

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Dolor y cáncer

*S. Torregrosa Z.

**P. Tagle M.

El dolor es una complicación frecuente y temida en el cáncer. Su manejo es difícil y requiere en muchas ocasiones, de la participación de especialistas tales como neurocirujanos, anesthesiólogos u otros. Sin embargo, no pocas veces es insuficientemente tratado con medios al alcance de todos los médicos. En muchos casos los resultados satisfactorios son transitorios y el dolor tiende a reaparecer o extenderse comprometiendo física y psíquicamente a pacientes muchas veces ya debilitados por su enfermedad basal, pudiendo llegarse a la situación extrema del enfermo postrado en cama que sufre de dolores hasta los días de su muerte. Existen muy variadas formas de tratar a los pacientes con dolor de tipo canceroso, lo que es un signo inequívoco en medicina: de que ninguna es muy eficaz. El presente artículo pretende dar una visión panorámica de los diversos tipos de terapéuticas existentes, señalar las etiologías y posibles mecanismos del dolor canceroso y proporcionar algunas bases del manejo de estos pacientes.

El cáncer, habitualmente no es doloroso en su inicio. Muchos pacientes tratados mejoran sin presentar esta complicación, pero la prevalencia del problema aumenta con la progresión

de la enfermedad y un número importante de pacientes con cánceres metastásicos o recurrentes desarrollan dolor de intensidad progresiva. Así por ejemplo, se ha observado que el 15% de los pacientes con cánceres no metastásicos lo presentan; que un 40% de los pacientes con estados intermedios de la enfermedad tienen dolor moderado o severo y que estos porcentajes se elevan al 55-85% en los estados avanzados (1). Se ha llegado a postular que un cuarto de los pacientes que fallecen de cáncer en el mundo, lo hacen con dolor severo sin que éste haya sido aliviado.

El dolor en el cáncer puede ser agudo o crónico (persistencia más allá de seis meses), lo que modifica la respuesta del sistema nervioso autónomo. En el primer caso, existen signos de hiperactividad y, en el segundo, se produce un fenómeno de adaptación del sistema y en estos pacientes se hacen más evidentes las alteraciones de la personalidad y la disminución de la capacidad funcional. También puede clasificarse el dolor de acuerdo a consideraciones de valor terapéutico, como por ejemplo si se trata de un dolor que se hace presente y es parte del diagnóstico de la enfermedad, si se trata de un dolor que aparece asociado a la progresión de la enfermedad ya tratada o si está presente en pacientes postrados en cama o moribundos (2). Por razones de espacio, sólo nos referiremos al dolor en pacientes cancerosos que están fuera del alcance de las terapéuticas habituales para

*Departamento de Anestesiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Departamento de Neurología y Neurocirugía, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

cada caso, ya que la extirpación de un tumor, la quimioterapia o la irradiación puede asociarse con alivios importantes de dolor.

ETIOLOGIA DEL DOLOR CANCEROSO

Estudiando pacientes hospitalizados, se encontró que en el 79% de los casos, éste se debía a infiltración tumoral; en el 19% el dolor estaba asociado con la terapéutica (postcirugía, quimioterapia o irradiación) y en un 3% no se relacionaba ni con la lesión ni con la terapéutica (3).

Causas de dolor debidas al proceso oncológico:

- I Invasión tumoral ósea.
- II Compresión e infiltración tumoral de vías, troncos o plexos nerviosos.
- III Infiltración de vasos sanguíneos.
- IV Oclusión de vasos sanguíneos.
- V Obstrucción de vísceras huecas o de conductos de vísceras sólidas.
- VI Tumefacción o edema de estructuras recubiertas de fascias u otras con sensibilidad dolorosa.
- VII Necrosis, infección o ulceraciones de mucosas con sensibilidad dolorosa.

