

# Dolor en Neuro-oncología: Sintomatología y enfoque terapéutico

Dra. Nancy Lino (1)  
Dra. Martha Rodríguez (2)

(1) Jefe del Servicio de Dolor  
(2) Médico Servicio de Dolor  
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo". ION-SOLCA

*"La obligación de aliviar el sufrimiento, es un componente esencial de la ética médica, es imperativo para los profesionales de la salud mantener la habilidad clínica para conocer el manejo del dolor, incluso cuando los programas curriculares no lo incluyan".*

CAIN J. M. (1)

## Abstracto

El dolor por injuria nerviosa real ó potencial en el paciente con cáncer es siempre un desafío diagnóstico y terapéutico. Su detección y manejo precoces influyen decisivamente en el éxito del manejo, así como en la calidad de vida del paciente, por constituir una de las principales causas del dolor en los mismos, así por manifestarse no pocas veces como una importante urgencia oncológica que todo médico debe ser capaz de valorar y tratar. Revisaremos los aspectos clínicos y pautas terapéuticas.

**Palabras claves:** Dolor neuropático. Sensibilización. Alodinia. Hiperalgia. Hiperpatía. Wind-up-like pain. DSR. Causalgia. Fármacos coadyuvantes. Bloqueos nerviosos centrales y periféricos. Bloqueadores de receptores NMDA. Modulación adrenérgica. TENS. EEM.

## Introducción

El control de dolor en Oncología es de prioridad porque al no ser tratado debidamente causa sufrimientos innecesarios. Se disminuye el apetito, la actividad, el sueño, se debilita el estado general del paciente, el estado psicológico puede ser devastador amenazando la auto estima, ocasionando así la pérdida de la capaci-

Correspondencia y Separatas  
Dra. Nancy Lino  
Servicio del Dolor, ION SOLCA  
Avda. Pedro Menéndez Gilbert  
Ciudadela La Atarazana  
P.O. Box: 5255 ó 3623  
Guayaquil - Ecuador  
Telf.: 288-088 Fax: (593-4) 287-151

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

## Abstract

Pain due to real or potential injury to the nervous system in a patient with cancer is always a diagnostic-therapeutic challenge. Early diagnosis and management have a very important influence on therapeutic success and on patient's quality of life. This is one of the most important causes of pain in these patients, producing devastating clinical oncologic urgencies that every physician should be able to diagnose and treat. We will make a review of its clinical and therapeutic aspects.

**Key words:** Neuropathic pain. Sensitization. Allodynia. Hyperalgia. Hyperpathia. Wind-up-like pain. DSR. Causalgia. Adjuvant drugs. Peripheral and central nervous blockade. NMDA receptors. Adrenergic modulation. TENS. EEM.

dad de lucha. La calidad de vida de los pacientes en quienes se controla su dolor es mejor que en aquellas que no se lo hacen. Todos los pacientes de cáncer deben tener la esperanza de controlar su dolor, como un aspecto integral de su cuidado a lo largo del curso de su enfermedad.

## Concepto

Llamamos dolor neuropático a aquellos dolores ó algias que se presentan como resultado de una anomalía anatómofuncional ó simplemente funcional de la fibra de conducción del SNP ó del SNC, comprometidos ó no en la nocicepción, estas anomalías pueden implicar a las zonas corticales que constituyen los últimos eslabones en la integración somática de la percepción. Dentro de este concepto caben además situaciones anómalas de los receptores comprometidos en condiciones normales



ó solamente en ciertas alteraciones en la captación del mensaje nociceptivo. (2)

## Características clínicas del dolor neuropático

**a) Espontáneo y Constante:** Pero varía de intensidad en intervalos de tiempo en tiempo. Puede ser exacerbado: por estímulos menores, cambios climáticos ó stress emocional. Es descrito como una sensación que- mante de hormigueo, de torcimiento, de presión, de adormecimiento, de entumecimiento que puede ser com- pletado como arrancamiento ó desgarro.

