respuesta neuronal. El tipo de respuesta neuronal está determinado por el tipo de señal eléctrica y por consiguiente por la concentración de neurotransmisores. Este principio se aplica no solo para la evaluación y tratamiento del dolor sino para todos los procesos fisiológicos desarrollados en el sistema nervioso. A partir de lo que anteriormente se describió surge el término "Neuromodulación" como la capacidad terapéutica de modular la respuesta neurológica. Cambiar el tipo de señal neurológica y modificar la concentración (y la relación) de neurotransmisores va a permitir que la respuesta neurológica se modifique. Algunos ejemplos son:

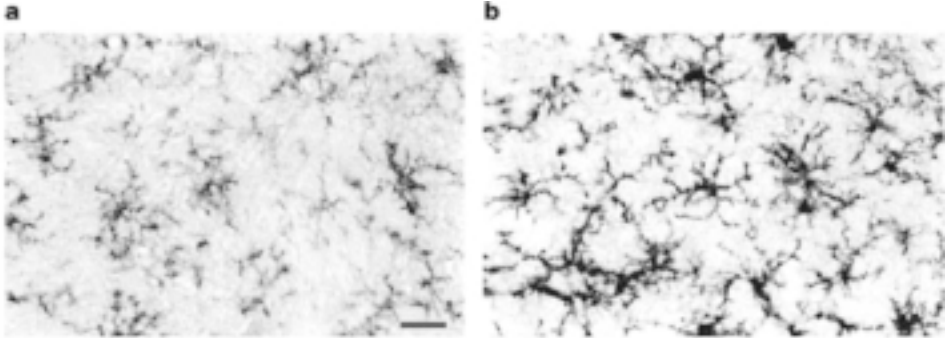


Figura 1. Modelo experimental de dolor neuropático en ratas que muestra los fenómenos de neuroplasticidad central con aumento en la concentración neuronal en el cerebro con dolor (b) comparado con el cerebro sano (a).



Figura 2. Radiografía simple en proyección lateral de la columna lumbar que muestra en la unión toracolumbar la presencia de un electrodo de neuroestimulación para estimulación cordonal posterior. Este electrodo está conectado a generador de pulso ubicado en la región abdominal y que se observa en la radiografía en la porción más inferior izquierda.



Figura 3. Bomba de infusión continua de medicamentos intratecales. Este sistema tiene tres características primordiales: 1. Es computarizada, lo que permite programar el sistema de infusión con bolos variables durante el día. 2. Es completamente implantable, lo que permite que sea casi imperceptible. Se programa desde afuera con un sistema que utiliza radiofrecuencia. 3. Tiene un reservorio que puede almacenar medicamento de tres a seis meses.

- Un estimulador eléctrico colocado en contacto con el núcleo subtalámico puede permitir modificar la respuesta neurológica y mejorar los síntomas neurológicos del Parkinson.
- Un estimulador eléctrico en contacto con el nervio vago puede modificar la respuesta neurológica y producir alivio a algunas formas de epilepsia.
- Una infusión continua con una bomba implantable de Baclofen puede aumentar la concentración medular de agonistas gaba (inhibidores), restablecer el equilibrio inhibición/excitación, modificar la respuesta neurológica y mejorar la espasticidad.

En todos los ejemplos anteriores la constante es la modificación de la respuesta neurológica. Así como el estado patológico puede modificar el patrón de respuesta neuronal, las técnicas neuroquirúrgicas pueden restablecer el equilibrio y normalizar el funcionamiento del sistema nervioso. Esta capacidad de modificar el patrón de respuesta neurológica de la enfermedad (hacia la anormalidad) o del tratamiento neuroquirúrgico (hacia la normalidad) se puede llevar a cabo gracias a la “neuroplasticidad”.

La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso para modificar su patrón de respuesta dependiendo del tipo y de la cantidad de estímulos recibidos. Unas vías nociceptivas que reciben de forma continua estímulos dolorosos van a terminar por presentar modificaciones en su estructura y por consiguiente modificarán el patrón de respuesta neurológica. Ejemplo de esto es el aumento en la concentración de la microglia o de los astrocitos en modelos experimentales de dolor neuropático (Figura 1). Igualmente la presencia de proyecciones neuronales de las fibras Abeta en las capas de Rexed normalmente relacionadas con las proyecciones de las fibras Adelta y C.

De igual forma que la neuroplasticidad permite esas modificaciones hacia la anormalidad y la aparición de dolor crónico. La neuromodulación de la respuesta neurológica con técnicas neuroquirúrgicas permite que la neuroplasticidad restablezca el funcionamiento neuronal y se controle el dolor.

Las técnicas neuroquirúrgicas de neuromodulación tienen tres tipos:

- a) Neuromodulación quirúrgica: es la capacidad de modificar una respuesta neurológica con la realización de un procedimiento quirúrgico de sección (procedimiento abierto). Estas técnicas son por lo general supraselectivas, es decir, se realiza la sección de fibras predominantemente sensitivas o predominantemente excitatorias.

- b) Neuromodulación eléctrica: es la capacidad de modificar una respuesta neurológica con la implantación de electrodos de estimulación eléctrica que mediante activación de fibras de grueso calibre ejercen un efecto inhibitor sobre las vías nociceptivas (Figura 2). Esto incluye los electrodos de estimulación transcutánea, estimulación cordonal posterior, estimulación de la corteza motora, etc.
- c) Neuromodulación química: es la capacidad de modificar una respuesta neurológica con la aplicación de sustancias químicas directamente en contacto de los receptores centrales para los neurotransmisores endógenos. Se incluye en este tipo la implantación de los sistemas computarizados de infusión continua de medicamentos analgésicos como morfina, fentanyl, clonidina, etc. (Figura 3).

3. NEUROMODULACIÓN QUIRÚRGICA

La indicación de un tratamiento de neuromodulación quirúrgica debe proponerse cuando ya se ha descartado la posibilidad de un tratamiento quirúrgico curativo para el dolor. Por ejemplo si el paciente presenta un dolor neuropático radicular por compresión foraminal producida por un acúñamiento patológico de una o varias vértebras previo a cualquier procedimiento de neuromodulación e incluso previo a dosis muy altas de opioides, para el control de este dolor se debe realizar un procedimiento de corrección anatómica de esta estructura nerviosa. El paciente deberá ser tratado con un procedimiento quirúrgico de descompresión y estabilización del eje de la columna comprometida. Es decir, previo a cualquier procedimiento de neuromodulación es necesario descartar la indicación de procedimientos de descompresión. Los procedimientos de neuromodulación indicados en los pacientes con dolor por cáncer son:

- a. **Intervenciones sobre el sistema nervioso periférico. Recordemos que el sistema nervioso se divide en periférico y central. El sistema nervioso periférico implica todas aquellas estructuras nerviosas diferentes de la medula, el tronco cerebral y el cerebro.**
 - Intervenciones sobre los nervios periféricos. Incluyen las cirugías realizadas en los nervios puramente sensitivos y en el sistema simpático. Actualmente está completamente descartada la sección de un nervio con componente motor que al seccionarlo va a generar un déficit muscular correspondiente. La sección de los nervios sensitivos se indica cuando un dolor tiene una localización limitada al territorio del nervio respectivo. Dentro de los procedimientos neuroquirúrgicos

se prefiere lesión química o térmica de los nervios por vía percutánea que con técnicas quirúrgicas abiertas. Algunos ejemplos corresponden a la neuralgia suboccipital de Arnold (C2) e incluso la sección del ramo dorsal de Luschka para dolores articulares en la columna cervical, dorsal o torácica. Los procedimientos sobre la cadena simpática tienen indicación en los pacientes con cáncer no sólo para mejorar el dolor mantenido por el simpático sino también para aquellos dolores viscerales. Las simpatectomías pueden realizarse con técnicas neuroquirúrgicas percutáneas químicas o térmicas, que por su menor invasividad son preferidas a las técnicas abiertas.

- Intervenciones sobre las raíces espinales. Estos procedimientos corresponden a la sección de una o varias raíces espinales. Este procedimiento puede realizarse por técnica abierta, lo que implica una cirugía abierta. Es por esto que en los pocos casos en los que se indica la realización de una sección de una raíz espinal se prefiere hacer con técnicas de neuromodulación química (alcohol o fenol) o térmica (radiofrecuencia). Algunas de sus indicaciones son: dolor de origen maligno limitado topográficamente a una o varias raíces cervicales, torácicas o sacras inferiores. Situaciones catastróficas de tumores sacrococcígeos que invaden las respectivas raíces pueden requerir una sección completa de las raíces correspondientes a pesar de los déficit sensitivos, motores y esfinterianos que puedan ocasionarse (Figuras 4, 5, 6 y 7).
 - Intervenciones ablativas sobre los nervios craneales. Los nervios craneales pueden ser ampliamente comprometidos por las patologías malignas. Estos nervios pueden ser abordados por vía quirúrgica abierta en el ángulo pontocerebeloso o por vía percutánea a través del foramen oval para el nervio trigémino (ganglio de gasser), a través del foramen yugular para los nervios IX y X (Figura 8 y 9).
- b. Intervenciones sobre el sistema nervioso central. El sistema nervioso central corresponde a aquellos procedimientos dirigidos a la medula, el tronco cerebral y el cerebro.**
- Intervenciones sobre la zona de entrada de la raíz dorsal. Este procedimiento es ampliamente conocido para el tratamiento selectivo del dolor. Hace parte de los procedimientos de neuromodulación quirúrgica porque con una sección selectiva en los segmentos medulares comprometidos de las fibras nociceptivas equilibra la balanza en el primer nivel de modulación segmentaria del dolor (cuerno posterior de la medula). Es ampliamente conocido que las neuronas excitatorias

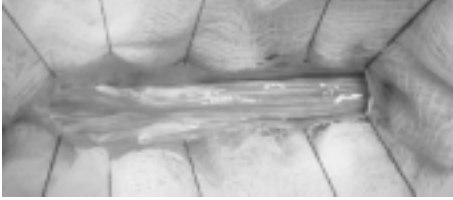


Figura 4. Procedimientos dirigidos a las raíces espinales. Paciente colocado en posición de decúbito prono; se ha realizado laminectomía y se expone la cola de caballo cubierta por el tejido brillante denominado aracnoides. Los hilos laterales separan la duramadre. La exposición de la cola de caballo permite hacer un trabajo supraselectivo sobre las raíces espinales.



Figura 5. Raíz espinal de L5 identificada después del abordaje observado en la figura 4. La raíz espinal está compuesta por una raíz anterior motora y una posterior sensitiva.

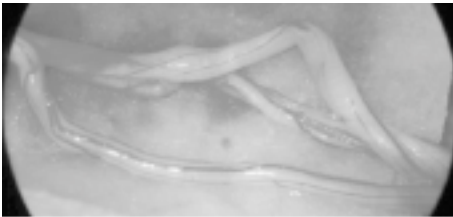


Figura 6. Raíz L5 dividida en su porción posterior (superior) y anterior (inferior).

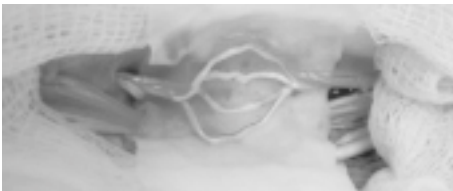


Figura 7. Raíz posterior de L5 dividida en varias raicillas. En este punto se puede seleccionar el tejido indicado para la sección.



Figura 8. Gangliolisis del nervio glossofaríngeo. Paciente en posición para la realización de procedimiento sobre el nervio glossofaríngeo derecho con radiofrecuencia. Se identifica en la superficie de la piel la apófisis mastoideas y la rama descendente de la mandíbula. Entre estas dos estructuras se encuentra el sitio de punción.

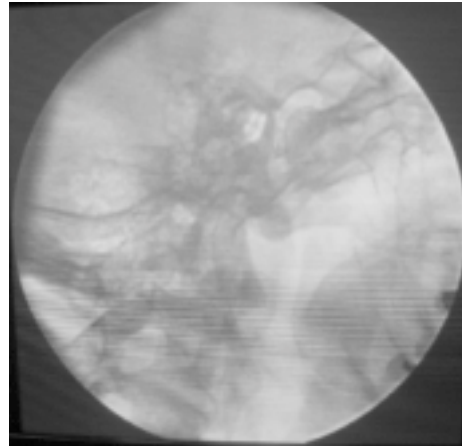


Figura 9. Gangliolisis del nervio glossofaríngeo. Radiografía simple en proyección lateral del cráneo que muestra adecuada alineación de las ramas descendentes de la mandíbula y por detrás de ellas la apófisis estiloides que es punto de reparo indispensable para la realización de la gangliolisis.

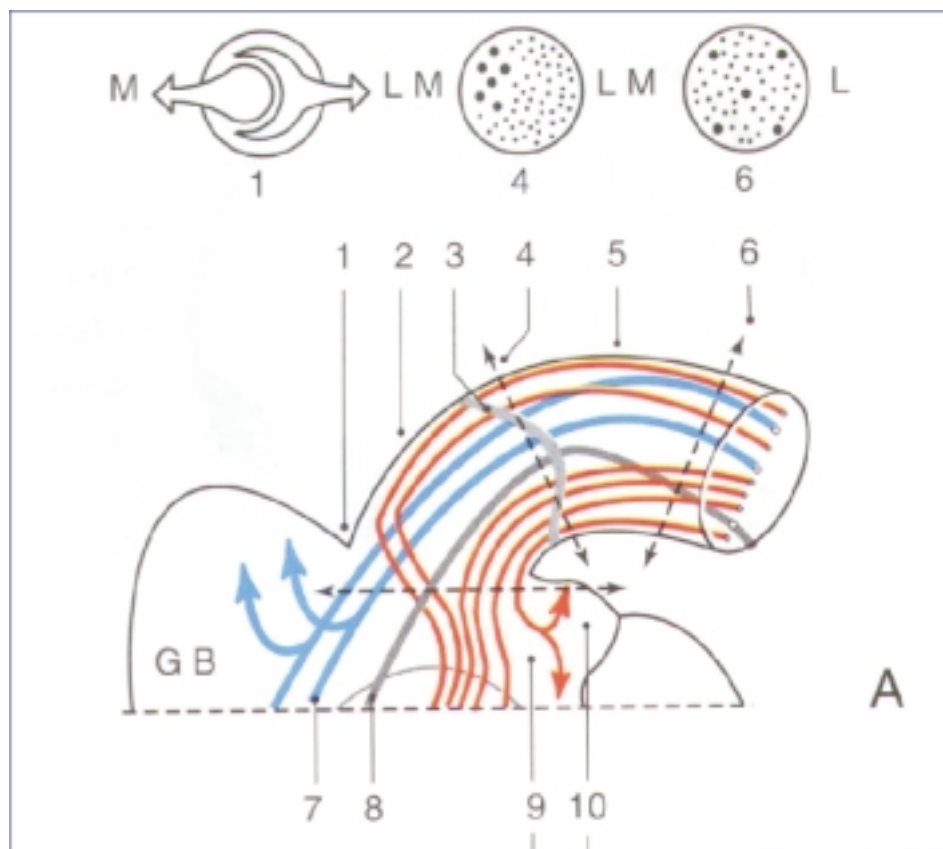


Figura 10. Corte transversal de la médula que explica el principio de utilidad de la drezotomía. El esquema ilustra un cuadrante posterior de la médula en donde se observa la raíz posterior penetrando en el surco posterolateral de la médula (10). Se identifican tres tipos de fibras en el dibujo. Las fibras rojas nociceptivas, las fibras azules propioceptivas (7) y la fibra gris o del reflejo miotático (8). En la parte superior del dibujo se observan los cortes numerados con las cifras 1, 4 y 6 que corresponden con las flechas discontinuas de sección de la raíz posterior y del sitio de entrada de la raíz posterior en la médula. Obsérvese cómo en el primer corte (6) la distribución de las fibras rojas y azules no sigue ningún patrón específico. En el segundo corte (4) las fibras se van distribuyendo en dos contingentes y finalmente en el corte realizado a nivel de la drezotomía (1) las fibras rojas son más anteriores y las azules más posteriores. Por eso se propone en la drezotomía que la sección de 4 mm a ras del sitio de entrada de la raíz posterior en la médula puede permitir el corte de las fibras nociceptivas rojas respetando las azules.

en las capas superficiales del cuerno posterior se tornan hiperactivas, originando una alteración en el balance excitación/inhibición en el cuerno posterior de la medula.