La invasión tumoral ósea, primaria o metastásica, es una causa muy frecuente de dolor. Este puede ser localizado (tumores costales) o referido a áreas distantes (metástasis de caderas) y se debe a estimulación y disminución del umbral doloroso de receptores nociceptivos perióstricos. Las compresiones de vías, troncos o plexos pueden provocar neuralgias, alteraciones sensitivas, hiperestésias o disestesias de los territorios inervados o incluso problemas motores. Los compromisos de plexos braquial o lumbosacro, provocan alteraciones fácilmente identificables para un neurólogo, pero en ocasiones los pacientes desarrollan dolores tipo causalgia u otras manifestaciones de distrofia simpático-refleja que pueden ser sólo aliviados por la interrupción de la vía simpática. Las infiltraciones de los vasos sanguíneos o linfáticos o las obstrucciones parciales o totales de ellos pueden provocar irritación dolorosa, dificultad de drenaje venoso, edema y/o isquemias arteriales, con aparición en la zona afectada de sus-

tancias químicas que disminuyen el umbral de los nociceptores (infiltraciones tumorales pélvicas). Las obstrucciones intestinales, biliares, uretrales, provocan intensa contracción de la musculatura lisa que producen dolor visceral generalmente difuso o referido y que más tarde se hacen constantes, progresivos y difíciles de tratar. Los tumores hepáticos o esplénicos y los cánceres orofaríngeos ejemplifican los puntos V y VI.

Dolor asociado a la terapia cancerosa:

Los síndromes dolorosos asociados a la terapia cancerosa cuando son postquirúrgicos (toracotomías, cirugía radical de cuello), se deben generalmente a daño de nervios o sus membranas y la consiguiente regeneración y aparición de un neuroma. También pueden existir dolores postamputación, cuyas características son conocidas.

Más infrecuente son los dolores postquimioterapia: disestesias de extremidades cuando se emplean los alcaloides vinca, pseudorreumatismos esteroideos cuando estas drogas son suspendidas, algias que desaparecen al reinstalar la terapéutica. En el caso de las irradiaciones puede producirse fibrosis del tejido conjuntivo que rodea los plexos nerviosos y secundariamente afectarse éstos provocando parestesias, edemas, alteraciones tróficas de la piel y algias de la extremidad afectada. Existen descritas también mielopatías o neuralgias herpéticas postirradiación difíciles de tratar, pues responden mal a la interrupción de las vías nerviosas periféricas afectadas (3).

Efectos psicológicos del dolor:

Los pacientes con dolor crónico no canceroso, presentan un progresivo deterioro físico con alteraciones serias del apetito y del sueño. Además son muy frecuentes las alteraciones emocionales y afectivas que incluyen entre otras: ansiedad, irritabilidad, dificultad de concentración, depresión, hipocondría y alto índice de neurosis. El impacto fisiológico y psicológico del dolor canceroso es aun mayor, hay alteraciones del sueño y del apetito más intensas a lo que frecuentemente se agregan náuseas y vómitos, deterioro propio de la progresión de la

enfermedad basal y un mayor desarrollo de las reacciones emocionales y afectivas descritas para el dolor crónico. Los pacientes con cánceres no dolorosos presentan índices significativamente menores de neurosis o hipocondría que los con dolor y lo que parece más importante es que su alivio revierte en gran medida estas alteraciones.

Los efectos sociales del dolor incontrolable son también muy importantes. Muchos pacientes desarrollan problemas interpersonales con familiares y amigos. Al dejar de trabajar sienten una sensación de inutilidad y dependencia, lo que junto con el deterioro físico provoca un stress familiar que es percibido por el paciente. Esto agrava su dolor y sufrimiento. Algunos llegan a sentirse tan desalentados que piensan en la posibilidad de suicidarse. Obtener la colaboración de la familia es parte fundamental del tratamiento.