**b) Hiperestesia:** Ocurre cuando al estimular el área con deficiencia se produce un disconfort. La sensación obtenida es pobremente localizada y desagradable. Hay dos tipos de hiperestesia, hiperpatía y alodinia.

**Hiperpatía.-** Es un intenso disconfort producido por un estímulo ligero, leve ó moderadamente doloroso.

**Alodinia.-** Es una sensación desagradable produci- da por un estímulo normalmente no doloroso, como el roce de la piel, que normalmente no debe ser doloro- so.(3)

**c) Disminución Sensorial:** Por cambios parciales o completos en la disminución de la función aferente sen- sorial y la presencia de cualquier fenómeno paroxístico en el área del dolor, puede haber lesión además en cen- tro superiores como el tálamo ó en sus conexiones cor- ticales. Pero puede el dolor estar presente aún sin éstas lesiones.

**d) Dolor referido y anormal irradiación:** En el do- lor neuropático la duración puede ser incrementada y asociarse con anormal distribución del dolor. La magni- tud del dolor frente al daño tisular es proporcional a la extensión de la referencia cutánea. Mientras más gran- de sea el área cutánea mayor será la lesión tisular y más extenso el dolor. La distribución metamérica no está re- lacionada necesariamente con la existencia de la le- sión.(3).

Cada área corporal se proyecta en la médula espinal manteniendo una distribución somatotópica, éste grupo de neuronas a la cual llega la información nociceptiva, recibe el nombre de campo de recepción, existe además una zona alterna vecina que presentará descargas su- bumbrales. La sensibilización, de las neuronas de un campo de recepción consiste en el reclutamiento de esas áreas subumbrales, que descargaran al mismo tiempo en igual forma que las neuronas del asta principal.

**e) Wind-up-like pain "Sumación anormal":** Es la correspondencia clínica del aumento de actividad neuro- nal posterior a la descarga repetitiva de las fibras C, por estímulos mayores de 0.3 Hz. (Mendell 1996-Dick- son1990). En humanos tal dolor puede ser evocado por noxas repetitivas ó por estimulación en áreas cutáneas normales ó por estímulos simples en áreas cutáneas hi- peralgésicas. Cuando estímulos de umbral bajo (que ex- clusivamente estimulan las fibras A beta), aplicados a in- tervalos inferiores de 3 segundos, desencadenan dolor, significa que éstos estímulos obtuvieron acceso a los mecanismos centrales de Wind-up que normalmente es- tán reservados a los nociceptores C y a las fibras C. La persistencia del dolor después que terminan los estímu- los dolorosos ("aftersensation"), es otra de las cualida- des del dolor neuropático.

La Sociedad para Estudio y Tratamiento del dolor (IASP), en su última clasificación sindrómica, describe al síndrome regional complejo (CPRS) como una varie- dad síndrome dolorosos que se producen tras daños ó le- sión de un nervio con presencia de dolor regional de pre- dominio distal y alteraciones sensitivas. El CPRS se acompaña de alteraciones cutáneas, cambios de tempe- ratura, disfunción motora y edema. Se aceptan actual- mente dos tipos de CPRS :

**Tipo I: DSR Distrofia simpático refleja.** Que no precisa lesión nerviosa, el dolor puede ser espontáneo de tipo alodinia ó hiperpatia, con alteraciones no limitadas del territorio de un solo nervio periférico y despropor- cionadas a la lesión inicial.

**Tipo II : Causalgia:** Precisa la existencia de la le- sión nerviosa, el dolor no está limitado al territorio del nervio lesionado y existe además, alteraciones vasomo- tores y sudomotoras.

La importancia de éste último intento de clasifica- ción es el admitir que un paciente pueda en su evolución clínica pasar indistintamente de un tipo a otro, incluso en más de una ocasión. Lo que explica la dificultad terapéu- tica a la que se enfrentan los pacientes, así como las reci- divas presentadas tras primeros resultados excelentes.(4)

## Entidades Oncológicas que presentan dolor neuropático

1.- Metástasis epidurales, compresión de médula es- pinal por metástasis ósea (mama, próstata, pulmón, ri- ñón).