El procedimiento fue descrito por Sindou, en 1972, a partir de estudios anatómicos en modelos experimentales en donde logró demostrar cómo las fibras nociceptivas en el momento de penetrar por el surco posterolateral se distribuyen en la porción más anterior y las fibras propioceptivas de la sensibilidad profunda son más posteriores en el momento de entrada de la raíz en el surco posterolateral (Figuras 10 y 11). Estos hallazgos permitieron que un paciente con un dolor neuropático radicular del miembro superior por compresión tumoral a partir del ápex pulmonar (síndrome de Pancoast Tobías). En este paciente se realizó una drezotomía en los niveles medulares de C5, C6, C7 y C8, logrando una mejoría significativa del dolor. Este procedimiento se puede realizar en los pacientes con cáncer que tienen dolor segmentario en las extremidades superiores y originadas en los segmentos medulares cervicotorácicos, en los pacientes con dolor segmentario radicular de las extremidades inferiores y de la región sacra (Figuras 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18).

Debemos recordar cómo este procedimiento puede realizarse en una variedad amplia de dolores crónicos de origen benigno de predominio neuropático (dolor radiculometamérico postraumático, dolor por avulsión del plejo braquial o lumbar, dolor secundario a lesiones de nervio periférico postraumático e incluso poszoster).

- Mielotomía comisural. La mielotomía comisural fue diseñada por Greenfield y Armour en 1926 pero fue realizada la primera vez por Leriche en 1928. En el medio anglosajón fue Putnam en 1934 quien realizó por primera vez este procedimiento. Al igual que para la drezotomía, quienes realizaron por primera vez estos tratamientos fueron neurocirujanos franceses (Marc Sindou la drezotomía y Rene Leriche la mielotomía comisural), pero se le atribuyen erróneamente a especialistas anglosajones. Para entender su mecanismo hay que recordar que las fibras que van a conformar los fascículos espinoreticulotalámicos antes de llegar al cordón anterolateral atraviesan la sustancia gris medular por la comisura gris. La técnica busca a través de una vía de abordaje posterior identificar en la medula el surco medio posterior y a través de él realizar una sección de estas fibras nociceptivas en el punto de decusación. Esta técnica se aplica sobre todo en los dolores malignos de la región perineal, dolor pélvico, dolor en los miembros inferiores y dolores abdominopelvicos. En dolores torácicos y de las extremidades superiores ha sido utilizado

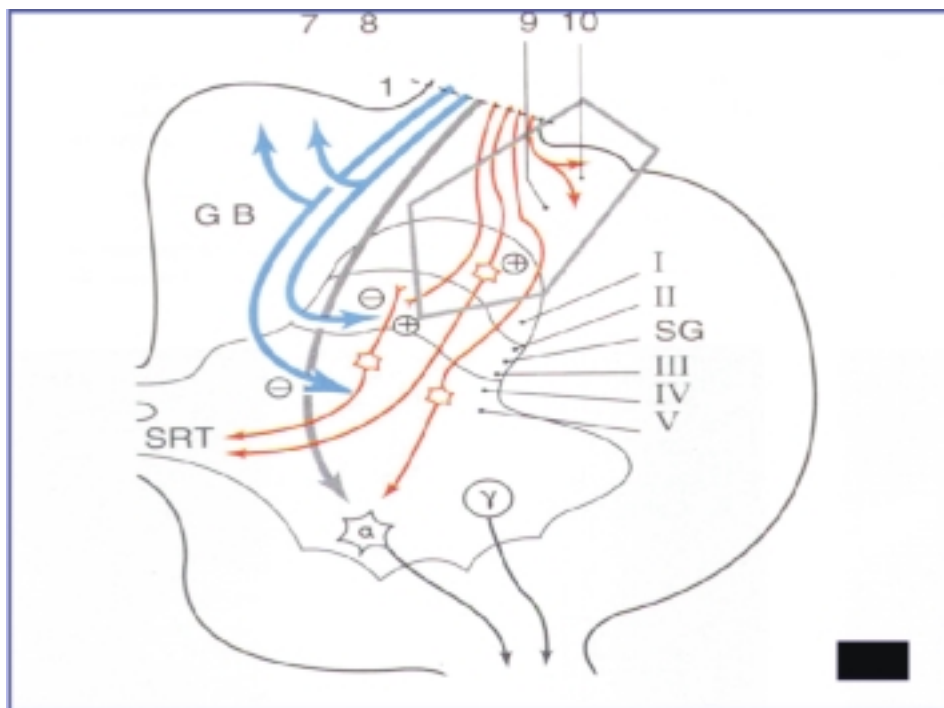


Figura 11. Drezotomía. Esquema que ilustra una hemimedula. Se observa la sustancia blanca (GB) y la sustancia gris medular (SG) con las diferentes capas de Rexed de I a V. Se identifican las fibras nociceptivas rojas y las propioceptivas azules. La flecha ilustra el sitio de sección propuesto por primera vez por Sindou en 1972 para el control del dolor neuropático.

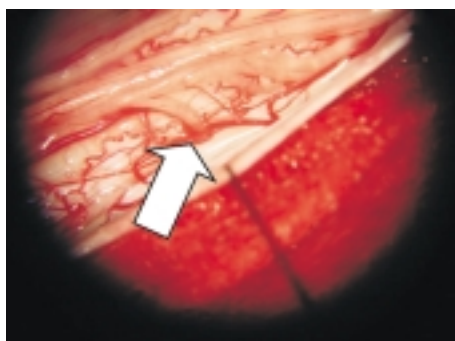


Figura 12. Foto quirúrgica de la médula con el sitio de entrada de la raíz posterior (flecha).

este tratamiento por Lembcke. Hitchcock y Schvarcz en 1970 desarrollaron una técnica percutánea de lesión centromedular a nivel de la unión occipito-cervical para dolor de origen maligno del tronco y de las extremidades (Figuras 19 y 20).

- Cordotomía anterolateral. Es el procedimiento de sección de la vía espinoreticulotalámica, más conocido como la cordotomía anterolateral. Con este procedimiento se secciona el

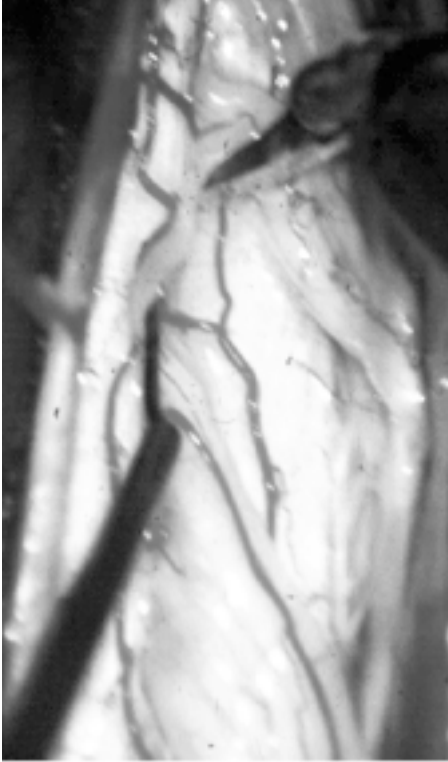


Figura 13. Foto quirúrgica que muestra pieza microquirúrgica separando las raíces posteriores y bisturí realizando sección de la drezotomía.

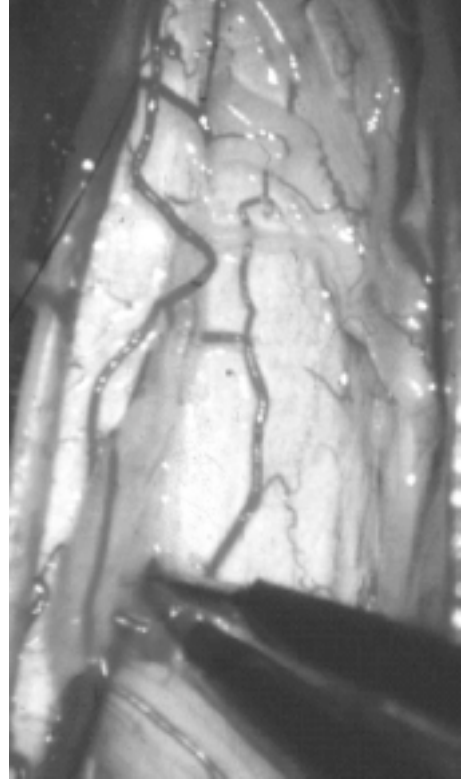


Figura 14. Foto quirúrgica que muestra pieza microquirúrgica separando las raíces posteriores y pinza de coagulación bipolar dentro del surco de drezotomía.

cordón anterolateral en donde se origina el fascículo espinoreticulotalámico. Su sección produce una analgesia en el hemisferio opuesto desde el nivel en el que se realiza la sección. Este procedimiento fue diseñado por Schuller en 1910 y Spiller en 1911, pero fue realizado la primera vez por Martin en 1912 (a nivel cervicodorsal) y Foerster en 1927 (a nivel cervical superior). Igualmente, desde 1963, Mullan introduce la primera cordotomía cervical percutánea, inicialmente con la colocación de una aguja impregnada con strontium radioactivo. Rossomoff, en 1965, introduce la técnica percutánea con termo-lesión por radiofrecuencia, penetrando la aguja por una vía lateral a través del ligamento amarillo del espacio C1-C2 (Figuras 21, 22 y 23). Su indicación en el tratamiento del dolor por cáncer está considerada en los siguientes casos:

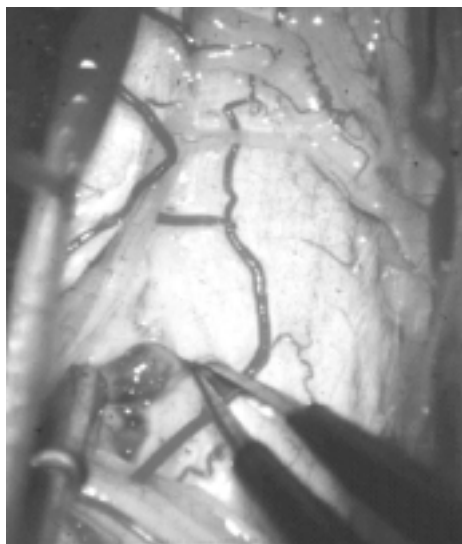


Figura 15. Foto quirúrgica que muestra la cavidad de la drezotomía.

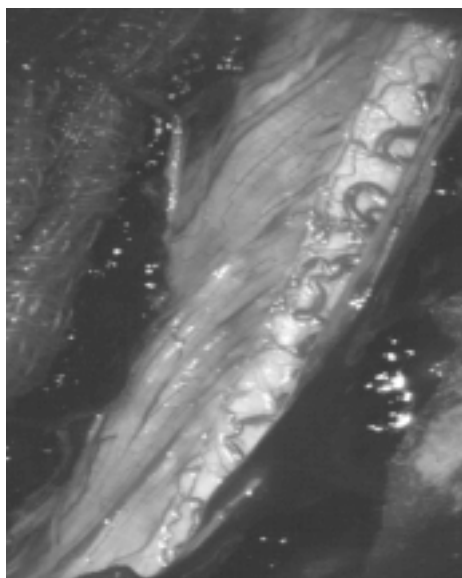


Figura 16. Foto quirúrgica que muestra la disposición de las raíces que forman la cola de caballo en el punto de entrada en el cono medular, sitio en el cual se realiza la drezotomía.

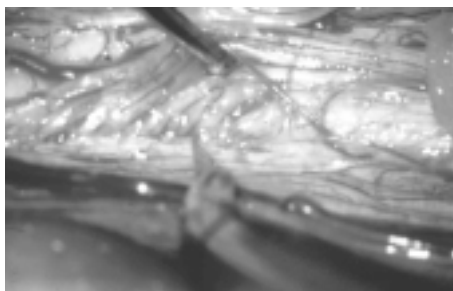


Figura 17. Foto quirúrgica que muestra la medula, el instrumento superior separando las raicillas y en la parte inferior el bisturí microquirúrgico realizando la dreztomía.

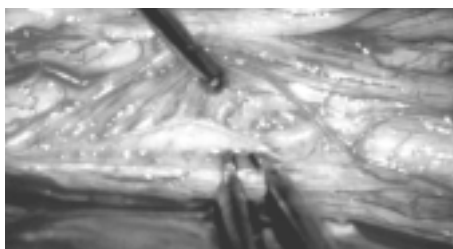


Figura 18. Foto quirúrgica después de haber realizado la dreztomía con el bisturí; el procedimiento se completa con una pinza microquirúrgica bipolar de coagulación (pinza de la parte inferior de la foto). El esquema que sigue debe ir en una página completa.