EVALUACION DEL PACIENTE

Para intentar un manejo satisfactorio del paciente, es necesario conocer el grado de avance en que se encuentra la enfermedad basal, lo que incluye un análisis cuidadoso de los exámenes radiológicos y de laboratorio para así conocer la sobrevida estimada. Es fundamental hacer una historia clínica del dolor que considere su localización, distribución, sus características temporales, su calidad y grado de severidad y que identifique los factores que agravan o alivian el dolor. Se hace necesario intentar una evaluación psicológica y social para tratar de determinar en qué grado estos factores afectan al paciente. Es claro que el utilizar drogas coadyuvantes a las terapias analgésicas como antidepresivos en caso de depresión nerviosa u otras que permitan regular el sueño, pueden ser de gran eficiencia en muchos casos. Uno de los problemas más serios es el de *evaluar la intensidad del dolor*; hoy día se ha desarrollado una serie de métodos que permiten cuantificar en escalas un fenómeno tan subjetivo como es el dolor. No es posible desarrollar el tema con la extensión que requiere, razón por la que proponemos al lector remitirse a la literatura (4). Quisiéramos sí insistir en que se hace necesario *creer en lo que los pacientes manifiestan*, iniciar

precozmente terapias analgésicas que facilitan la activa participación de los enfermos en su tratamiento y *evaluar constantemente los resultados obtenidos*, para así adecuar las dosis analgésicas y, en el caso de fracaso, proponer otras terapéuticas más agresivas y especializadas.

Para comprender mejor las terapias propuestas, así como sus limitaciones, analizaremos las vías del dolor y su modulación.

VIAS DEL DOLOR. BASES ANATOMOFISIOLOGICAS

Los receptores periféricos del dolor son terminaciones nerviosas que funcionan sobre la base del umbral de excitación. Una vez recibido el estímulo es transmitido a la raíz dorsal a través de fibras A Delta poco mielinizadas, de pequeño calibre, de conducción lenta y fibras C amielínicas muy finas y de conducción muy lenta. Estas llegan al cuerno posterior de la médula en la sustancia gelatinosa de Rolando en forma de capas. Algunas dan lugar a colaterales conformando el tracto de Lissauer que comunica los segmentos medulares supra y subyacentes. Otras cruzan hacia la región lateral de la médula y ascienden hacia los centros superiores a través del fascículo espinotalámico directo y del tracto espinoso reticular enviando colaterales al tronco del encéfalo y posteriormente alcanzando el tálamo. El tracto espinotalámico directo se proyecta sobre el núcleo ventro-posterior del tálamo (dolor específico) y el tracto retículo-espino talámico hace sinapsis en los núcleos medianos intratalaminares del tálamo (dolor no específico). Desde allí parten fibras a diferentes núcleos basales y corteza, conexiones que explican cómo el dolor provoca reacciones vegetativas y neuroendocrinas (hipotálamo), reacciones emotivas y afectivas (sistema límbico, formación reticular, lóbulo frontal), etc.

Los nociceptores viscerales son menos conocidos que los cutáneos. Hay vísceras que pueden ser escindidas sin provocar dolor de modo que los receptores que hay en la piel no parecen existir. Las distensiones y contracciones prolongadas de las vísceras huecas sí son dolorosas. Los aferentes parecen viajar principalmente por nervios simpáticos y entran por las