2.- Neuropatías periféricas: Post-cirugía, post-qui- mioterapia.



3.- Plexopatías por invasión tumoral y post-radioterapia.

4.- Neuralgia post-herpética, ésta última no como causa directa de cáncer, sino como enfermedad agregada que se encuentra con mucha frecuencia.(5)

## Enfoque Terapéutico

El dolor neuropático plantea todo un reto terapéutico y requiere además un enfoque multidisciplinario que incluye: medicación, rehabilitación, medidas intervencionistas: líticas ó quirúrgicas, tratamiento psicológico. En la actualidad se están investigando los cambios fisiopatológicos que se provocan a nivel del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico y los fármacos que actúan modulando dichos fenómenos.

## Tratamiento Farmacológico

**Antidepresivos.** - Los más eficaces son los que inhiben tanto la recaptación de noradrenalina y serotonina a nivel de la sinapsis, y por lo tanto aumenta éstos neurotransmisores potenciando los sistemas descendentes inhibidores de la respuesta dolorosa. Poseen además acción en el bloqueo de los receptores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos H1 y alfa adrenérgicos que intervienen en la modulación de la respuesta nociceptiva. Administrados en forma crónica aumenta el número de receptores opioides facilitando la analgesia por morfina(6). Entre los más eficaces está la amitriptilina, que es el fármaco de elección en los dolores de tipo quemazón. Puede provocar sedación excesiva, hipotensión ortostática, retención urinaria. Están contraindicados en pacientes con bloqueos ó arritmias graves, glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática.

Tiene menos actividad anticolinérgica la clomipramina. La nortriptilina provoca menos hipotensión ortostática. La fluoxetina es inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y por lo tanto menos potente.

**Dosis.**- Con la amitriptilina y la clomipramina, se comienza con dosis bajas de 10 a 25 mg se puede aumentar cada 3 días 25 mg hasta 150 y 300 mg. La dosis de la fluoxetina es de 20 a 40 mg. día, por la mañana es activador. El período de latencia es de 6 días a cuatro semanas por lo que se aconseja no suspender el tratamiento antes del mes y se lo debe mantener por tres meses y sacarlo en dosis paulatina.(4). Para efectos más rápidos se administra IV clomipramina 10 mg. diluidos en 250 ml. de suero fisiológico, pasar en una hora; en días

sucesivos se aumenta la dosis hasta 100 mg a la vez que se inicia vía oral.

**Anticonvulsivantes.**- Son útiles en los paroxismos lancinantes como neuralgias del trigémino, glossofaríngeo, desafereciación y la neuralgia post-herpética. Los más usados son: La carbamazepina, fenitoína, valproato sódico y clonazepam. Producen estabilización de la membrana neuronal disminuyendo la hiperexcitabilidad y reducen el número de descargas repetitivas del nervio lesionado. La carbamazepina y la fenitoína, actúan inhibiendo los canales de sodio. El valproato sódico y clonazepam, aumentan la actividad inhibitoria GABA.

**Dosis.** - La carbamazepina se inicia con dosis de 100 mg. día y cada dos días se incrementa 100 mg. se puede llegar a 1.200 mg. 1 día repartidos en tres tomas, no se debe usar en alteraciones hematológicas. Con el clonazepam se inicia con 0.5 mg y se puede llegar hasta 4 mg., el tratamiento no se debe considerar ineficaz antes de las 4 semanas. Para un mejor efecto se lo puede combinar con los antidepresivos. Estudios recientes han demostrado que la gabapentina puede ser muy eficaz en el tratamiento de DSR a dosis de 100 mg cada ocho horas con dosis máxima de 400 mg. cada seis horas.(6)

**Corticoides.**- Además de su efecto antiinflamatorio puede tener un efecto inhibitorio directo sobre la excitabilidad anormal de las fibras nerviosas lesionadas, disminuyendo las descargas espontáneas. Se los utiliza en las compresiones medulares, plexopatías, neuralgias post-quirúrgicas. Los más indicados por su acción menos mineralocorticoide y más antiinflamatoria son: Dexametasona, metilprednisolona y triamcinolona.(6)(7). Se puede usar sólo ó diluido en bupivacaína al 0,125% ó 0.25% en bloqueos peridurales y de plexo braquial, simples ó continuos, además en bloqueo de ganglio estrellado.