- i. Dolor maligno limitado a un solo miembro inferior (cordotomía cervicodorsal contralateral).
- ii. Dolor maligno por cáncer perineal, cáncer pélvico y dolor de los dos miembros inferiores (cordotomía cervicodorsal bilateral).

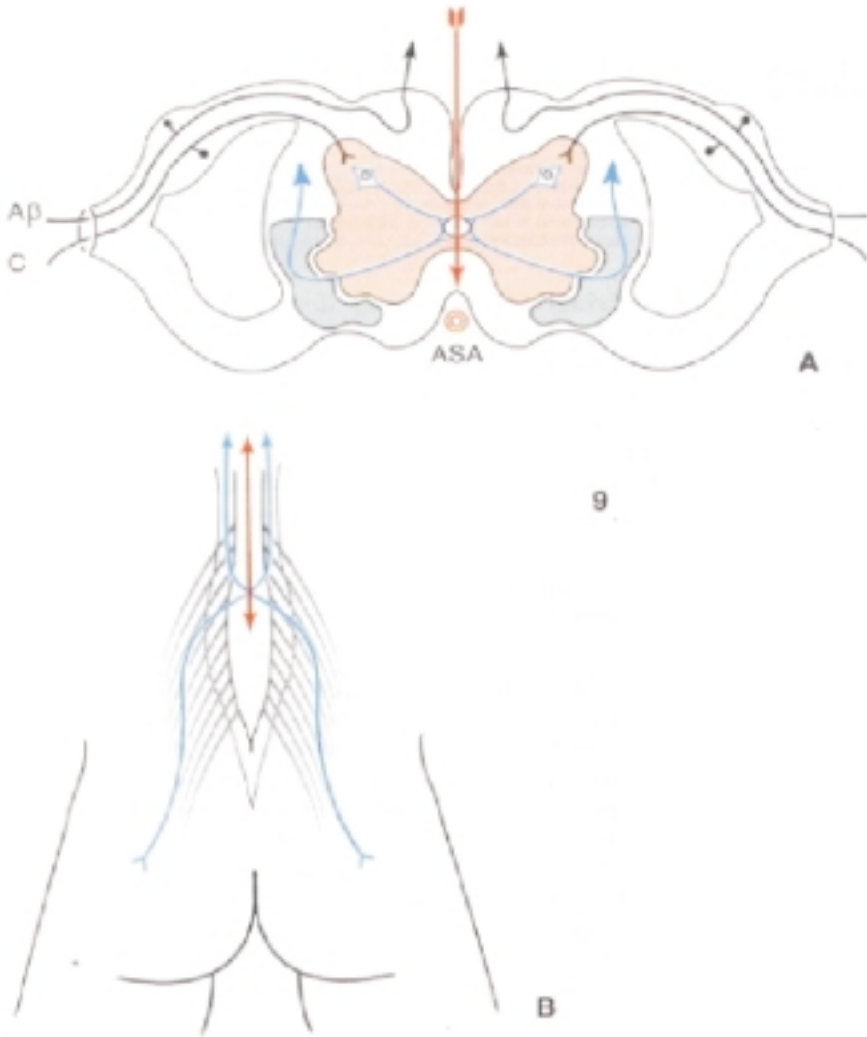


Figura 19. Mielotomía comisural. (A) muestra un corte transversal de la médula, en la cual se aprecia la sustancia blanca (en la cual de azul se encuentra el fascículo espinoreticulotalámico) y la sustancia gris (rosado). Se aprecian las fibras Adelta y C que penetran por el cuerno posterior y se decusan hacia el cordón anterolateral. El cruce lo realizan en la comisura (fibras azules decusando). La flecha roja ilustra el sitio en el cual se realiza la mielotomía comisural. En B se observa en un corte coronal la decusación en azul y el sitio de la mielotomía en rojo.

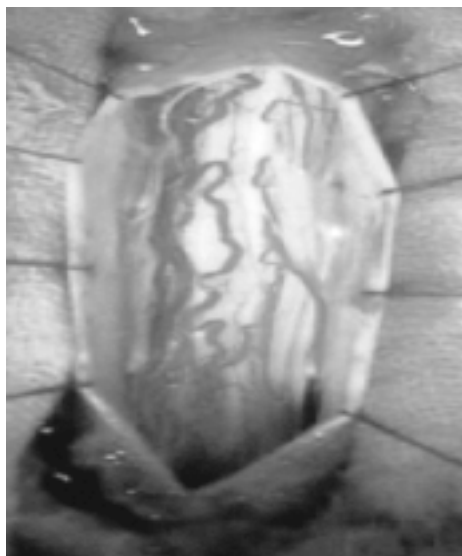


Figura 20. Foto quirúrgica que muestra la medula en su aspecto posterior, en donde se identifica el surco medio posterior a través del cual se realiza la mielotomía comisural.



Figura 22. Esquema que ilustra el sitio de realización de la Cordotomía Anterolateral. A la izquierda se observa la medula por un abordaje posterior y la tracción sobre el ligamento dentado para poder rotar la medula y acceder al cordón anterolateral. A la derecha se observa la pinza y el sitio en el cual se realiza la cordotomía.

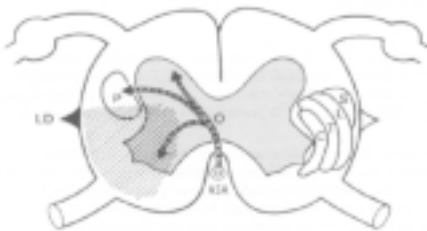


Figura 21. Esquema que muestra un corte transversal de la medula en donde se identifica la sustancia gris (gris) y la sustancia blanca (blanca). En el lado izquierdo en rayado sobre el aspecto anterior de la medula se ilustra el cordón anterolateral en donde se origina el fascículo espinoreticulotalámico (sitio de la sección). En el lado derecho se ilustra la forma como se va formando el fascículo espinoreticulotalámico con una distribución de las fibras sacras más periférica, lumbares enseguida, torácicas y finalmente cervicales. Importante estructura es el ligamento dentado (LD), sitio en el cual vamos a poder por un abordaje posterior, traccionándolo, acceder al aspecto anterolateral de la medula.

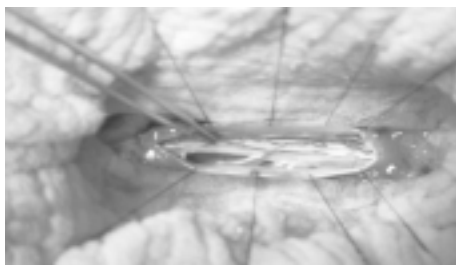


Figura 23. Foto quirúrgica que muestra la medula y la pinza que está traccionando el ligamento dentado para poder realizar la cordotomía anterolateral.



Figura 24. Bomba de infusión continua para administrar medicamentos intratecales. La bomba tiene tres características primordiales de manejo computarizado, completamente interiorizada y con un reservorio interno de medicamento.



Figura 26. Preparación quirúrgica del sistema de implantación.



Figura 25. Radiografía simple de abdomen en donde se aprecia el sistema implantable de infusión continua de medicamentos intratecales. Se aprecia en la parte superior el catéter penetrando en el espacio subaracnoideo y que se conecta en la parte inferior en la bomba subcutánea.



Figura 27. Bolsillo subcutáneo en la región abdominal que alberga la bomba de infusión continua de medicamentos.

- iii. Dolor maligno por cáncer del periné y/o la pelvis con dolor unilateral (cordotomía cervicodorsal contralateral).
- iv. Dolor maligno hemitorácico aislado o asociado a dolor en el miembro superior (cáncer de pulmón, cáncer de seno); se indica la realización de una cordotomía contralateral en C2.

- Tractotomía mesencefálica. Fue realizada inicialmente por Dogliotti en 1938 y luego por Walker en 1942. La primera tractotomía peduncular del fascículo espinotalámico se realizó por vía estereotáxica por Spiegel y Wycis en 1948. Posteriormente fue Mazars quien mostró las series más amplias de tratamiento con esta técnica en Francia (1958). Su indicación era más frecuentemente en pacientes con dolor cervicocefálico en lesiones neoplásicas originadas en la cara o el cuello.
- Hipotalamotomía posteromediana. Desarrollada y propuesta por Sano (1962) inicialmente para el tratamiento de la agresividad. Posteriormente (1972) Sano la utilizó para el tratamiento del dolor. Se utiliza a partir del concepto que sugiere que la región posteromediana del hipotálamo recibe una parte de aferencias nociceptivas que llegan a este sitio por el fascículo paleo-espino-reticulo-talámico. Este fascículo integra al dolor las respuestas vegetativas y simpáticas, así como reacciones de angustia frente al dolor.
- Talamolaminotomía. Propuesta por Sano (1964), consiste en una técnica estereotáxica de lesión de la parte posterior del núcleo intralaminar del tálamo bilateral. Esta técnica se apoya sobre el hecho que en estos núcleos están las zonas de proyección de las vías nociceptivas extralemniscales.
- Cirugía sobre el lóbulo frontal. Estas cirugías están relacionadas más al campo de la psicocirugía que a los procedimientos propiamente analgésicos.
- Cirugía hipofisaria. En 1952 y 1956 respectivamente Olivecrona y Pearson realizaron la primera hipofisectomía para el tratamiento del cáncer. Su efecto se relacionó no solamente con el hecho de controlar el crecimiento del tumor y la producción de metástasis (tumores con dependencia hormonal), sino también en el control de dolores difusos, especialmente dolores óseos.

4. NEUROMODULACIÓN ELÉCTRICA

La teoría de la compuerta propuesta por Melzack y Wall permitió entender cómo en el cuerno posterior de la medula se encontraba el primer nivel de modulación segmentaria del dolor. En este sitio entraban en contacto las fibras nociceptivas que penetran por el cuerno posterior y las fibras propioceptivas que penetran por el cordón posterior pero se relacionan con las anteriores por la fibra colateral recurrente de Cajal. Este principio explicaba el hecho básico de encontrar alivio del dolor

con un masaje profundo en el sitio del trauma, acción que todos realizamos cuando accidentalmente recibimos un trauma en cualquier parte del cuerpo. Se entendió de esa manera cómo si estimuláramos las fibras propioceptivas (sensibilidad profunda, tacto profundo) podríamos ejercer un efecto inhibitorio sobre las vías nociceptivas y de esa manera controlar el síntoma del dolor. Se utilizó inicialmente la estimulación transcutánea (TENS) y posteriormente la colocación de electrodos de estimulación de los cordones posteriores (mayor concentración de fibras propioceptivas). Igualmente se extrapoló su uso y se buscaron otros blancos terapéuticos como la estimulación de la corteza motora (procedimiento ampliamente aceptado actualmente para el tratamiento del dolor neuropático central). Pero los procedimientos de neuroestimulación no están indicados en el tratamiento del dolor por cáncer. El dolor por cáncer es por lo general mixto, mezclándose síntomas de carácter nociceptivo somático con dolor neuropático. La neuroestimulación se orienta específicamente al dolor neuropático (y dolor mantenido por el simpático) y no tiene ningún efecto para el dolor de origen puramente nociceptivo somático. Relacionado con los dolores viscerales, la única indicación aceptada para su aplicación es la angina refractaria.

- Estimulación de sistemas productores de opioides (sustancia gris periacueductal, sustancia gris periventricular). En 1975 Richardson y Akil propusieron la estimulación eléctrica de sitios cerebrales asociados con la liberación endógena de opioides. Su indicación son los dolores "por exceso de estímulos nociceptivos" con característica topográfica de ser difuso.

5. NEUROMODULACIÓN QUÍMICA

La neuromodulación química utiliza la capacidad de colocar directamente en contacto con los receptores medulares diferentes sustancias medicamentosas que ejercen un efecto directo sobre las vías nociceptivas con una menor concentración de medicamento. La utilización de estas técnicas depende directamente de la utilización de sistemas implantables de infusión continua de medicamentos intratecales.

Las técnicas de aplicación continua de medicamentos a nivel espinal incluyen tres tipos de sistemas:

1. Sistemas externos de administración de medicamentos.
 - a. Catéter para periodos cortos de utilización.
 - b. Catéter para periodos largos de utilización. Incluyen tunelización y filtro antibacteriano.

2. Sistemas parcialmente externos de administración de medicamentos.
 - a. Catéter con un puerto o reservorio implantado. Se utiliza una aguja tipo Huber y el puerto va subcutáneo.
 - b. Bomba manual implantada. Incluye el catéter intratecal, una bomba manual implantada en el espacio subcutáneo y una bolsa externa de medicamento.
3. Sistemas totalmente implantados.
 - a. Bombas implantables de flujo continuo. Tienen un reservorio de 30 o de 50 ml y tienen la capacidad de suministrar un volumen de 1 a 6 ml / día. Estas se utilizan igualmente para administración intratecal de quimioterapia. Incluyen:
 - Infusaid Model 400 (infusaid Corp, Norwood, MA).
 - IP 35.1 hecha por Anschutz (Kiel, Alemania).
 - Model 4000. Hecha por Therez Corp (Walpole, MA).
 - Modelo 3000 y Modelo 3000-16 Arrow International (Reading, PA).
 - Isomed 8472-20, 8472-35, 8472-60. Medtronic Neurologic (Minneapolis, MN).
 - b. Bombas implantables de flujo programable.
 - Sincromed. Medtronic (Minneapolis, MN) (Figuras 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Los dos primeros tienen su utilidad mayor para la realización de procedimientos epidurales y no tanto para la administración intratecal. Esta diferencia se explica claramente por los riesgos infecciosos sobre el sistema nervioso central que implica tener un sistema en comunicación con el medio ambiente. Sólo pueden ser usados para administración de medicamentos intratecales cuando su tiempo de uso es corto.

El primer sistema completamente implantable utilizado se colocó en 1981 por Onofrio, quien utilizó un Infusaid pump system en un paciente con dolor crónico maligno al que le suministró morfina intratecal. Posteriormente, en 1985, y gracias a los trabajos de Penn y Kroin, se logró la aprobación por parte de la FDA de los sistemas completamente implantables de Medtronic para la administración de Baclofen intratecal. Al mercado se lanza este producto en 1991 y fue la primera fase de las muy conocidas bombas syncromed.

