

## Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico

F. Puebla Díaz

### 1. Introducción

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial". La percepción del dolor consta de un sistema neuronal sensitivo (nocioceptores) y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociocéptivos tisulares; la nociocépción puede estar influida por otros factores (p.ej. psicológicos). En el momento del diagnóstico de una neoplasia, entre el 30-50% de los pacientes presentan dolor, que en las fases avanzadas de la enfermedad puede llegar al 70-90%. En los pacientes con cáncer avanzado, el 70% de los dolores tienen su origen en la progresión de la propia neoplasia, mientras que el 30% restante se relaciona con los tratamientos y patologías asociadas. En la mayoría de las ocasiones el dolor oncológico es crónico. Para una correcta valoración del dolor es conveniente conocer varias cuestiones como su variación temporal (agudo, crónico), patogenia, intensidad.... El dolor oncológico sigue unas normas de tratamiento especificadas según las pautas recomendadas por la O.M.S.

Los pacientes que reciben tratamiento radioterápico con intención radical o paliativa, presentan con frecuencia toxicidad en diferentes grados, dentro del área del tratamiento, que se manifiesta con dolor. El empleo creciente de esquemas de tratamiento agresivos basados en combinaciones de radio y quimioterapia concomitantes, alteraciones del fraccionamiento así como escalada de dosis, hacen que el dolor constituya un problema en la práctica clínica diaria. Esta complicación puede obligar a la suspensión temporal o definitiva del tratamiento radioterápico y nos puede dificultar mantener el esquema terapéutico propuesto.

### 2. Tipos de dolor

La clasificación del dolor la podemos hacer atendiendo a su duración, patogenia, localización, curso, intensidad, factores pronóstico de control del dolor y, finalmente, según la farmacología.

#### A. Según su duración

A-1) Agudo: Limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Ejemplos lo constituyen la perforación de víscera hueca, el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético en relación a fracturas patológicas.

A-2) Crónico: Ilimitado en su duración, se acompaña de componente psicológico. Es el dolor típico del paciente con cáncer.

#### B. Según su patogenia

B-1) Neuropático: Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Son ejemplos de dolor neuropático la plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.

B-2) Nocioceptivo: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral que detallaremos a continuación.

B-3) Psicógeno: Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia.

#### C. Según la localización

C-1) Somático: Se produce por la excitación anormal de nociocéptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo producido por metástasis óseas. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

TABLA I

**Edmonton Staging System**

Estadio I (Buen pronóstico)	Estadio II (Mal pronóstico)
Dolor visceral, óseo o de partes blandas. Dolor no irruptivo. No existencia de distrés emocional. Escala lenta de opioides. No antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas.	Dolor neuropático, mixto (dolor tenesmoide rectal, dolor vesical) o de causa desconocida. Dolor irruptivo. Existencia de distrés emocional. Incremento rápido de la dosis de opioides. Antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas.

C-2) Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides.

**D. Según el curso**

D-1) Continuo: Persistente a lo largo del día y no desaparece.

D-2) Irruptivo: Exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente.

**E. Según la intensidad**

E-1) Leve: Puede realizar actividades habituales.

E-2) Moderado: Interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.

E-3) Severo: Interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores.

**F. Según factores pronósticos de control del dolor**

El dolor difícil (o complejo) es el que no responde a la estrategia analgésica habitual (escala analgésica de la OMS). El Edmonton Staging System pronostica el dolor de difícil control (Tabla I).

**G. Según la farmacología:**

G-1) Responde bien a los opiáceos: dolores viscerales y somáticos.

G-2) Parcialmente sensible a los opiáceos: dolor óseo (además son útiles los AINE) y el dolor por compresión de nervios periféricos (es conveniente asociar un esteroide).

G-3) Escasamente sensible a opiáceos: dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos (responde a antidepresivos o anti-convulsionantes).

**3. Escala analgésica de la O.M.S**

El tratamiento del dolor oncológico se basa en el uso de analgésicos y co-analgésicos según la escala analgésica de la O.M.S. (Tabla II). Con dicha escala se puede obtener un buen control del dolor en cerca del 80% de los casos.

Existen unas normas de uso de la escala analgésica:

1. La cuantificación de la intensidad del dolor es esencial en el manejo y seguimiento del dolor. Generalmente se utilizan escalas unidimensionales como la escala verbal numérica ó la escala visual analógica (EVA).

2. La subida de escalón depende del fallo al escalón anterior. En primer lugar se prescriben los analgésicos del primer escalón. Si no mejora, se pasará a los analgésicos del segundo escalón, combinados con los del primer escalón más algún coadyuvante si es necesario. Si no mejora el paciente, se iniciarán los opioides potentes, combinados con los del primer escalón, con el coadyuvante si es necesario.

3. Si hay fallo en un escalón el intercambio entre fármacos del mismo escalón puede no mejorar la analgesia (excepto en el escalón 3).