## Modulación adrenérgica con fármacos bloqueadores Alfa

La Clonidina es un agonista alfa 2 adrenérgico y tiene varios mecanismos de acción: suprime a nivel periférico la liberación de transmisores sinápticos. Inhibe a nivel presináptico los aferentes nociceptivos. Ocasiona inhibición postsináptica de las neuronas de la médula espinal. Facilita sistemas moduladores del dolor a nivel de tronco cerebral.(6). Se lo usa por diversas vías: oral, peridural, transdérmica sobre todo en los pacientes resistentes a Morfina y a los anestésicos locales.

**Dosis:** Oral 150 mcg. cada 8 horas, peridural 150 mcg. a 300 mcg. perfusión día. Se han usado otros blo-



queantes alfa adrenérgicos como la Fenoxibenzamina y Prazosin con resultados variables.(6).

**Anestésicos locales.-** Se los ha utilizado por vía sistémica y han resultado eficaces en la neuralgia postherpética y el dolor mantenido por el simpático, también ha sido efectivo en pacientes con algias de origen central (síndrome talámico, lesión de médula espinal). Se han propuesto dos mecanismos de acción: Bloqueo de la conducción en los axones aferentes lesionados y prevención de la liberación de noradrenalina de las fibras simpáticas adyacentes. Están contra indicados en los trastornos de la conducción aurículoventricular ó mala función miocárdica, trastorno de la función renal ó hepática.

**Dosis inicial:** De la lidocaína, es de 100 mg. en 250 ml. de suero fisiológico pasar IV en 2 horas, en días sucesivos se hacen incrementos de 50 mg. hasta 5 mg. por kilo ó hasta que presenten efectos intolerables que nos hagan sospechar de toxicidad (sabor metálico, parestias peribucales, acúfenos). La dosis máxima se mantiene por 7 días, en general 300 mg. Si se obtiene mejoría se pasa a mexiletina oral comenzando por 150 Mg. cada 12 horas y se incrementa hasta 750 mg. día. El dolor quemante responde más a los anestésicos locales que el lancinante.(6)

**Bloqueadores de los receptores NMDA.-** Se cree que la hiperalgesia, la alodinia pueden ser secundarias a la hiperactividad neuronal mediada por los receptores NMDA, localizado a nivel central tanto en la médula como en la corteza cerebral. El bloqueo de éstos receptores puede atenuar el dolor. La ketamina actúa como antagonista no competitiva de los receptores NMDA, y se ha demostrado que es eficaz en la neuralgia postherpética, miembro fantasma doloroso y otros síndromes de dolor neuropático. La dosis inicial es de 15 mg IV como prueba y luego perfusión subcutánea continua con dosis entre 70 y 160 mg. día. Puede provocar efectos secundarios como: sedación, efecto psicomiméticos y simpático miméticos, diplopia y nistagmus. El principal inconveniente es que el dolor reaparece inmediatamente suspendido el tratamiento y con igual intensidad.(6)

**Fármacos Opioides.-** Contrariamente a lo que se pensaba no todos los tipos de dolor neuropáticos son resistentes al tratamiento con opioides, siendo el dolor neuropático dependiente del sistema nervioso central el más resistente, en general se emplea dosis más altas que las requeridas en el dolor nociceptivo. Se los administra por vía: VO, IV, SUBC., vía PERIDURAL ó INTRATECAL, ésta última es la que ha obtenido mejoría importante en neuralgia post-herpética, DSR miembro fantasma doloroso, dolor central por lesión de medular. Se administra la morfina por vía intratecal en perfusión continua en dosis que oscilan entre 0.5 mg. y 5 mg. a través de sistema de perfusión totalmente implantable lo que

está indicado en los pacientes en quienes se han agotado otros tratamientos.(6)

**Capsaicina.-** Es un alcaloide natural derivado del ají y su acción es por depleción de la sustancia P de toda las neuronas tanto a nivel periférico como central. Se lo administra en forma tópica en la zona dolorosa 3 a 4 veces al día en concentraciones de 0.025% o 0.075%. Ha dado buenos resultados en la neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, DSR, dolor neuropático del cáncer(6). Aunque en algunas ocasiones la sensación de quemazón es tan grande que los pacientes abandonan el tratamiento.