Algunas características de los sistemas más conocidos son:

- Shiley Infusaid Pump 400 (Norwood, MA) fue el primer sistema implantable de infusión continua de medicamentos. Esta primera bomba permitía un flujo continuo de medicamento usando la presión ejercida por un sistema a vapor, sobre una válvula metálica con capacidad de expansión. El vapor era producido por la presencia de Freón en forma líquida. Este elemento cuando se encuentra a la temperatura ambiente permanece en forma líquida pero cuando se aplica en el cuerpo adquiere unas características gaseosas en forma de vapor que llega a tener una capacidad de presión de hasta 400 psi. Este sistema de bomba suministraba un flujo fijo, inmodificable, de medicamento.
- Arrow 400 pump. Este sistema, aunque más moderno que el anterior, dependía de la presión ejercida por la transformación gaseosa del Freón y su efecto sobre una válvula metálica que empujaba la salida del medicamento. Viene con capacidad de volumen de 16 ml, 30 ml y 50 ml.
- Synchromed (Medtronic, Minneapolis, MN) (Figuras 24, 25, 26 y 27) fue aprobada por la FDA para suministrar medicamentos intratecales en 1992. Es el único sistema de bomba de infusión continua de medicamentos programable aprobada en Estados Unidos y en Europa. Este sistema utiliza una bomba rotatoria que permite de una forma mucho más sencilla controlar volúmenes variables de administración. Es programable para suministrar flujos variables e incluso bolos de dosis altas para aquellos momentos del día en que se conoce un aumento en la intensidad del dolor. Dispone de un dispositivo para ser llenada de forma percutánea, desde el exterior, y programable igualmente desde el exterior. Funciona con una batería de larga duración.
- Synchromed II (Medtronic, Minneapolis, MN) (Figuras 20 a 27) es actualmente el sistema de bomba de infusión continua más implantado en el mundo. Más de 50.000 implantes se han informado a nivel mundial de este sistema de tratamiento. Tiene unas características similares a la I, pero viene en presentaciones con capacidad de volumen de 20 ml, 35 ml y 60 ml.
- Otras bombas comercializadas fuera de Estados Unidos son: Esox, Archimedes, Micromedes (Figura 28), Anschutz. Estas manejan todas un volumen fijo de medicamento, no programable, obligando en los casos en que es necesario aumentar las dosis, cambiar la concentración del medicamento.

- a. Morfinoterapia intratecal. Desde 1981 y 1985, cuando respectivamente Yaksh y Lazorthes propusieron la utilización de la vía intratecal para aplicar pequeñas dosis de morfina. Al evitar la barrera hematoencefálica y colocar el medicamento directamente en contacto con los receptores medulares y cerebrales los opiodes tienen una mayor eficacia clínica con la utilización de dosis mucho más bajas que las de otras vías. La principal indicación es la del paciente con cáncer, pero igualmente tiene su espacio en aquellos dolores crónicos de origen benigno que no tienen mejoría con los medicamentos tradicionales.

CONCLUSIONES

El tratamiento del paciente con dolor por cáncer es bastante complejo y no sólo por los mecanismos múltiples que lo generan sino por la severidad de los síntomas y la premura que se tiene de obtener mejoría en los síntomas. De una forma sarcástica, alguna vez escribí que los pacientes con cáncer siempre mejoran y eso es lo que tranquiliza a los especialistas que los tratan. Siempre mejoran porque en un lapso mayor o menor fallecen y no vuelven a consultar al médico que en un momento dado sólo les formuló algunas gotas de morfina. Esta consideración es terrible en todo su contexto y debe permitirnos seguir conociendo mejor todas las opciones de tratamiento del dolor por cáncer. Debe hacer pensar en la prioridad del tratamiento que no sea simplemente dejar pasar el tiempo hasta que lo inevitable suceda. Sin querer concluir que los procedimientos neuroquirúrgicos son infalibles en el tratamiento del dolor por cáncer, sí quiero llegar al punto en el que consideremos objetivamente, con todo el componente ético, moral y espiritual, el tratamiento del dolor por cáncer y ofrezcamos al paciente que está frente a nosotros lo mejor de las opciones terapéuticas. El paciente con dolor por cáncer pide solamente unos días de alivio, sus últimos días sin dolor.

COADYUVANTES ANALGÉSICOS EN DOLOR POR CÁNCER

LUIS ENRIQUE CHAPARRO, LINA MARCELA ARBELÁEZ
DIEGO ALEJANDRO CARMONA, JUAN CARLOS HOYOS

A través de los tiempos en el ámbito médico los medicamentos de uso más popular y que han demostrado un adecuado perfil de efectividad y seguridad en el manejo del dolor por cáncer han sido los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Desde la implementación de la escalera analgésica creada en 1986 por la OMS¹, los coadyuvantes analgésicos han sido considerados en especial los antidepresivos tricíclicos. Desafortunadamente el uso, algunas veces desmedido, de los opioides desde las fases iniciales de la enfermedad ha hecho que este grupo farmacológico no goce de un adecuado respaldo acorde con la evidencia científica.

Los coadyuvantes analgésicos son definidos como compuestos de baja potencia analgésica que combinados con opioides o AINEs permitirían reducir los requerimientos de los mismos, mejorando su perfil de efectividad y seguridad. Este tipo de medicamentos estaría indicado en casos de dolor moderado a severo, en casos de dolor de características neuropáticas, en pacientes con trastornos del estado de ánimo asociado (depresión) y en aquellos pacientes con tolerancia o fenómeno de hiperalgesia a los opioides.

Con esta revisión pretendemos describir los mecanismos de acción y la evidencia científica que hasta el momento respalda el uso de estos medicamentos. Se consultaron actualizaciones sobre farmacología del dolor para la presentación de los mecanismos de acción. Para la descripción de la evidencia existente se realizó una búsqueda en la base de datos PUBMED, utilizando los términos MeSH para dolor y cáncer, los cuales fueron enlazados con la terminología usada por la misma base de datos para los medicamentos más socorridos en la práctica como son:

- a. Ketamina.
- b. Gabapentinoides.
- c. Antidepresivos.

- d. Clonidina.
- e. Medicamentos en crisis dolorosas.
- f. Magnesio.
- g. Anestésicos locales.

Excluimos los estudios donde se evaluaba la efectividad del medicamento en el ámbito perioperatorio. Decidimos además agregar la información existente sobre parches de nitroglicerina y deliberadamente excluimos la efectividad de estos medicamentos cuando fueron usados en el eje neuroaxial.

Debemos ser enfáticos en que los analgésicos a continuación no pueden ser vistos como un reemplazo de la terapia opioide ni tampoco del manejo primario (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y cirugía).

KETAMINA

Mecanismo de acción

La ketamina ejerce su efecto al modular la acción de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), los cuales han sido involucrados en los procesos de amplificación de la señal dolorosa, fenómeno conocido como sensibilización central, además de ayudar a controlar efectos adversos relacionados con la administración de opioides como son la tolerancia y la hiperalgesia².

Evidencia del efecto, dosificación y seguridad

Bell y col.³ publicaron la única revisión sistemática de la evidencia sobre ketamina; se identificaron únicamente dos ensayos clínicos y 32 estudios observacionales. La evidencia sugería un efecto analgésico de aproximadamente tres horas, un efecto ahorrador de opioides y varios rangos de uso. Después de esta revisión sistemática, los artículos publicados se han centrado en su papel perioperatorio. De acuerdo a información de múltiples fuentes, estos serían los rangos de dosificación: ruta subcutánea/intravenosa 0,2-0,5 mg/kg cada cuatro horas y ruta oral 0,5-5 mg/kg cada cuatro horas⁴. En crisis dolorosas se recomiendan infusiones entre 0,02-0,05 mg/kg⁵.

Como efectos adversos, se reportan frecuentemente la sedación y las alucinaciones, las cuales pueden ser efectivamente manejadas usando una benzodiazepina (Midazolam) de corta acción.

GABAPENTINOIDES Y OTROS ANTICONVULSIVANTES

Mecanismo de acción

Gabapentinoides

La gabapentina y la pregabalina, con ciertas diferencias farmacocinéticas, actúan modulando la subunidad alfa 2 delta (?2?) de canales de calcio voltaje-dependientes situados en el asta dorsal a nivel presináptico, disminuyendo el influjo de calcio y de esa forma inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato, sustancia P y del péptido relacionado con el gen de la Calcitonina⁶.

COADYUVANTES ANALGÉSICOS EN DOLOR POR CÁNCER

Otros anticonvulsivantes

Entre ellos la carbamazepina y oxcarbazepina, actúan como bloqueadores inespecíficos de canales de sodio. La lamotrigina y el topiramato poseen un efecto selectivo sobre canales de calcio voltaje-dependientes, además del bloqueo de canales de sodio. La fenitoína también podría tener un efecto sobre la liberación presináptica de glutamato. Adicionalmente, el topiramato posee efectos teóricos adicionales sobre receptores AMPA y GABA⁷.

Evidencia del efecto, dosificación y seguridad

Keskinbora y col.⁸ realizaron un estudio evaluando la efectividad de adicionar gabapentina a la terapia opioide en pacientes con dolor neuropático asociado a cáncer, encontrando diferencias estadísticamente significativas a las dos semanas de uso. Resultados similares habían sido publicados previamente por Caraceni y col.⁹, quienes además recientemente publicaron un artículo donde sugieren adecuada efectividad del medicamento para dolor incidental asociado a metástasis óseas¹⁰.

La carbamazepina no es recomendada en pacientes con cáncer debido a su potencial efecto deletéreo sobre el recuento leucocitario, que aunque infrecuente es clínicamente significativo para el oncólogo.

Una revisión sistemática de colaboración Cochrane sobre dolor neuropático¹¹, que incluye el modelo de dolor por cáncer, pudo identificar un artículo sobre fenitoína, medicamento que no ofrecía una ventaja adicional a la terapia opioide con buprenorfina¹².

No pudimos identificar ensayos clínicos sobre pregabalina, oxcarbazepina, lamotrigina o topiramato como adyuvantes para el tratamiento de dolor por cáncer.

Dosificación y efectos adversos

La gabapentina se recomienda usarla en dosis creciente para mejorar su perfil de tolerancia, iniciando con 100 mg en horas de la noche hasta 600 mg tres veces al día. Los efectos adversos más referidos son mareo y sedación. Aunque con pregabalina no se tienen estudios en la literatura, recomendamos el uso desde 25 mg al día hasta 300 mg dos veces al día. No aconsejamos el uso por personal no especializado de medicamentos como oxcarbazepina, lamotrigina o topiramato.

ANTIDEPRESIVOS

Mecanismo de acción

Los antidepresivos tienen como principal efecto la inhibición en la recaptación de monoaminas en el sistema nervioso central. La amitriptilina y la imipramina tendrían un efecto mayor sobre la recaptación de serotonina, pero al ser metabolizadas a nortriptilina y desipramina respectivamente, su efecto sería mayor sobre la recaptación de noradrenalina¹³. Su accionar también parece ser dependiente del bloqueo de canales de sodio y del antagonismo sobre receptores de NMDA¹⁴. Medicamentos como fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram bloquean exclusivamente la recaptación de serotonina sin ejercer efecto sobre canales de sodio o receptores NMDA. La venlafaxina y duloxetina ofrecen un bloqueo equivalente de noradrenalina y serotonina.

Evidencia del efecto, dosificación y seguridad

En revisión sistemática de Cochrane sobre la efectividad de antidepresivos en dolor neuropático¹⁵, se identificó un artículo que demostraba la efectividad de amitriptilina en pacientes con dolor severo¹⁶. De acuerdo a información encontrada en la literatura de dolor neuropático no maligno, la efectividad de estos medicamentos, medida por número necesario a tratar (NNT), sería mayor con los antidepresivos tradicionales (NNT: 2 - 3) y los recaptadores selectivos ofrecerían una efectividad moderada (NNT: 5 - 6)¹⁷. En dolor inducido por quimioterapia (derivados del platino y taxanos), dosis crecientes de amitriptilina demostraron una tendencia a mejorar la calidad de vida sin efecto sobre la intensidad del dolor¹⁸.

En cuanto a la dosificación se recomienda el uso inicial de 10 mg de amitriptilina o imipramina, realizando incrementos en la dosis cada cinco días hasta alcanzar el alivio del dolor, utilizando máximo 75 mg/día. Cabe resaltar que la dosis total es en una sola toma en horas de la noche. Con venlafaxina se recomiendan dosis crecientes desde 37,5 mg hasta lograr rango terapéutico alrededor de 150-225 mg/día.

Los efectos adversos más frecuentes con los antidepresivos son la resequedad de la boca, hipotensión ortostática y la sedación. Se debe tener precaución del uso de tricíclicos en pacientes con alteraciones de la conducción cardiaca y con prostatismo.

CLONIDINA

Mecanismo de acción

La clonidina tiene efecto antinociceptivo al administrarse de forma sistémica, ejerciendo un incremento de la actividad de receptores alfa 2 adrenérgicos, los cuales disminuirían el tono adrenérgico en el sistema nervioso periférico. La administración raquídea o epidural del medicamento aumenta el balance hacia el tono colinérgico y el efecto analgésico sería mediado entonces por acción de la acetilcolina en el cordón espinal. Teóricamente, esto sugiere que la administración sistémica del medicamento tendría un efecto analgésico leve y una mayor posibilidad de efectos adversos como hipotensión y sedación¹⁹.

Evidencia del efecto, dosificación y seguridad

Hasta la fecha no ha sido reportado en la literatura el uso de clonidina oral en pacientes con dolor por cáncer. Sin embargo, sí ha sido usado efectivamente en el eje neuroaxial²⁰ en pacientes con dolor catalogado como intratable. Dadas las explicaciones, no aconsejamos siquiera intentar este medicamento por vía sistémica.

MAGNESIO

Mecanismo de acción, evidencia del efecto, dosificación y seguridad

El magnesio inhibe la entrada de calcio a la célula mediante inhibición no competitiva de los receptores NMDA²¹.

Su efectividad es mencionada en la literatura como "promisoria" en dolor postoperatorio²². Crosby y col.²³ reportan que el uso de magnesio intravenoso

en pacientes con dolor neuropático por cáncer logra un tiempo de alivio alrededor de cuatro horas y describen como único efecto adverso la sensación de acaloramiento. Ninguno de los doce pacientes de ese estudio presentó efectos cardiovasculares. Es importante anotar que se les realizó niveles séricos de magnesio, los cuales regresaron a rangos normales después de 24 horas de la administración del medicamento intravenoso.

Recomendamos utilizar magnesio en dosis de un gramo para uso IV en caso de crisis dolorosa por cáncer.

Como efectos adversos teóricos potenciales se reportan bradicardia, vasodilatación, náuseas, vómito y retención urinaria, los cuales no han podido ser corroborados en la práctica clínica²⁴.