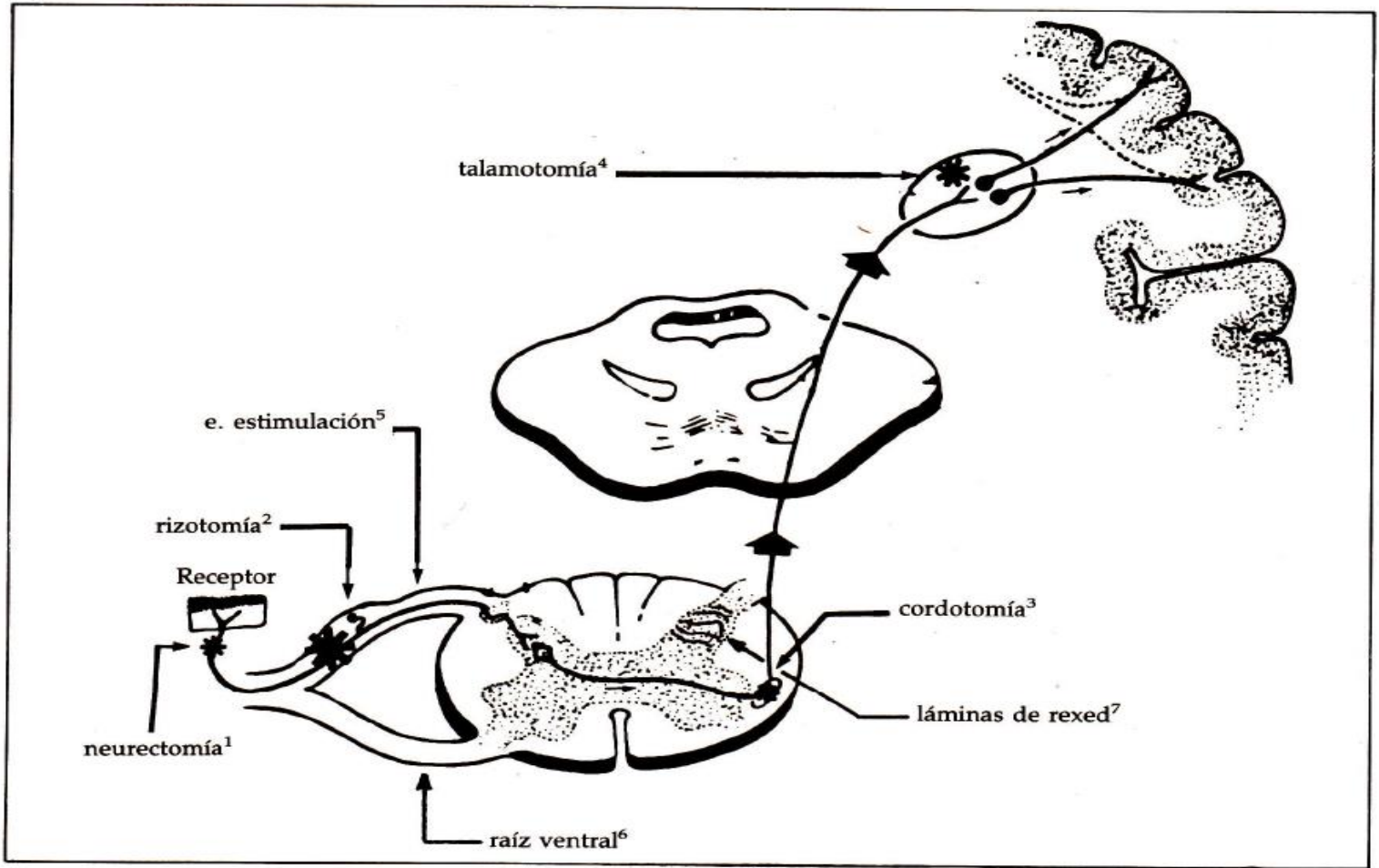


FIGURA 1

raíces dorsales a diferentes alturas de la médula, sin embargo, un buen número de fibras pueden hacerlo vía ventral (Figura 1:6). La significación real de esto es desconocida, pero es importante tenerlo presente para explicar la imposibilidad de abolir dolores viscerales interrumpiendo sólo las raíces dorsales: Rizotomía (Figura 1:2).

Por otra parte, muchas otras neuronas espinales de las láminas I, IV y V de Rexed (Figura 1:7) además de las que dan origen a los tractos espino-talámicos se excitan con estímulos nocivos periféricos. Esta información viaja por haces menos identificados, contra o ipsilaterales y parecen adquirir mayor importancia cuando se destruyen las vías anterolaterales: cordotomía (Figura 1:3).