**Calcitonina.-** Su mecanismo aún no es muy claro y se han propuesto interacciones con los receptores opioides ó con sistemas serotoninérgicos a nivel del SNC. Es eficaz en el tratamiento del miembro fantasma doloroso, sobre todo en la fase inicial del dolor. Se administran 100 unidades IV diluidas en suero fisiológico durante 2 días, si esto es eficaz se mantiene ciclos de calcitonina subcutánea.

**Bloqueadores en Beta.-** El más utilizado es el propranolol, a dosis de 20 a 60 mg día.

**Antimicóticos.-** Por sus propiedades vasomotoras y antiinflamatoria se ha utilizado la griseofulvina y el naltidrofuril con buenos resultados.(6)

**Fenoxibenzamina.-** Se ha demostrado su utilidad en la fase aguda a dosis de 40 a 120 mg. durante 6 a 8 semanas, su efecto secundario más frecuente es la hipotensión ortostática.

**Gaba Alfa Agonistas.-** El L.baclofeno (Lioresal) es efectivo en algunas formas de desaferenciación que cursan con descargas de dolor lancinante y dolor neuropático de origen central (espasmos musculares dolorosos). La dosis oral es de 10 a 100 mg. día, repetidos en 3 tomas y pueden mezclarse con el clonazepam.(6). Los efectos secundarios son: Mareos, vómitos, nauseas, diarreas, sedación diurna, cefaleas, gastralgias e hipotensión. Los pacientes que no mejoran con dosis elevadas de baclofeno VO pueden ser sometidos a prueba de baclofeno intratecal cuya dosis inicial es 25 mcg. con incremento diarios de 25 mcg. durante 8 días. Si la prueba es positiva se coloca un sistema de perfusión implantable para su administración. Se ha descrito mejoría con dosis que oscilan entre 25 mcg. y 500 mcg. día en perfusión continua.(6)

## Bloqueos del sistema nervioso periférico

Tiene varias indicaciones:



- 1.- Como prueba diagnóstica para diferenciar el dolor nociceptivo del dolor mantenido por el simpático.
- 2.- Para valorar el pronostico antes del tratamiento agresivo.
- 3.- Como tratamiento del dolor mantenido por el simpático.

Su acción es disminuir la liberación de noradrenalina y el bloqueo de descargas aberrantes que pueden estar mantenidas por el simpático.

### **Bloqueos periféricos del sistema simpático**

Están indicados en pacientes con DSR y causalgia y para diferenciar el componente simpático del dolor neuropático. Se puede efectuar bloqueo del ganglio estrellado si el dolor es hemicara y miembro superior. Bloqueo peridural del plexo lumbar desde L2 a L4, si el dolor es en extremidades inferiores. Pueden efectuarse bloqueos subsecuentes con bupivacaína al 0.25% más corticoides de deposito ó bloqueo de perfusión continua en bomba, el catéter se puede mantener entre dos semanas a dos meses. Puede usarse en la perfusión marcaina al 0.125%, ó 0.25% aunado a opioides ó clonidina. El bloqueo por si solo no es suficiente y debe ir seguido por técnicas de rehabilitación adecuadas y otras medidas farmacológicas