NITROGLICERINA TRANSDÉRMICA

En un ensayo clínico se evidenció que el uso de nitroglicerina transdérmica estabiliza los requerimientos diarios de morfina en pacientes que previamente estaban en tratamiento con amitriptilina 50 mg en la noche y morfina oral 80 mg día, siendo la cefalea el efecto adverso reportado más frecuente²⁵.

ANESTÉSICOS LOCALES

Desde la perspectiva farmacológica del bloqueo de canales de sodio, el uso de lidocaína intravenosa, específicamente, ha sido por mucho tiempo materia de estudio²⁶. Lastimosamente para la práctica clínica, su efecto en bolos de 5 mg/kg no difiere del placebo cuando ha sido usada en dolor neuropático por cáncer²⁷ y su papel en el campo de dolor neuropático no maligno requiere de más estudio, como se concluye en una revisión sistemática reciente²⁸.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1986.
2. Cherny NI, Portenoy R. Practical issues in the management of cancer pain. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain, 4th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; 1501.
3. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 26(3): 867-875.

4. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 23(1): 60-65.
5. Moryl N, Coyle N, Foley KM. Managing an acute pain crisis in a patient with advanced cancer: "this is as much of a crisis as a code". *JAMA*. 2008; 299(12): 1457-1467.
6. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6(1): 108-113.
7. McNamare JO. Pharmacotherapy of the epilepsias. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 501-525.
8. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage*. 2007; 34(2): 183-189.
9. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, Visentin M, Gorni G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14): 2909-2917.
10. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Pigni A, Bracchi P. Gabapentin for breakthrough pain due to bone metastases. *Palliat Med*. 2008; 22(4): 392-393.
11. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD001133.
12. Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(4): 209-213.
13. Baldessani RJ. Drug therapy of depresión and anxiety. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 429-459.
14. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96(6): 399-409.
15. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD005454.
16. 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(3): 239-242.

17. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med* 2007; 9(2): 36.
18. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(1): 31-39.
19. Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. *Anesth Analg*. 1998; 87(3): 591-596.
20. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain*. 1995; 61(3): 391-399.
21. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature*. 1984; 309(5965): 261-263.
22. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg*. 2007; 104(6): 1532-1539.
23. Crosby V, Wilcock A, Corcoran R. The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 19(1): 35-39.
24. Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YJ, Choe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology*. 2001; 95(3): 640-646.
25. Lauretti GR, Perez MV, Reis MP, Pereira NL. Double-blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *J Clin Anesth*. 2002; 14(2): 83-86.
26. Backonja M. Anticonvulsants and antiarrhythmics in the treatment of neuropathic pain syndromes. In: Hansson PT, Fields H, Hill RG, et al., eds. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*. Seattle: IASP Press; 2001: 185-202.
27. Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, Macmillan K, Hanson J. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992; 7(3): 138-140.
28. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005; 101(6): 1738-1749.

HUMANIZACIÓN Y BIOÉTICA EN LA MEDICINA DEL DOLOR Y EL CUIDADO PALIATIVO, LAS MALAS NOTICIAS FRENTE AL PACIENTE Y SU FAMILIA

RICARDO SALAZAR ARIAS

INTRODUCCIÓN

De manera característica las Unidades de Dolor y Cuidado Paliativo (UDCP) poseen un ambiente marcadamente diferente a otros espacios asistenciales; el alto nivel de formación de sus elementos asistenciales, la tecnología dispuesta y el paciente enriquecido con el desafortunado temor de tener condiciones críticas y riesgosas para su vida y su calidad funcional, todos ellos puestos en dimensión de complejidad constituyen un marco de construcción perfecto para la pérdida de la cercanía, la pausa para reconocer en el otro su verdadero problema o dolor, y, por su puesto, la pérdida de la sensibilidad humana.

Este documento pretende hacer visible que el proceso comunicativo, la calidad de la información, el reconocer la carga de poder de las malas noticias y la reacción que producen en nuestros pacientes, sus familias y en nosotros como tratantes son el elemento diferenciador de un excelente y asertivo abordaje de la compleja fenomenología apreciable en torno a las relaciones humanas y profesional-paciente que se tejen en las UDCP. De forma similar el análisis del duelo, evidenciar sus fases y las manifestaciones clínicas que este produce en los actores del ambiente descrito, considero, son elementos tangibles de resultado para desarrollar adecuadas estrategias de comunicación en las unidades y garantizar intentos cada vez más efectivos en lograr la humanización del acto posiblemente más altruista que existe: la búsqueda en la recuperación de la vida de un ser humano.

PROCESO COMUNICATIVO Y ABORDAJE ASERTIVO

Las malas noticias se definen y se caracterizan porque distancian la expectativa del paciente de sus reales frente a la novedad a comunicar, el hacer mensurable la maldad de la noticia (qué tan mala es) depende de qué tanto se distancien del proyecto de vida del paciente y de la familia.

Básicamente el proceso comunicativo de un profesional sanitario debe poseer dentro de sus objetivos fundamentales: informar, orientar y apoyar. Dentro de los componentes relacionados al proceso se describen:

1. Mensaje: algo que transmitir.
2. Emisor: alguien que lo transmita.
3. Receptor: alguien que lo reciba.
4. Código: LENGUAJE.
5. Canal: oral, escrito, telefónico, NO VERBAL.

Frente al proceso comunicativo debemos clarificar que el lenguaje no verbal trasciende como modulador y expresor del mensaje y sus contenidos; el 93% de la comunicación es no verbal. Es primordial analizar e interpretar los flujos de comunicación que se manifiestan mediante las expresiones faciales, gestuales, posturales, contacto físico, tono de voz y dirección e intensidad de la mirada.

Los profesionales sanitarios subestiman el poder del contacto físico como forma de comunicación. No puede valorarse en todo su contenido la importancia que para el enfermo tiene el sujetar su mano, el tocar su hombro, el colocar bien su almohada o secar su frente.

El lenguaje no verbal incluye:

- Posición, de pie o sentado.
- Lugar (un pasillo o una habitación privada).
- Dirección de la mirada.
- Atención y ESCUCHA.
- Tiempo dedicado.

La escucha, bajo el entender de aquella capacidad de permitirse recibir y pensar en el contenido de la información que el interlocutor expone, es fundamental dentro de la construcción de un adecuado proceso comunicativo. Escuchando conoceremos mejor las respuestas que el enfermo tiene que recibir y si está en condiciones de hacerlo.

Hay que escuchar lo que dicen, cómo lo dicen y lo que además implican esas palabras.

Escuchar implica una atención despierta, activa, que formula preguntas y sugiere respuestas. No se debe olvidar que el mismo silencio es a veces más elocuente que las propias palabras.

El conocimiento de la verdad, como base de la relación profesional-paciente y profesional-familia, debe ser entendido como un proceso expedito pero modulable y su apropiación genera conflictos y dilemas en cada actor del proceso.

El conocimiento de la verdad supone para la persona:

Conciencia de la propia MORTALIDAD. Separación del PASADO. El presente debe vivirse INTENSAMENTE. El futuro es una INCERTIDUMBRE.

La información de la verdad por parte del médico supone:

Legitimación del desconocimiento del paciente. Se ve como un "verdugo". Tiene que hacer frente a las nuevas DEMANDAS. Requiere de un apoyo psicoemocional permanente. Se puede percibir como receptor de angustias y agresiones. Igualmente recibir solicitudes de protección y no abandono. La comunicación de la verdad no se alcanza en una única entrevista sino en múltiples. No es instantánea ni inmediata. Se produce a través de un proceso continuo de maduración. Por último, en referencia al canal, la información debe darse de forma lenta, continuada y paulatina, respetando el ritmo y las condiciones personales del enfermo.

Preguntas claves en la atención al moribundo:

1. ¿Qué es lo que más le molesta?
2. ¿Qué es lo que más le preocupa?
3. ¿Necesita más información?
4. ¿Cuáles son sus deseos?

La claridad por parte del profesional de cara al entendimiento frente a la reactividad de su receptor debe tener en cuenta que luego de pronunciar palabras como cáncer, muerte o "no hay más tratamiento" la persona no puede recordar nada de lo que se diga; esto constituye el fenómeno conocido como Bloqueo Post informacional y es de carácter natural en el proceso de adaptación a la información recibida, junto al reconocer que el paciente olvida el 40% de la información recibida y más si han sido malas noticias. En este nivel considero prudente recomendar con gran fuerza al profesional, dos técnicas fundamentales para conseguir una práctica basada en los principios expuestos:

1. Informar y conversar alrededor de síntomas y no de diagnósticos.

2. La información de carácter pronóstico y de complicaciones se debe trabajar en conjunto con el médico especialista de la unidad, evitando así flujos erráticos de información que serían deletéreos en el mencionado proceso. Además de garantizar la calidad de la información siempre teniendo a mano mediciones de las escalas vitales del paciente.

La situación de la familia viene caracterizada por la presencia de un gran impacto emocional condicionado a la presencia de múltiples "temores" o "miedos" que, como profesionales sanitarios, hemos de saber reconocer y abordar en la medida de lo posible. La muerte está siempre presente de forma más o menos explícita, así como el miedo al sufrimiento de un ser querido, la inseguridad de si tendrán un fácil acceso al soporte sanitario, la duda de si serán capaces o tendrán fuerzas para cuidarle, los problemas que pueden aparecer en el momento justo de la muerte o si sabrán reconocer que ha muerto, etc. No olvidemos que a menudo es la primera experiencia de este tipo para el enfermo y su familia y que la tranquilidad de la familia repercute directamente sobre el bienestar del enfermo: "Ahora estoy tranquilo porque veo a mi familia tranquila".

COMUNICACIÓN CON INTELIGENCIA EMOCIONAL: FASES DEL DUELO

Duelo. Definición.

Conjunto de respuestas psicológicas y afectivas en una persona ante una situación traumática, como la muerte de un ser querido o la de otro tipo de pérdida significativa para el paciente (Gráfica 1).

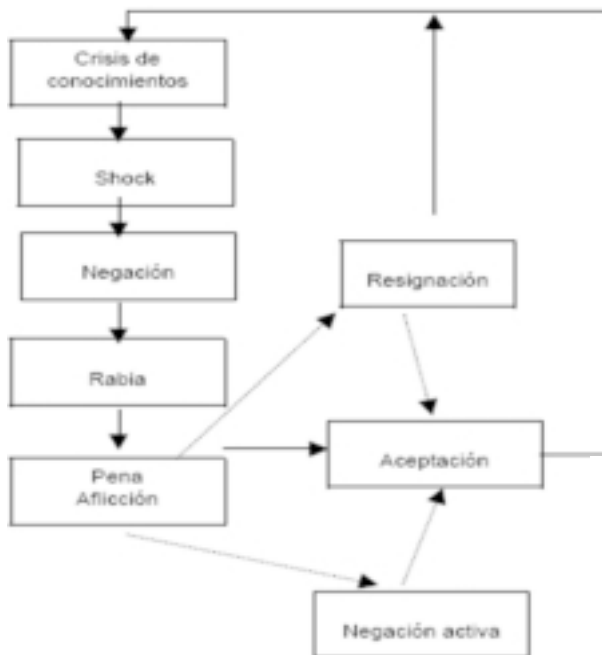
Fases del Duelo

Fase I: Shock y negación

La reacción inicial en la mayoría de los pacientes es un impacto psíquico fuerte (shock) que casi, invariablemente, es seguido de un mecanismo de negación de tal evidencia: "tal situación no puede ocurrirme a mí". Se aferra a la esperanza del error, muchos pacientes tienden a pensar que algo puede estar mal, intentan agotar cualquier posibilidad de error en el diagnóstico. Algunos pacientes no superan esta fase y peregrinan de un médico a otro o buscan alivio en curanderos o sanadores, rechazando la ayuda médica.

El enfermo puede dar la sensación de que vive en un mundo aparte, donde no llegan razonamientos, con el que es difícil comunicarse y al que no interesa todo lo que ocurre alrededor.

Gráfica 1. El camino desde la crisis de conocimientos a la aceptación (Stedeford, A., 1984).



Fase II: Irritación e ira

El conocimiento de la enfermedad causa frustración, irritación y enojo. El paciente se pregunta: "¿por qué a mí?". A menudo, la ira se desplaza hacia cualquier responsabilidad con la que pueda establecerse una relación causa/efecto, a médicos, personal sanitario o la familia. Si es creyente y lo relaciona con un castigo por una acción u omisión, dirige la ira y el enojo contra él mismo. En este estadio pueden existir dificultades en la relación entre médico y paciente. Debemos tener en cuenta este mecanismo para no entrar en una escalada de rechazo hacia el paciente.

Fase III: Negociación

Los pacientes pueden intentar superar su angustia "negociando" con médicos, con la familia o incluso con Dios. A cambio de una curación, prometen que cumplirán una o muchas promesas. En las personas con creencias religiosas, estas "negociaciones" son frecuentes. El enfermo intenta con ellas escapar de una realidad que le resulta insoportable. En este estadio pueden aparecer comportamientos desaprensivos que abusan de la situación del paciente, a lo que hay que prestar atención e incluso intervenir adecuadamente.

Fase IV: Depresión

Cuando se hace evidente el fracaso de los anteriores mecanismos psicológicos, los pacientes pueden sumirse en un estado depresivo importante. Muestran signos clínicos de depresión. Los sentimientos depresivos pueden estar en relación con las repercusiones de la enfermedad sobre sus vidas, y la de su familia (pérdida del trabajo, abandono de obligaciones, pérdidas o deudas económicas, aislamiento de amigos y familia. . .). Puede ser la anticipación de la propia muerte o ser incluso un efecto directo del cáncer o de la enfermedad sobre su vida, que ocurrirá en un breve espacio de tiempo y también puede ser consecuencia de alguno de los tratamientos recibidos.

Presentan retraimiento, retardo psicomotor, minusvalía de la vida, más acusada si el proceso se acompaña de dolor físico, sentimientos de soledad o abandono, alteraciones del sueño, desesperanza, ideación suicida.

Fase V: Aceptación

Aceptan y reconocen que la muerte es inevitable, aceptan su universalidad e incluso realizan actuaciones que facilitan las cosas a su entorno familiar y social.

En relación con el duelo gravitan múltiples expresiones físicas, emocionales y bioquímicas, capaces de materializar síntomas y signos que de reconocerse pronta y eficientemente, podemos establecer una intervención terapéutica apropiada y lejos de enriquecer la poliformulación propios de estas situaciones clínicas.

Sentimientos: tristeza, soledad, añoranza, ira, culpabilidad, autorreproche.

Sensaciones físicas: estómago vacío, tirantez en tórax o garganta, hipersensibilidad a los ruidos, sentido de despersonalización, sensación de ahogo, boca seca.