El control del mensaje doloroso está sometido a regulaciones periféricas, espinales o su-

praespinales. A nivel periférico las prostaglandinas, sintetizadas desde el ácido araquidónico derivado de los fosfolípidos parecen jugar un rol importante. Su síntesis se estimula cuando existe alteración tisular. Intervendrían controlando el umbral de sensibilidad de los nociceptores de modo que inhibiendo su producción se puede obtener efecto analgésico. A nivel medular, se ha sugerido que las células de la sustancia gelatinosa de Rolando ejercerían una función moderadora de la transmisión del dolor. Las fibras A Delta y C disminuirían la acción inhibitoria, en tanto que las fibras gruesas A Beta que transmiten sensación táctil y propioceptiva y que constituyen fascículos que ascienden por los cordones posteriores, aumentarían la acción inhibitoria gracias a colaterales que hacen sinapsis a nivel medular. La electroestimulación de las raíces posteriores (Figura 1:5) como método

analgésico pretende aumentar la actividad de las fibras A Beta. La inhibición presináptica también estaría influida por estímulos provenientes de los centros superiores, corteza y tronco cerebral. Así, por ejemplo, existe una vía inhibitoria descendente que pasa por la vía piramidal y otra que proviene del núcleo del rafe magno (bulbo) con importantes conexiones con núcleos de la zona gris periacueductal, donde se ha descrito elevado número de receptores morfínicos. Esta es una vía serotoninérgica y podría explicar propiedades analgésicas de drogas como antidepressivos (imipramina) y neurolépticos, que aumentan los depósitos de serotonina en el sistema nervioso central.

El descubrimiento y estudio de sustancias naturales de estructura química semejante a la morfina; encefalinas y endorfinas que pueden actuar con neurotransmisores, sus relaciones con los receptores morfínicos, sus sitios específicos de acción, etc., han abierto un campo de exploración extraordinario y de nuevas posibilidades terapéuticas. Existen receptores opioides en la sustancia gelatinosa medular y allí la morfina parece bloquear la liberación de sustancia P (neurotransmisor) en fibras C y A Delta. Así la morfina producirá a nivel medular analgesia sin afectar la función motora o autonómica. Sin

embargo, sustancia P existe en numerosas regiones del sistema nervioso central y el conocimiento del efecto analgésico central de la morfina es muy anterior al descubrimiento de los receptores medulares. Hoy existen descritos varios tipos de receptores opioides en sustancia gris periacueductal, núcleos del rafe, tálamo, sistema límbico, locus coeruleus y la estimulación eléctrica de algunas de esas zonas produce analgesia reversible con el uso de antimorfínicos. El uso de *morfina intratecal* en pequeñas dosis se basa en la interacción con esos receptores.

Los analgésicos no narcóticos y los narcóticos son las drogas más utilizadas en el tratamiento del dolor en cáncer. Las primeras son drogas de primera línea para dolores poco intensos o moderados. El ácido acetilsalicílico o los numerosos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (5) que ejemplificaremos en el paracetamol, tienen efecto periférico pues inhiben la síntesis de prostaglandinas y un efecto menos potente y conocido de tipo central. Se utilizan en dolores metastásicos óseos o cuando existe compromiso inflamatorio importante. Pueden suplementar a los narcóticos en dolores intensos o cuando se desea espaciar o reducir dosis nocturnas de ellos.

	Dosis equipotentes (orales)	Duración	Vida media
Acido Acetilsalicílico	500 mg	4-6 hr	2-4 hr
Paracetamol	500 mg	4-6 hr	1½-3 hr
Codeína	65 mg	4-6 hr	2-4 hr

Al igual que los narcóticos, deben tratar de darse en dosis regulares y en relación a la duración del efecto analgésico. La aspirina posee conocidos efectos colaterales que limitan su uso. Su efecto analgésico, al igual que el paracetamol, no aumenta con dosis mayores a un gramo y a dosis altas, su vida media se eleva significativamente (5). El paracetamol tiene documentada efectividad analgésica, menos efectos colaterales, pero es potencialmente hepatotóxico. Si con altas dosis no se obtiene efecto, es

mejor ensayar otro analgésico no esterooidal y no adicionar otro en dosis bajas. El paso siguiente puede ser agregar codeína, alcaloide parte del opio, que posee una relación de potencia analgésica oral-parenteral mayor que la de la morfina. Existe en combinaciones comerciales con otros analgésicos, pero la concentración fija de estos últimos, impide alcanzar dosis adecuadas con la codeína. Puede agregarse amitriptilina, 25-150 mg antes de acostarse, para elevar reservas de serotonina, mejor analge-

sia y facilitar el sueño. Si estas medidas no son efectivas deben utilizarse los narcóticos conocidos, morfina, meperidina o metadona.