4. Si el segundo escalón no es eficaz, no demorar la subida al tercer escalón.

TABLA II

**Escala analgésica de la O.M.S.**

Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos	Opioides potentes ± Coanalgésicos	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
-----	Escalón I	-----	-----
Paracetamol AINE Metamizol	- Codeína Tramadol	-- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

TABLA III  
 NCI common toxicity criteria (CTC) version 2.0

Toxicity	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
pain due to radiation	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling

5. La prescripción de co-analgésicos se basa en la causa del dolor y se deben mantener cuando se sube de escalón.

6. No mezclar los opioides débiles con los potentes.

7. Prescribir cobertura analgésica del dolor irruptivo.

Los enfermos con dolor leve son indicación de tratamiento con fármacos como el Paracetamol, Aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (primer escalón). Estos agentes presentan techo terapéutico: una vez alcanzada la dosis máxima recomendada, el incremento de la dosis no produce mayor analgesia. La Sociedad Americana del Dolor recomienda que todos los regímenes analgésicos deben incluir un fármaco no opioide aunque el dolor sea suficientemente intenso como para añadir un analgésico opioide.

El dolor moderado se puede beneficiar de un tratamiento con opioides menores como la codeína. Se utilizan conjuntamente con analgésicos no opioides, ya que pueden ser aditivos o sinérgicos. Los opiáceos actúan a través de receptores en el sistema nervioso central, mientras que los analgésicos no opioides ejercen su acción en la periferia (segundo escalón).

Los enfermos con dolor severo necesitan tratamiento con opioides mayores como la morfina, fentanilo y la oxicodona de liberación retardada (tercer escalón). Los agonistas puros (morfina, metadona y fentanilo) no tienen techo analgésico a diferencia de los agonistas parciales (buprenorfina).

Cuando no se obtiene una analgesia adecuada con opioides sistémicos, debe considerarse el cuarto escalón que incluye procedimientos como la analgesia continua espinal o epidural, bloqueo de nervios periféricos, bloqueo simpático, etc.

Los coadyuvantes aumentan la eficacia analgésica, se utilizan en el manejo de síntomas concurrentes que exacerban el dolor y para tipos específicos de dolor como el neuropático. Se indican en cualquier escalón si el tipo de dolor lo precisa.

#### 4. Dolor iatrogénico

El dolor oncológico causado por los tratamientos puede estar originado por la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Es difícil determinar la incidencia real del dolor debido a los tratamientos de irradiación. Se estima que aproximadamente el 90% de los pacientes sometidos a radioterapia experimentan eritema cutáneo, pero sólo el 10-20% sufren radiodermatitis III-IV. Más del 90% de los pacientes diag-

nosticados de tumores de cabeza y cuello que reciben tratamientos combinados de radio y quimioterapia desarrollarán mucositis III-IV. Las repercusiones de la mucositis incluyen el dolor, la pérdida de peso que obligue a gastrostomía o colocación de SNG y la posible interrupción temporal o definitiva del tratamiento con el consiguiente perjuicio para el control tumoral.

El dolor debido a la radiación es un efecto adverso recogido en los CTC (Common Toxicity Criteria) 2.0 (Tabla III).

Entre los factores determinantes de efectos secundarios del tratamiento radioterápico se encuentran:

- Volumen irradiado.
- Dosis total.
- Fraccionamiento.
- Energía y naturaleza de la radiación (fotones, electrones).
- Localización anatómica irradiada.
- Tratamientos previos o simultáneos (quimioterapia).
- Una línea de investigación actualmente en curso es el intentar determinar previamente que pacientes van a presentar una reacción de hipersensibilidad a la radioterapia y, por tanto, un efecto secundario anormalmente elevado. Para ello se están estudiando cambios polimórficos en genes relacionados con la reparación del ADN.

Existen una serie de síndromes clínicos dolorosos en pacientes en cuyo programa de tratamiento se incluye un tiempo de irradiación. Entre estos síndromes se encuentran dolores neuropáticos como la fibrosis de los plexos braquial y lumbar, así como la mielopatía rádica; otros cursan con dolor nociocectivo somático como el linfedema. Existen síndromes dolorosos tipo nociocectivo visceral-somático como la mucositis y la enterocolitis. Asimismo existen toxicidades tardías como la osteoradionecrosis, proctitis crónica y segundos tumores radioinducidos que pueden causar dolor.

Estudios clínicos con dosis única (radioterapia intraoperatoria, radiocirugía estereotáxica) y con braquiterapia intersticial (alta tasa/baja tasa de dosis) ha demostrado que el riesgo de secuela del tipo neuropatía rádica está relacionada con la dosis administrada y el volumen irradiado.