### **Prueba de la Fentolamina**

Éste es un antagonista alfa adrenérgico competitivo con afinidad por los receptores alfa uno y alfa dos, se lo utiliza como diagnóstico cuando se sospecha de dolor simpático mantenido. Se diluyen 15 mg. de fentolamina en 100 ml. de suero fisiológico y se perfunde IV 30 minutos, a las 24 horas se realiza una segunda prueba con 20 mg., si la prueba es positiva se administra dosis de 10 mg. día IM por una semana.(6)

### **Bloqueo regionales IV con Guanetidina**

Se lo puede asociar con esteroides, están indicados en el DSR, causalgias, y dolor simpático mantenido. El bloqueo del miembro superior se efectúa con 10 mg. de guanetidina más 5 ml. de lidocaina hasta completar 40 cc. con solución salina. En el miembro inferior se utili-

za 20 mg. de guanetidina más 10 ml. de lidocaina al 1% en un volumen de 60 ml. (7).

### **Estimulación Eléctrica**

Estimulación eléctrica transcutánea TENS. Estimulación eléctrica medular EEM El TENS esta indicado en pacientes con dolor neuropático periférico, DSR, causalgia, lesión nerviosa periférica del muñón doloroso, miembro fantasma doloroso, neuralgia intercostal, no así en el dolor de origen central. EEM colocación de electrodos en espacio epidural para estimulación de cordones medulares posteriores, esta indicado en el DSR, causalgia, lesión del nervio periférico, lesión del plexo braquial y lumbar, muñón doloroso post-amputación y presenta resultados variables en el dolor de origen central. (7)

### **Simpatectomía Lumbar**

Se usa para dolores simpático mantenido, DSR y miembro fantasma, puede realizarse con fenol al 6% bajo control radiológico. Mas, recientemente se ha propuesto efectuarlo con **Radiofrecuencia**.(6)

### **Técnicas de Rehabilitación**

Son fundamental complemento junto a los tratamientos anteriormente descritos. Se dispone de un gran arsenal terapéutico que supone: Electroterapia, crioterapia, mesoterapia, baño de contraste, cinesiterapia, pueden controlar los síndromes dolorosos detectados precozmente. Además, es importante la movilización pasiva para evitar rigidez, ayudados con baños de parafina, masajes técnicos e hidroterapia, usados tempranamente. (7)

Cuando todas éstas técnicas numeradas fallan, se recurre a las **técnicas neuroquirúrgicas** como el drez, cordotomias, rizotomias, termocoagulación de nervios periféricos. Hay ciertas entidades oncológicas donde lo indicativo para disminuir el dolor es la radioterapia como en las metástasis óseas, compresiones medulares, ó para disminuir la masa tumoral compresiva en lo que también podemos mencionar la Quimioterapia, ya sean éstas a título curativo ó paliativo. Generalmente, en nuestro Hospital combinamos algunos de los tratamientos mencionados para un mejor resultado. Pero todo lo que hasta ahora hemos hablado en terapéuticas que batallan contra



el dolor neuropático no puede realizarse con un buen resultado sino se tiene ayuda psicológica persistente.

## Bibliografía

1.- Cain JM. Etica y manejo del dolor respetando los deseos del paciente. Guia práctica del dolor por cáncer. 1995; 6.

2.- Luis Barraquer Bordas. Algias neuropáticas por lesiones del SNP y SNC. Tratamiento del dolor: Teoría y práctica. 1995; 207.

3.- Trols S., Jensen MD. PhD Mechanisms of Neu-

ropathic pain updated review (IASP) 1996; 77-79.

4.- Christofer M. Loar. Neurophatic pain syndromes. Central Nervous system pain Medicine. 1996; 449.

5.- Ada Jacox RN, PHD Daniel N. Carr, MED. Richard Payne MD. Panel de expertos. Manejo de dolor por cáncer (AHCPR). 1994; 8.

6.- Ma. L. Vásquez De la Torre, J.Pallares Delgado de Molina, Ma.A. Canos Verdecho. Distrofia simpático refleja. Enfoque general del tratamiento del dolor neuropático, Medicina del Dolor. 1997; 281-285.

7.- P. Prithvi Raj MD. Reflex Sympathetic Distrophi Pain Medicine 1996; 478-479.