El uso de narcóticos en el dolor crónico del cáncer debe hacerse mientras se pueda por vía oral. El conocimiento de la relación de potencia

de estas drogas ya sea vía intramuscular o vía oral, así como todas sus características farmacológicas, es fundamental. Los temores infundados parecen ser una de las causas más importantes de tratamiento insuficiente del dolor canceroso.

Narcótico	Dosis IM	Dosis oral	Vida media
Morfina	10 mg	60 mg	2-3,5 hrs
Meperidina	75 mg	300 mg	3-4 hrs
Metadona	10 mg	20 mg	15-30 hrs

Estas drogas bien empleadas, en esquemas ya probados (6, 7, 8), son eficaces en un gran porcentaje de los casos. Su utilización a largo plazo produce tolerancia y dependencia física, lo que no debe ser temido y rara vez dependencia psíquica o adicción, que sí puede constituir un problema. Se puede utilizar morfina oral 15 mg cada 4 ó 5 horas y la dosis puede incrementarse hasta seis veces (poco frecuente) para alcanzar la analgesia requerida. Los efectos colaterales son frecuentes: náuseas y vómitos (haloperidol), sedación (disminuir dosis), pero la necesidad de suprimir la terapia debido a algunos de ellos o a depresión respiratoria es muy rara. La metadona tiene una duración analgésica semejante y mejor biodisponibilidad por vía oral, pero puede acumularse debido a una vida media mayor, cosa que también puede ocurrir con meperidina debido a su metabolito activo, la normeperidina. Cuando una droga falla, puede usarse otra gracias a que la tolerancia cruzada no es absoluta.

A nuestro juicio, lo mejor es presentar precozmente los pacientes a la consideración de especialistas que puedan realizar procedimientos anestésicos o neuroquirúrgicos. Lamentablemente no siempre es posible y se hace cuando la analgesia es insatisfactoria o si la terapia oral no puede realizarse. De la larga lista propuesta (9), sólo algunos procedimientos son de real utilidad.

INTERRUPCION DE VIAS DEL DOLOR:

- Nervios periféricos: Bloqueo químico - Neurotomía.
- Raíces nerviosas: Rizotomía - Neurolisis intratecal.
- Vías espinotalámicas: Miotomía comisural - Cordotomía anterolateral - Mesencefalomía.
- Talamotomías.
- Hipofisectomías.

METODOS DE NEUROESTIMULACION:

- Transcutánea.
- Medular.
- Cerebral profunda.

MORFINA INTRATECAL O PERIDURAL:

La rizotomía (Figura 1:2) quirúrgica tiene hoy día escasas indicaciones, en cambio, para dolores radiculares circunscritos, hay centros que la realizan con técnicas de radiofrecuencia. Los resultados son variables, pero la técnica es percutánea y puede repetirse.

La *neurolisis intratecal con fenol o alcohol*, es un procedimiento que se utiliza para dolores pélvicos especialmente unilaterales y sobre todo cuando hay compromiso esfintereano o cuando la deambulación del paciente está comprometida. De las interrupciones de las vías espinoretículo-talámica, la cordotomía antero-

lateral, directa o estereotáxica, continúa siendo un método difundido. Se utiliza en casos de dolores unilaterales de extremidades inferiores pélvicos, o más infrecuentemente, torácicos. Se obtiene analgesia en un buen número de casos, sin embargo, ésta es transitoria y el porcentaje de complicaciones no es despreciable. Cuando se trata de pacientes con estado general muy comprometido, siempre se prefieren los procedimientos menos invasivos en desmedro de los quirúrgicos, lo que también vale para la hipofisectomía que tiene utilidad como método analgésico en algunos cánceres hormonodependientes diseminados (mama).