Cogniciones o pensamientos: incredulidad, confusión, preocupación, presencia del fallecido, alucinaciones visuales y auditivas.

Comportamientos o conductas: sueño con el fallecido, trastornos del apetito por defecto o por exceso, conductas no meditadas dañinas para la persona (conducción temeraria), retirada social, suspiros, hiperactividad y llorar, frecuentar los mismos lugares del fallecido.

LA AUTONOMÍA COMO PRINCIPIO BIOÉTICO RECTOR EN EL MANEJO DE LA INFORMACIÓN

Se presenta frente al Consentimiento Informado (CI) un replanteamiento de las ideas que marcan con profundidad el concepto del consentimiento-

to desde una mirada pragmática, sin atender a la relevancia del contenido y la pulcritud a respetar, en lo referente al marco social y normativo del proceso en sí mismo; se critica la falacia de las construcciones determinadas a sólo transferir información y validar esa transferencia, incurriendo en el atropello al lógico e individual entender del individuo; así mismo resalta la caracterización de la información alrededor de la suficiencia, la veracidad y la claridad.

El CI enaltece el requerir de una comunicación siempre clara basada en información clara, suficiente y veraz, además de basarse en fenómenos de doble agencia, es decir garantizar apropiación de la información por parte del receptor y permitir retroalimentación del mismo; se debe tener en cuenta algunas características complementarias al respecto, tales como:

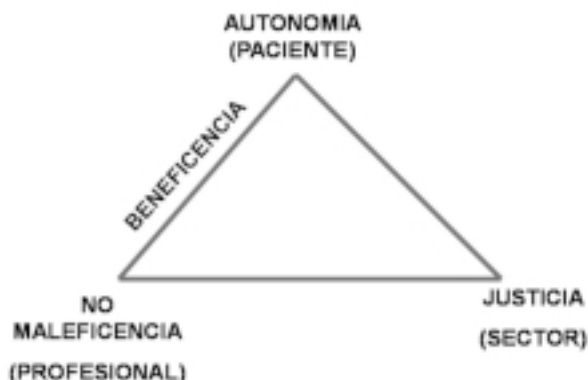
- El CI es un proceso amplio y permite a la vez de consentir, rechazar y renunciar al efecto propositivo inmerso en su utilidad.
- El CI establecido en un concepto de obligatoriedad y responsabilidad informacional permite el control de las distorsiones que de manera rutinaria intencionada o no se dan en la aplicación del mismo.

Reconocer dentro de nuestro Sistema General de Seguridad Social (SGSS) la sujeción de los cuatro principios fundamentales de la Bioética aplicada, nos grafica cómo la relación profesional-paciente es la máxima depositaria de la garantía de la beneficencia asistencial, entendida como el máximo bien posible a ofrecer y lograr en el acto terapéutico (ver gráfica 2).

Para terminar, una recomendación: las estrategias y el proceso comunicativo son herramientas, pero el conductor y enaltecedor del proceso es el profesional en sí mismo; y una reflexión:

"Se muere mal cuando la muerte no es aceptada, se muere mal cuando los profesionales sanitarios no están formados en el manejo de las reacciones emocionales que emergen en la comunicación con los pacientes; se muere mal cuando se abandona la muerte al ámbito de lo irracional, al miedo, a la soledad, en una sociedad donde no se sabe morir".

Adaptado por el autor del Colegio Médico Americano.
2003.

Gráfica 2. Principios bioéticos y su representación en el sistema sanitario SGSSS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bascañán ML. Comunicación de malas noticias en medicina: un estudio exploratorio, *Rev Med Univ Navarra* 2007; 51(2): 28-31.
2. Bascañán ML. Comunicación de la verdad en medicina: contribuciones desde una perspectiva psicológica *Rev. Méd. de Chile* 2005; 133: 693-698.
3. Buckman R. Communications and emotions. Skills and effort are key. *BMJ*. 2002; 325: 672.
4. Bayron E. Telling the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 1989; 583-589.
5. Camarero C, Ramírez M, Román N, Del Valle M. Cómo dar malas noticias. *Univ. Autónoma de Madrid, Psiquiatría Clínica, Rev pub.* 2007.
6. García F. Breaking bad news in medicine: strategies that turn necessity into a virtue *Med. Intensiva Madrid* 2006; 30 (9).
7. Hawken SJ. Strategies for dealing with the challenging patient. *N Z Fam Physician*. 2005; 32: 266-269.
8. Núñez Díaz S, Martín-Martín AF, Rodríguez Palmero I, González Hernández I, Antolín Arias I, Hernández González R, et al. Identificación de problemas de calidad en la información clínica a usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Clin Esp.* 2002; 202: 629-634.
9. Seo M, Tamura K, Shijo H, Morioka E, Ikegame C, Hirasako K. Telling the diagnosis to cancer patients in Japan: attitude and perception of, physicians and nurses. *Palliat Med* 2000; 14: 105-110.
10. Ungar L, Alperin M, Amiel GE, Beharier Z, Reis S. Breaking bad news: structures training for family medicine residents. *Patient Educ and Couns* 2002; 48: 63-68.

DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMÉRICA Y COLOMBIA

ZORAYA ACUÑA, ALEJANDRA CAYCEDO, JUAN DAVID CORTÉS, JOSÉ DAVID FLORIÁN, ALEJANDRO ROMERO, SANDRA FLÓREZ, MARTA XIMENA LEÓN

INTRODUCCIÓN

En el ámbito mundial viene aumentando la prevalencia de enfermedades crónicas¹ en las que el dolor es un síntoma común^{2,3}. Colombia enfrenta una situación similar⁴. Los opioides son fundamentales en el manejo del dolor por cáncer, y algunos de ellos han sido definidos como medicamentos esenciales para tal fin⁵.

La gran mayoría de opioides producidos en el mundo para uso médico son consumidos en países industrializados. Latinoamérica registra menos del 1% de las cantidades consumidas a escala mundial según los reportes de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupeficientes (JIFE). Colombia reporta un consumo per cápita que se encuentra muy por debajo de la media global (5,98 mg. como media global, y 1, 0943 mg. como media colombiana)⁶ (Figura 1). El grado de desarrollo de cuidado paliativo en Colombia está como el 70% de los países del mundo⁷, teniendo que trabajar aún en temas de educación, acceso a medicamentos y políticas públicas.

REGULACIÓN DE OPIOIDES EN EL MUNDO

La convención Única de 1961 obliga a los gobiernos suscritos (dentro de los que se encuentra el de Colombia) a establecer medidas para garantizar una adecuada disponibilidad para uso médico a la vez que prevenir la desviación de opioides para uso ilícito⁸.

Cada gobierno promulga leyes y medidas administrativas procurando cumplir tales objetivos. La cantidad de opioides debe estimarla cada gobierno de manera anual y la JIFE autoriza dichas cantidades después de un proceso de evaluación. Acto seguido, se pueden fabricar o importar los opioides dentro de cantidades aprobadas en el proceso e iniciar la distri-

problemas identificados son: en la mayoría de los países la legislación es restrictiva, existen falencias en la educación médica, problemas con la formulación, costos de opioides, limitaciones por trámites burocráticos. Como propuesta de solución sugieren trabajo con diversos grupos que involucren a entidades gubernamentales, organizaciones multilaterales, legisladores y profesionales de la salud, propiciando una adecuada comunicación¹⁰⁻¹².

Uno de los logros recientes en mejoría del acceso a medicamentos opioides en Colombia fue en el 2006, logrando que los días de formulación permitidos pasaran de 10 a 30.

DISPONIBILIDAD DE OPIOIDES EN COLOMBIA: PRESENTE Y FUTURO

Para aclarar el panorama nacional, en el 2007 se realizó el primer taller de disponibilidad de opioides en Colombia, donde participaron reguladores, distribuidores y médicos. Pretendiendo identificar las barreras para el acceso a opioides y plantear estrategias de trabajo para mejorarlas, siempre teniendo en cuenta el concepto de balance.

Luego del trabajo conjunto se generaron recomendaciones que deben delinear los esfuerzos presentes y futuros alrededor del tema, entre las que se incluyen:

1. Creación de comités regionales para retroalimentar a las entidades regionales reguladoras y la academia, de la situación nacional.
2. Inclusión en el POS de todos los analgésicos esenciales de la lista de OMS (morfina de liberación inmediata y prolongada y codeína en tabletas) y venta las 24 horas y todos los días de la semana.
3. Aumentar la red de distribución a escala nacional (hospitales, farmacias) que incluya la dispensación a pacientes ambulatorios.
4. Modificar resolución 1478, para garantizar la disponibilidad 24 horas al día, 7 días a la semana, en las capitales departamentales de las 10 primeras ciudades del país y en la medida en que se haga necesario, en todo el territorio nacional.
5. Contactar a las EPS para involucrarlas en el proceso.
6. Involucrar a la SUPERSALUD en el proceso.
7. Sistematizar la información de la cadena de distribución.
8. Simplificar los trámites para acceder al medicamento.

9. Reconocer la necesidad de un funcionario específico en cada fondo regional para atender las necesidades administrativas concernientes a la distribución de opioides.
10. Educar a los médicos, enfermeras y demás profesionales de la salud en evaluación y tratamiento de dolor y estrategias de prevención de desvío para uso ilícito.
11. Evitar errores en la formulación a través de talleres de prescripción correcta; modificación curricular en las carreras de medicina.

POLÍTICAS PÚBLICAS EN ACCESO A MEDICAMENTOS Y CUIDADO PALIATIVO

El proyecto de ley número 15 de 2008 del Senado de la República busca brindar cobertura en cuidado paliativo para todos los niveles de atención, y garantizar disponibilidad de opioides 24 horas al día, 7 días a la semana. Dicho proyecto fue presentado a la opinión pública el 16 de abril y será sometido a los debates en la comisión séptima del Senado¹³.

Solamente el esfuerzo conjunto de todos aquellos involucrados en la prescripción y distribución, de los legisladores y la academia, logrará que el consumo de opioides, uno de los pocos indicadores objetivos de alivio de dolor que tiene un país, mejore en Colombia.

REFERENCIAS

1. Anderson G, Chu E. Expanding Priorities-Confronting Chronic Disease in Countries with Low Income. *New England Journal of Medicine* 2008; 356: 209-211.
2. Moulin DE, Clark AJ. Chronic pain in Canada - prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manage* 2002; 7: 179-184.
3. Breivik H, Collet B, Ventafridda V. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2005; 10(4): 287.
4. Proyecciones de Población 2005-2020. Colombia: Tablas abreviadas de mortalidad nacionales y departamentales 1985-2020. En: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/8Tablasvida1985_2020.pdf , accedido el 23 de junio de 2008.
5. Essential Medicines List and WHO Model Formulary. En: http://www.who.int/selection_medicines/list/en/, accedido el 12 de septiembre de 2008.

6. Pain & Policy Studies Group. Country profiles. En: <http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/AMRO/Colombia/index.htm> , accedido el 6 de agosto de 2008.
7. Wright M, Wood J, Lynch T, Clark D. Mapping levels of palliative care development: a global view. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008; 35(5): 469-485.
8. Naciones Unidas. Convención única de narcóticos, 1961 (enmendada por el protocolo de 1972). En: http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1961_en.pdf, accedido el 3 de diciembre de 2008.
9. Resolución 001478 del 10 de mayo de 2006. Ministerio de la Protección Social. En: <http://www.fne.gov.co/index.htm>, accedido en noviembre de 2007.
10. Stjernsward J, Bruera E, et al. Opioid Availability in Latin America. The Declaration of Florianapolis. *Journal of Pain and Symptom Management* 1995; 10(3): 233-336.
11. Consumo de Analgésicos Opioides en el Mundo y la Región Andina. Preparado para: Taller de Reguladores: Asegurando Disponibilidad de Analgésicos Opioides para Cuidados Paliativos. Quito, Ecuador. 3-5 diciembre de 2000. Preparado por: Pain & Policy Studies Group. World Health Organization Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care. University of Wisconsin Comprehensive Cancer Center, Madison, Wisconsin USA.
12. De Lima L. Opioid Availability in Latin America as a global problem: a new strategy with regional a national effects. *Journal of Palliative Medicine*. 2004; 7(1): 97-103.
13. Proyecto de ley 15 de 2008, "Mediante el cual se crean Unidades de Cuidados Paliativos para el manejo integral de pacientes terminales y se prohíben para ellos los tratamientos extraordinarios o desproporcionados que no dan calidad de vida". Gaceta del Congreso 463, 29 de julio de 2008.

EL ALIVIO DEL DOLOR POR CÁNCER COMO POLÍTICA SANITARIA

LILIANA DE LIMA, MS, MHA

INTRODUCCIÓN

El dolor es uno de los síntomas más comunes en cáncer y se calcula que anualmente no reciben tratamiento adecuado por lo menos seis millones de personas que sufren dolor severo por cáncer, VIH, enfermedades neurológicas, dolor agudo y otras causas¹. Se ha documentado la falta de tratamiento para el alivio del dolor en más de 150 países, incluidos desarrollados y en desarrollo, afectando aproximadamente el 80% de la población mundial. Anualmente, más de 10 millones de personas sufren por la falta de acceso a medicamentos controlados, de los cuales la mayoría son pacientes con dolor.

La mayoría de las personas que trabajan en el campo del dolor y los cuidados paliativos conocen la Escalera Analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual fue desarrollada en los años ochenta como una estrategia eficaz para aliviar el dolor en pacientes con cáncer y aplicable tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Este capítulo describe la historia de la Escalera Analgésica y su aplicación como parte de una política sanitaria en un programa de control del cáncer así como iniciativas puestas en marcha por parte de distintas entidades y organizaciones.

LA MORFINA COMO ANALGÉSICO

Cicely Saunders se interesó en el cuidado de los pacientes terminales de cáncer cuando era estudiante de medicina, mientras realizaba trabajo como voluntaria en St. Joseph's Hospice, en Londres, en 1954. En ese tiempo, los pacientes con enfermedades terminales recibían opioides potentes, casi siempre en una formulación de un elixir que se conocía como el coctel de Brompton, el cual se daba "por reloj" en un régimen regular, recibiendo dosis antes que pasara el efecto de la dosis anterior (estas prácticas eran desconocidas y no se aplicaban en el resto del mundo)². Los opioides utilizados eran morfina o heroína (diamorfina), combinados con licor y cocaína. En 1967 la Dra. Saunders fundó Saint Christopher's Hospice en Londres y puso en marcha un programa de tratamiento médi-

co para pacientes con cáncer avanzado, desarrollando por primera vez investigaciones clínicas en pacientes terminales para identificar los mejores protocolos y tratamientos para el control y manejo de síntomas. Uno de sus objetivos era demostrar con evidencia que había maneras de lograr el bienestar de los pacientes terminales, incluyendo el control del dolor. En 1971, invitó al Dr. Robert Twycross a trabajar con ella y le sugirió que llevara a cabo un estudio comparativo entre la morfina y la heroína, para establecer la eficacia y los riesgos de dependencia de los dos medicamentos. Twycross demostró en un estudio doble ciego randomizado, que la morfina oral y la heroína oral tenían el mismo efecto y que producían niveles de concentración séricos similares³⁻⁵ (esta investigación se corroboró más tarde cuando los análisis farmacológicos demostraron que la heroína se convierte en morfina y en 6-acetylmorfina⁶). Después de la publicación de los resultados, los hospicios en Inglaterra cambiaron sus prácticas y empezaron a utilizar morfina en lugar de heroína en los regímenes orales, y a eliminar el coctel de Brompton. Los estudios de Twycross también demostraron que el alcohol y la cocaína del coctel no aportaban ningún beneficio terapéutico, y fueron claves en simplificar la evidencia⁷.

HISTORIA DE LA ESCALERA ANALGÉSICA

En sus resultados, Twycross también hizo énfasis en que la intensidad del dolor era la que debía determinar el uso de los opioides y no la expectativa de vida del paciente. Estableció que la dosis debía ser titulada para aliviar el dolor, primero para permitir el sueño ininterrumpido, y después para permitir que el paciente pudiera permanecer sin dolor la mayor parte del día. Según los resultados de sus estudios, ambos objetivos se podían lograr con medicamentos en horarios fijos y en intervalos regulares. Twycross presentó en sus resultados una gráfica que definía tres estadios progresivos de analgesia: aspirina, codeína y morfina. En la medida que el paciente llegaba a los límites de analgesia de cada estadio, el médico debía mover el paciente al siguiente estadio. En el tercer estadio, la dosis debía ser ajustada más alta si el paciente incrementaba el dolor⁸.

Numerosos escritores habían publicado en los setenta artículos de los pacientes que se morían con cáncer en EE.UU. y el Reino Unido, haciendo énfasis en el sufrimiento y la falta de alivio de dolor⁹. El Dr. Jan Stjernsward, nuevo director del Programa para el Control del Cáncer de la OMS, argumentaba que la situación en los países de África, Asia y América Latina debía ser mucho peor que la que se conocía en países en desarrollo¹⁰. Para ello, el Dr. Stjernsward empezó la iniciativa Alivio del Dolor por Cáncer en 1981 a la que se unieron los profesores expertos en dolor, John Bonica de Seattle en EE.UU. y Vittorio Ventafridda, del Instituto de Cancerología de Milán, Italia. Juntos invitaron después al Dr.

Twycross de Inglaterra y la Dra. Kathleen Foley, del Memorial Sloan Kettering en Nueva York, EE.UU., para que se unieran a la iniciativa. Ventafridda y Stjernsward formularon su objetivo como: "Alivio del dolor por cáncer en el mundo para el año 2000"¹¹.

Los expertos convocados por la OMS estaban de acuerdo con las razones por las que ocurría lo que se hizo evidente: ignorancia e ideas equivocadas sobre dolor y tratamiento del dolor por parte de los médicos, enfermeras y otros trabajadores de la salud. Bonica había cuantificado la brecha del conocimiento al poner a sus estudiantes a contar el número de páginas dedicadas a dolor en nueve textos de cáncer utilizados en las escuelas de medicina y enfermería de los EE.UU.; solamente 17 de 9.300 páginas incluían cualquier discusión o alusión al dolor por cáncer⁹. El grupo de expertos formuló el problema en tres enunciados: Primero, era urgente: los pacientes terminales estaban sufriendo en países desarrollados y en desarrollo. Segundo, el sufrimiento de los pacientes no era simplemente porque no hubiese tratamiento disponible, sino que era el resultado de la falta de conocimiento de los profesionales de la salud, en especial de los médicos. Tercero, la brecha en el conocimiento no era la única causa del problema. La prescripción de analgésicos opioides estaba ligada a actitudes irracionales y emocionales que se expresaban como ansiedad, desaprobación y culpas. Por lo tanto, el objetivo de la educación, más que presentar nueva evidencia, tenía que ser crear un nuevo marco de tratamiento para el dolor, particularmente en relación con el uso de opioides. Era necesario desarrollar unas prácticas y guías claras que le dieran a la comunidad internacional tranquilidad y a los gobiernos la seguridad para liberar el empleo de los medicamentos opioides para uso médico.

En 1982, los expertos se reunieron en Italia y utilizando la evidencia que existía, la experiencia y el conocimiento de cada uno, desarrollaron una estrategia analgésica de tres peldaños a la que llamaron la Escalera Analgésica de la OMS¹².

LA ESCALERA ANALGÉSICA

Con la evidencia de los estudios sobre la prevalencia de dolor en cáncer y las propuestas presentadas por los expertos, en 1984 la OMS convocó un protocolo multinacional para medir la eficacia de la Escalera Analgésica. El protocolo fue coordinado por el profesor Vittorio Ventafridda y el Centro Colaborador de la OMS en Bioestadística de la Universidad de Harvard en Boston. Las primeras cifras fueron provistas por el profesor Takeda, de Saitama, Japón, con las que demostró que el 84% de sus pacientes reportaron alivio del dolor y solamente 4% reportaron no lograr alivio aceptable¹³.

En ese momento Stjernsward decidió publicar la Escalera Analgésica como un método eficaz para el alivio del dolor, que podía ser aplicado de manera fácil, y con medicamentos baratos en la mayoría de los países. Al principio, el jefe de publicaciones de la OMS rechazó el documento, argumentando que La Escalera Analgésica era una receta para invadir el mundo de morfina. Tomó más de dos años de negociación antes de que las guías aparecieran como Guía para el Alivio del Dolor por Cáncer¹². Además de la terapia analgésica, la Guía también daba información sobre estudios que demostraban que el uso continuo de los opioides no llevaba a la adicción ni al abuso.

LA ESCALERA ANALGÉSICA COMO POLÍTICA PÚBLICA

La Guía de la OMS para el Alivio del Dolor por Cáncer fue diseñada como un manual de salud pública, con el propósito de enseñar a los profesionales de la salud en varios países y en distintos entornos cómo aliviar el sufrimiento con herramientas fáciles. La Escalera Analgésica con las frases "por reloj" y "por peldaño" cumplía el criterio de ser un esquema "simple y efectivo" y se convirtió en un tema familiar en la literatura. Para finales de 1990, la mayoría de los artículos, publicaciones y literatura sobre dolor por cáncer hacían referencia a la Escalera Analgésica.

EL IMPACTO DE LA ESCALERA ANALGÉSICA

El estudio piloto de Ventafrida recopiló datos de 665 casos de 15 países distintos. Muchos de los pacientes habían sufrido dolor severo durante 5-6 meses antes de recibir los opioides. Aunque un número importante de casos fallecieron, el alivio del dolor que se documentó con la Escalera Analgésica en ese momento fue en más del 75% de los casos. Se comprobó que los opioides potentes eran efectivos en lograr resultados óptimos¹⁴. También se hicieron ensayos clínicos en otros países y un número importante de artículos fue publicado, documentando el uso y la aplicación de la Escalera Analgésica en Europa, Asia y las Américas.

Con la ayuda de ministerios de salud y de la industria farmacéutica, la Guía fue traducida a 15 idiomas y distribuida en todo el mundo. En menos de dos años, se convirtió en la publicación más vendida de la OMS. Para 1989, la OMS había logrado la cooperación de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), que recomendó que los Estados Miembros desarrollaran planes para facilitar la oferta y asegurar la educación de trabajadores de la salud¹⁵.

Desafortunadamente la Guía no tuvo el mismo impacto en los países en desarrollo que en los países desarrollados. Los aumentos más importan-

tes en el uso de morfina se registraron de 1984 (después de la publicación de la Guía) a 1993 (un aumento de 450%) en los países de Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda. La utilización de opioides en el resto del mundo aumentó tan solo en un 150%¹⁵. A partir de la década de los noventa, el Centro Colaborador en Políticas y Legislación de Dolor (PPSG, por su nombre en inglés) de la Universidad de Wisconsin en Madison, se focalizó en desarrollar estrategias para eliminar las barreras en las leyes y regulaciones en el uso médico de los medicamentos opioides, incluyendo límites en las dosis diarias o restricciones en la distribución, prescripción y dispensación. Gracias a un trabajo concienzudo del PPSG en alianza con personas comprometidas en varios países, se lograron cambios importantes en las leyes y regulaciones para facilitar el acceso al uso médico de opioides, entre los que se encuentran Chile, China, Colombia, India, Indonesia, Italia, México, Malaysia y Rumania¹⁶. Aun así, la brecha entre los países desarrollados y los países en desarrollo con respecto a la utilización de analgésicos se ha aumentado y aún hay más de 50 países miembros de las Naciones Unidas que no reportan utilización de opioides potentes.

EVALUACIÓN DE LA ESCALERA ANALGÉSICA

En 1997 varios especialistas en dolor y cuidado paliativos argumentaron que la Guía no se había actualizado ni estaba a la par con los avances en oncología y en terapias analgésicas, como las formulaciones transdérmicas o de liberación prolongada y que la Escalera consistentemente fallaba en proveer alivio a 10% a 20% de los pacientes con cáncer avanzado con dolor severo^{17, 18}.

El hecho de haber sido concebida como un programa para países que no podían ofrecer sino lo mínimamente básico, dejó la Escalera en una posición vulnerable, pareciendo simplista y mecánica. Los estudios de validez de la efectividad de la Escalera apoyan esta interpretación, al enfatizar el abordaje de los peldaños sobre otros aspectos del cuidado discutidos en la Guía. A menos que sea aplicada "con imaginación" como sugirió Twycross, "la Escalera será un abordaje simplista a un esquema terapéutico"¹⁹. Esto puede ser indicativo de una limitación de la Escalera como política de sanidad pública. La excelencia de su estructura y la autoridad de las personas que estaban detrás de ella oscurecieron la verdad esencial de por qué la analgesia opioide era tan efectiva: los pacientes jugaron un papel muy importante: recibieron atención individual y fueron monitorizados de manera permanente. Este es tal vez el factor más influyente en los resultados, pero también el más difícil de exportar y de adaptar en los distintos países: los médicos están por lo general sobrecar-

gados de trabajo y las situaciones económicas son distintas en los países en desarrollo. La clave es mejorar el bienestar del paciente con dolor por cáncer dentro del marco de la Escalera y el reloj, no simplemente aplicar una terapia de manera mecánica. En otras palabras, reconocer a la persona de manera holística en su entorno y el de su familia.

ESTRATEGIAS Y RECURSOS

Programa de Acceso a Medicamentos Controlados de la OMS

En el 2006 la Asamblea Mundial de Salud (AMS) aprobó un plan para el Control del Cáncer que incluye mejoras en el acceso y la disponibilidad de medicamentos opioides y le solicitó a la OMS que adoptara los mecanismos necesarios para su cumplimiento. En respuesta a la resolución de la AMS, la OMS desarrolló un plan para mejorar la disponibilidad y el acceso a los medicamentos controlados creando el programa de Acceso a Medicamentos Controlados (ACMP, por su nombre en inglés). El objetivo del ACMP es promover la disponibilidad, el uso racional y el acceso de los medicamentos en la Lista Modelo de Medicamentos de la OMS que están bajo control de las Convenciones de las Naciones Unidas. Para cumplir este objetivo, el ACMP ha desarrollado estrategias que incluyen educación, trabajo con los reguladores, revisión de las leyes y reglamentos sobre el uso de medicamentos controlados, estimados apropiados para satisfacer las necesidades de los pacientes y alianzas de cooperación y colaboración con los grupos y organizaciones que trabajan en el campo²⁰.

Curso en Línea sobre Disponibilidad de Opioides

Recientemente, el PPSG anunció el curso en línea, "Mejorando el acceso de los pacientes a analgésicos: Marco para mejorar las políticas nacionales que regulan la distribución de drogas controladas". Este curso es sobre la relación entre las políticas de gobierno que afectan el uso médico de los opioides y los pacientes con dolor moderado a severo. Mayor información sobre el curso se encuentra disponible en el sitio web del PPSG en http://www.painpolicy.wisc.edu/online_course/welcome.htm

DECLARACIÓN MUNDIAL DEL CÁNCER DE UICC

La Declaración Mundial del Cáncer fue desarrollada por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), adoptada por la Cumbre mundial con-

tra el Cáncer 2008 y apoyada por el "World Cancer Congress 2008" que tuvo lugar en Ginebra, Suiza del 27 al 31 de agosto de 2008. La Declaración establece objetivos que deben ser alcanzados en 2020, incluyendo que deben existir medidas efectivas disponibles universalmente para el tratamiento efectivo del dolor por cáncer²¹. Los enunciados que se refieren específicamente al control del dolor, contenidos en la Declaración Mundial del Cáncer 2008, son:

- Tomar medidas para superar los numerosos obstáculos que impiden un control óptimo del dolor.
- Trabajar con los gobiernos para hacer frente a la excesiva reglamentación de los analgésicos.
- Colaborar con organizaciones internacionales y entre otras, la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) y la Organización Mundial de la Salud, para que la aplicación en todo el mundo de las convenciones internacionales de las Naciones Unidas sobre el control de drogas no interfiera de manera indebida con los legítimos esfuerzos para promover el acceso a los tratamientos contra el dolor.
- Trabajar con la industria farmacéutica para mejorar el acceso a medicamentos contra el cáncer a precios asequibles y de calidad garantizada.

Listas de Medicamentos Esenciales

La lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y la Lista de Medicamentos Esenciales de la Asociación Internacional de Hospicios y Cuidados Paliativos (International Association for Hospice and Palliative Care, IAHPC) incluyen la morfina, la codeína y otros analgésicos opioides como esenciales para el alivio del dolor^{22, 23}. Estas listas están disponibles en el sitio web de la IAHPC en www.hospicecare.com

PROGRAMA DE CONTROL DEL CÁNCER DE LA OMS

La OMS publicó la estrategia para un programa para una política nacional del control del cáncer, que incluye tres componentes: prevención; diagnóstico temprano y tratamiento eficaz; y cuidado paliativo. En el componente de cuidado paliativo, la OMS reconoce el alivio del dolor como uno de los elementos críticos del programa y hace un llamado a los gobiernos para que tomen las medidas necesarias para garantizar su implementación²⁴.