El uso de opioides por vía peridural e intratecal es una de las terapéuticas más difundidas en el último tiempo y con la que los autores del presente artículo están más familiarizados.

En el primer caso se instala un catéter peridural, habitualmente lumbar, el que sacado por contrabertura puede ser utilizado largo tiempo para la inyección intermitente de morfina (2-3 mg) o continua (bombas de infusión). El control se hace en forma ambulatoria, provoca menos tolerancia y menos efectos colaterales que el uso parenteral. Más efectivo, pero con mayores complicaciones, es el uso de catéteres subdurales colocados también por vía lumbar para dolores de pelvis, extremidades y abdominales. Cuando se trata de dolores multifocales, difusos o viscerales o de cara o cuello, se utiliza la vía ventricular (10). Se utiliza un reservorio plástico instalado subcutáneamente en la región frontal, conectado a un catéter que se introduce al sistema ventricular mediante un orificio de trépano, con anestesia local. Se inicia el tratamiento con dosis de 0,5 mg de morfina con duración analgésica de 24-48 horas. La administración se hace ambulatoria, puncionando el reservorio con aguja fina. La tolerancia parece menos importante y las infecciones, muchas veces controladas con antibióticos y extracción del reservorio, son poco frecuentes.

El tratamiento del dolor en el cáncer es un problema serio y a menudo frustrante. Cuando la terapia se hace insuficiente es fácil confundir tolerancia o fracaso de una droga con aumento

de la intensidad del dolor por extensión tumoral o mayor compromiso nervioso. Lo que se conoce, depende en gran medida de lo que clínicos e investigadores históricamente han realizado y no a un ensayo randomizado de diferentes terapéuticas. Por otra parte, es evidente que los oncólogos que han hecho progresos evidentes en su lucha contra el cáncer, han descuidado el tratamiento del dolor (1). Sólo en los últimos años la formación de clínicas del dolor, con grupos multidisciplinarios de profesionales médicos y paramédicos han dado un impulso al estudio y conocimiento del tema. □

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bonica, J.J.: Management of cancer pain. Acta Anaesth. Scand. Suppl. 74: 75, 1982.
2. Foley, K.M.: The treatment of cancer pain. N. Engl. J. Med. 313: 84, 1985.
3. Foley, K.M.: Clinical assessment of cancer pain. Acta Anaesth. Scand. Suppl. 74: 91, 1982.
4. Chapman, C.R.; Carey, K.L.; Dubner, R.D. et al.: Pain measurement: a overview. Pain 22: 1, 1985.
5. Flower, R.; Moncada, S.; Vane, J.: Drug therapy of inflammation. Analgesic - Antipyretic and anti-inflammatory agents. In Goodman and Gilman. The pharmacological Basis of Therapeutics, Sixth Edition 1980. New York, MacMillan Publishing C.O. Inc.; 1980: 682-728.
6. Sawe, J.; Hansen, J.; Ginman, C. et al.: Patient controlled dose regimen for methadone for chronic cancer pain. Br. Med. J. 282: 771, 1981.
7. Foley, K.M.: The practical use of narcotic analgesics. Med. Clin. North. Am. 66: 1091, 1982.
8. Rane, A.; Sawe, J.; Dahlstrom, B. et al.: Pharmacological treatment of cancer pain with special reference to the oral. Acta Anaesth. Scand. Suppl. 74: 97, 1982.
9. Torrealba, G.: Neurocirugía en el tratamiento del dolor. Bol. Esc. Med. P.U.C. 14: 15, 1984.
10. Torrealba, G.; Tagle, P.; Méndez, J.; Del Villar, S.: Analgesia en pacientes con cáncer: Efecto de la morfina intraventricular. Rev. Chil. Neuro-Psiquiat. 23: 319, 1985.