CONCLUSIÓN

Miles de pacientes alrededor del mundo se han beneficiado de la estrategia diseñada por la OMS en los años ochenta. La Escalera Analgésica se convirtió en un icono y en un tratamiento de referencia mundial. Los principios de la OMS que guían la utilización de opioides siguen siendo válidos y aplicables después de más de veinte años: se administran por vía oral, las dosis se personalizan en función del paciente, se repiten para prevenir que reaparezca el dolor, y no existe un límite superior en el último peldaño. Es importante reconocer que el dolor es un problema en sí mismo que lleva consigo muchos costos en las personas y la sociedad y no solamente un indicador de una enfermedad o condición subyacente. Para mejorar la calidad de vida, el objetivo debe ser aliviar el dolor pero en un abordaje basado en la comunicación de calidad entre el cuidador y el paciente, fundamentados en el respeto y la dignidad de la persona.

Lo que realmente cuenta es el reconocimiento de la urgencia de millones de pacientes que sufren innecesariamente y el esfuerzo colectivo que están haciendo organizaciones, asociaciones, profesionales de la salud, individuos y entidades para cambiar la situación.

Enlaces útiles

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED)

<http://www.dolor.org.co/>

Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP)

www.cuidadospaliativos.org

Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor

<http://www.fedelat.net/>

International Association for Hospice and Palliative Care

www.hospicecare.com

International Association for the Study of Pain

<http://www.iasp-pain.org//AM/Template.cfm?Section=Home>

Organización Mundial de la Salud - Programa de Acceso a Medicamentos Controlados

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/access_Contr_Med/en/

***Organización Mundial de la Salud - Programa de Control del Cáncer
- Componente de Cuidados Paliativos***

<http://www.who.int/cancer/palliative/en/>

World Institute of Pain

<http://www.worldinstituteofpain.org/>

REFERENCIAS

1. International Narcotics Control Board for 2004, document E/INCB/2004/1, paragraph 143.
2. Saunders C, Liebeskind JC (interviewer). Oral history interview, August 11, 1993. John C. Liebeskind History of Pain Collection, Louise M. Darling Biomedical Library, UCLA.
3. Twycross RG. Choice of strong analgesic in terminal cancer: Diamorphine or morphine? *Pain* 1973; 3: 93-104.
4. Twycross RG, Faull C (interviewer). Oral history interview, March 3, 1999. Collection of Dr. Faull.
5. Aherne GW, Pfall EM, Twycross RG. Serum morphine concentration after oral administration of diamorphine hydrochloride and morphine sulfate. *Br J Clin Pharm* 1979; 8: 577-580.
6. Inturrisi CE, Foley KM, Max MB, et al. The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. *N Engl J Med* 1984; 310: 1213-1217.
7. Twycross RG. The Brompton Cocktail. In: Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Proceedings of the First International Congress on Cancer Pain. Advances in pain research and therapy, vol. 2.* New York: Raven Press, 1979: 291-300.
8. De Souza LJ. Current status of pain control in advanced and terminal cancer in India. Paper presented at WHO Joint Euro/HQ meeting on Comprehensive Management of Cancer Pain, Geneva, 11- 14 December, 1984. In: John J. Bonica Papers, John C. Liebeskind History of Pain Collection, Louise M. Darling Biomedical Library, UCLA.
9. Bonica JJ. Importance of the problem. In: Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Proceedings of the First International Congress on Cancer Pain. Advances in pain research and therapy, vol. 2.* New York: Raven Press, 1979: 1-12.
10. Hunt JM, Stollar TD, Littlejohns DW, Twycross RG, Vere DW. Patients with protracted pain: a study conducted at the London Hospital. *JMed Eth* 1977; 3: 61-73.
11. Swerdlow M. Memorandum of meeting with Jan Stjernsward, May 22-25, 1981. In: Mark Swerdlow Papers, John C. Liebeskind History of Pain Collection, Louise M. Darling Biomedical Library, UCLA.

12. World Health Organization. Cancer pain Relief. Geneva: WHO, 1986.
13. Field test of WHO cancer pain relief guidelines, compiled by WHO Cancer Unit and Collaborating Centres in Milan and Boston, 1984. CAN/MCP/ 84. 1. 5. In: John J. Bonica Papers, John C. Liebeskind History of Pain Collection, Louise M. Darling Biomedical Library, UCLA.
14. Ventafridda V, Caraceni A, Gamba A. Field-testing of the WHO guidelines for cancer pain relief: Summary report of demonstration projects. In: Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V, Callaway MV, eds. Proceedings of the Second International Congress on Cancer Pain. Advances in pain research and therapy, vol. 16. New York: Raven Press, 1990: 451-464.
15. Stjernsward J, Joranson DE. Opioid availability and cancer pain: an unnecessary tragedy. *Supp Care Cancer* 1995; 3: 157-158.
16. Joranson DE. Addressing barriers to use of opioids for pain relief. Unpublished document, Wisconsin Pain and Policy Studies Group, Madison, Wisconsin, 2000.
17. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870-1873.
18. Ahmedzai S. New approaches to pain control in patients with cancer. *Eur J Can* 1997; 33(Supp 6): S8-S14.
19. Twycross RG, Clark D (interviewer). Oral history interview, October 25, 1996. Hospice History Project Collection, Sheffield Palliative Care Studies Group, University of Sheffield.
20. WHO. Access to Controlled Medications Programme. Retrieved from the internet http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/access_to_controlled_medications_brnote_english.pdf
21. UICC. Declaración Mundial del Cáncer 2008. Disponible en <http://www.uicc.org/templates/uicc/pdf/wcd2008/spanish.pdf>
22. De Lima L. Asegurando la Disponibilidad de Medicamentos: Desarrollo de una Lista de Medicamentos Esenciales en Cuidado Paliativo. *Medicina Paliativa* 2007; 14(4): 1-7.
23. De Lima L. The International Association for Hospice and Palliative Care List of Essential Medicines for Palliative Care. *Annals of Oncology*, 2006, Oct. 27.
24. WHO. Knowledge into Action-Cancer Control: WHO Guide for Effective Programmes. WHO: Geneva, 2007.

PROYECTO DE LEY PARA CUIDADO PALIATIVO - COLOMBIA

DILIAN FRANCISCA TORO TORRES

A continuación transcribimos el texto propuesto para el primer debate al proyecto de ley de Cuidado Paliativo en Colombia.

Agradecemos que las sugerencias propuestas a dicho texto sean enviadas a los siguientes correos electrónicos:

martha.leon@unisabana.edu.co

sandra.florez@unisabana.edu.co

TEXTO PROPUESTO PARA PRIMER DEBATE AL PROYECTO DE LEY
No 015 DE 2008, SENADO

"Mediante el cual se regulan los servicios de Cuidados Paliativos para el manejo integral de Pacientes con enfermedades crónicas, degenerativas e irreversibles en cualquier fase de la enfermedad de alto impacto en la calidad de vida".

EL CONGRESO DE COLOMBIA

DECRETA:

Artículo 1º. Objeto: esta Ley reglamenta el derecho de las personas, con enfermedades crónicas, degenerativas e irreversibles que ocasionen graves pérdidas en la calidad de vida a recibir un tratamiento paliativo integral y digno y a desistir de procedimientos terapéuticos extraordinarios y obstinados, que no cumplan con los principios de proporcionalidad terapéutica, con la pretendida finalidad de conservar la vida o mejorar la calidad de la misma, estando de por medio un diagnóstico de una enfermedad avanzada, progresiva e incurable.

Artículo 2º. Enfermo en fase terminal: se define como enfermo en fase terminal a todo aquel que es portador de una enfermedad o condición patológica grave, que haya sido diagnosticada en forma precisa por un médico experto, que demuestre un carácter progresivo e irreversible, con pronóstico fatal próximo o en plazo relativamente breve, que no sea susceptible de un tratamiento curativo y de eficacia comprobada, que per-

mita modificar el pronóstico de muerte próxima; o cuando los recursos terapéuticos utilizados con fines curativos han dejado de ser eficaces.

Parágrafo: cuando exista controversia sobre el diagnóstico de la condición de enfermedad terminal se podrá requerir una segunda opinión o la opinión de un grupo de expertos.

Artículo 3º. Enfermedad crónica irreversible de alto impacto en la calidad de vida: se define como enfermedad crónica irreversible de alto impacto en la calidad de vida aquella que es de larga duración, ocasione grave pérdida de la calidad de vida y para la cual no exista un tratamiento curativo, que demuestre un carácter progresivo e irreversible que impida esperar su resolución definitiva o curación y que haya sido diagnosticada en forma precisa por un médico experto.

Artículo 4º. Cuidados paliativos: son los servicios y atenciones integrales e interdisciplinarias que se suministran a los pacientes que padecen enfermedad crónica, degenerativa e irreversible de alto impacto en la calidad de vida y a sus familiares, con el propósito de suministrar un tratamiento apropiado de los síntomas físicos, psicológicos, sociales, familiares y espirituales que perturban el paciente.

Artículo 5º. Derechos de los pacientes con enfermedades crónicas, degenerativas e irreversibles degenerativas de alto impacto en la calidad de vida:

Derechos: el paciente que padezca de una enfermedad crónica irreversible y degenerativa de alto impacto en la calidad de vida tendrá los siguientes derechos, además de los consagrados para todos los pacientes:

1. **Derecho a la información:** todo paciente que sea diagnosticado de una enfermedad crónica degenerativa irreversible tiene derecho a conocer de su diagnóstico, su estado y pronóstico, y a decidir con información clara y detallada sobre las alternativas terapéuticas disponibles, especialmente de la atención paliativa, siempre y cuando esté en uso de sus facultades mentales. Los pacientes tendrán también el derecho a desistir del derecho a la información.
2. **Derecho a elegir el médico tratante:** el paciente afectado por una enfermedad crónica degenerativa, irreversible, de alto impacto en la calidad de vida, siempre podrá elegir el profesional necesario para su atención, o cuando quiera un segundo **diagnóstico, dentro de la red de servicios que para tal efecto disponga su EPS o entidad territorial.**
3. **Derecho a la asistencia:** el diagnóstico de enfermedad crónica, degenerativa, irreversible y de alto impacto en la calidad de vida o

terminal no debe acarrear la negación de servicios de cuidado paliativo. Todo paciente afectado por estas enfermedades tendrá derecho a recibir el conjunto de actividades y servicios integrales propios del cuidado paliativo.

Parágrafo: las actividades y servicios integrales del cuidado paliativo se deberán prestar a nivel ambulatorio, hospitalario y domiciliario, de acuerdo a la indicación médica.

Parágrafo 2: las familias de los pacientes afectados tendrán acceso a los servicios de apoyo psicosocial y educativo para asumir los procesos del cuidado paliativo a cargo de la Entidad aseguradora.

4. Derecho a suscribir el testamento vital: toda persona capaz, sana o en estado de enfermedad, en uso de sus facultades con total conocimiento de las implicaciones que acarrea, podrá suscribir su testamento vital. En éste, quien lo suscriba, indicará sus decisiones frente a una enfermedad terminal, crónica o la muerte. El testamento vital podrá incluir aspectos tales como su autorización o rechazo frente a determinados tratamientos médicos o quirúrgicos, su disposición o no a donar órganos o su delegación a otras personas o familiares para la toma de decisiones relacionadas con estos aspectos en caso de inconsciencia o muerte.

Parágrafo 1: quien suscriba el testamento vital podrá cambiarlo en cualquier momento, conforme a la reglamentación que expida el Ministerio de la Protección Social sobre la materia.

Parágrafo 2: el Ministerio de la Protección Social reglamentará la materia.

5. Derecho a participar de forma activa en el proceso de atención y la toma de decisiones en el cuidado paliativo: los pacientes tendrán el derecho a participar de forma activa frente a las toma de decisiones frente a los planes terapéuticos del cuidado paliativo.

6. Derecho a desistir de tratamientos. Todo paciente que haya sido diagnosticado de una enfermedad crónica degenerativa de alto impacto en la calidad de vida podrá solicitar el desistimiento de procedimientos terapéuticos y a recibir un tratamiento paliativo, en su testamento vital o previa solicitud que realice al médico tratante y conste de esta manera en la historia clínica del paciente con su firma, si es mayor de edad y pleno uso de sus facultades o por consentimiento del menor avalado por sus padres. La solicitud realizada en este sentido será respetada y acogida por el médico tratante. El desistimiento

de tratamientos no puede ser excusa para negar cuidados paliativos o la atención debida a los pacientes con enfermedades crónicas degenerativas e irreversibles de alto impacto en la calidad de vida. La prestación de estos servicios se realizará permitiéndole al paciente recibirlos en una institución médica o en su mismo hogar, según las características técnicas de los mismos.

Artículo 6º. Los Entes Territoriales y todas las Entidades aseguradoras de salud públicas y privadas desarrollarán la atención de cuidados paliativos dentro de su red de servicios, estableciendo acceso a Unidades de Cuidados Paliativos cuando sea por indicación médica o a través de su talento humano en salud, en diferentes niveles de atención por niveles de complejidad, incluyendo la atención domiciliaria.

Parágrafo 1: el Ministerio de la Protección Social reglamentará la materia, estableciendo entre otras el tipo de profesionales que deben conformar estas unidades y los requisitos mínimos para su conformación por niveles de atención; y desarrollará las guías de práctica clínica de atención integral de cuidados paliativos.

Parágrafo 2: la Superintendencia Nacional de Salud exigirá, entre los requisitos solicitados para la aprobación y renovación de funcionamiento de las Entidades Promotoras de Salud –EPS–, la inclusión en sus redes de servicios de Unidades de Cuidados Paliativos y de criterios de referencia y contrarreferencia que garanticen el acceso a este tipo de cuidados de forma especializada o a través de sus profesionales, sus Unidades de Atención o domiciliarias.

Artículo 7º. Talento humano. Las Entidades Promotoras de Salud EPS garantizarán el acceso a la atención de servicio de cuidado paliativo con personal capacitado en cuidados paliativos dentro de su red de atención a través de las Instituciones Prestadoras de Salud, IPS.

Artículo 8º. El Ministerio de la Protección Social y el Fondo Nacional de Estupefacientes garantizarán la distribución las 24 horas al día y los siete días a la semana, la accesibilidad, la disponibilidad, y otorgarán las autorizaciones necesarias para garantizar la suficiencia y la oportunidad para el acceso a los medicamentos opioides de control especial para el manejo del dolor.

Artículo 9º. El Ministerio de la Protección Social reglamentará la materia en el término de seis meses a partir de la promulgación de esta Ley.

Artículo 10º. La presente Ley rige a partir de su sanción.