El objetivo fundamental de la terapia con radiaciones es el control local de la enfermedad. La incorporación de protocolos intensivos de tratamientos multidisciplinarios que incluyen cirugía radical, dosis altas de irradiación y/o quimioterapia (concomitantes, adyuvantes, etc) han incrementado la probabilidad de toxicidad aguda y tardía. Los fracciona-

mientos alterados, del tipo hiperfraccionamiento y boost concomitantes, han mejorado las tasas de control local en ciertas patologías, si bien, a expensas de toxicidad severa. El protocolo RTOG 9410 aleatorizó 611 pacientes con CPNM estadios II inoperable, III A y III B en tres esquemas de tratamiento: 1) QTP y RT secuencial (60 Gy). 2) QTP y RT concomitante (60Gy) y 3) QTP y RT hiperfraccionada concomitante (69.6 Gy). Los resultados indicaron que la supervivencia fue superior con el tratamiento concomitante (esquema 2) y que la tasa de esofagitis grado 3-4 fue mayor en los esquemas concomitantes.

El dolor iatrogénico por irradiación es un dolor multifactorial en el que se implican el dolor producido por el tumor y sus metástasis, los tratamientos oncológicos y las patologías asociadas. Por tanto su tratamiento requiere medidas generales de soporte, tratamiento específico según la localización irradiada y tratamiento del dolor con anestésicos locales así como analgésicos según la escala de la OMS. La toxicidad grado I habitualmente es asintomática. Es conveniente utilizar los analgésicos desde las primeras manifestaciones del dolor. Un ejemplo lo constituye la irradiación del área de cabeza y cuello en el que el tratamiento analgésico es fundamental para evitar que el dolor interfiera con la nutrición del paciente. Iniciamos con fármacos del primer escalón con presentaciones que faciliten la deglución (ej: Ibuprofeno en sobres); si no mejora pautamos fármacos del segundo escalón (ej: solución de Tramadol). La mucositis del área de cabeza y cuello cursa con dolor tipo nociocectivo visceral-somático que responde bien a opiáceos tipo parche de fentanilo (tercer escalón). La plexopatía braquial post-RT es un ejemplo de dolor neuropático. Este dolor es resistente a opiáceos. El tratamiento analgésico incluye coadyuvantes tipo antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) o anticonvulsivos (carbamazepina, gabapentina).

Existen escasas publicaciones sobre guías de práctica clínica específicas del manejo dolor iatrogénico postirradiación. Recientemente The Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/Internacional Society for Oral Oncology (ISOO) han desarrollado la Guía de Práctica Clínica para la prevención y tratamiento de la mucositis gastrointestinal producida por los tratamientos oncológicos.

Contreras et al. presentan su experiencia en la utilización de Fentanilo transdérmico en 106 pacientes que reciben tratamiento radioterápico con intención radical sobre cualquier localización tumoral (74% cabeza y cuello) con dolor asociado a la inflamación mucosa. En el 66% de los casos la mucositis es grado III. Se empleó el fentanilo tras el primer escalón (sin opiáceos menores) en el 64% de los casos. La intensidad media del dolor (escala EVA) al iniciar el tratamiento con fentanilo era 7.13 y con el tratamiento disminuyó a 3.5. Se empleó la dosis de 25 ug/h en el 92%. El 81% de los pacientes no interrumpe la radioterapia pese a que en el 55% de los casos es concomitante con quimioterapia.

En la actualidad se están ensayando nuevos agentes que favorecen la reparación celular en la mucositis. En un estudio fase III presentado en ASCO 2004, 2084 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que recibieron al menos tres ciclos de un régimen de quimioterapia que incluye antraciclina, fueron tratadas con L-glutamina oral ("Saforis") o placebo. El tratamiento con glutamina redujo en un 22% la incidencia de mucositis moderada-severa en el primer ciclo de

quimioterapia. Así mismo se sugiere que la reparación mucosa en el primer ciclo protege de la mucositis en los siguientes ciclos de quimioterapia.

En un artículo publicado recientemente por Spielberger se analiza la actividad del factor de crecimiento queratínico recombinante ("Palifermin") vía endovenosa tras quimioterapia a altas dosis y radioterapia en 212 pacientes diagnosticados de tumores hematológicos. Esta pauta de tratamiento aporta una disminución de la mucositis oral grado III/IV respecto al grupo placebo (63%-98%) así como en la duración de la mucositis (3 días-9 días) y el uso de analgésicos opiáceos con significación estadística (212-535 mg. de morfina,  $p < 0.001$ ). Acompañando a este artículo existe un editorial de Garfunkel en el que se señala que la mucositis producida por quimioirradiación no es únicamente un proceso epitelial, sino que incluye el daño microvascular resultante de la apoptosis de células endoteliales, el incremento de los niveles del factor de necrosis tumoral y la interleukina 6, así como diferencias genéticas en la apoptosis de los tejidos.

## Conclusiones

Para un correcto tratamiento del dolor, se deben identificar y evaluar los síndromes dolorosos más comunes en pacientes oncológicos. La formación adecuada capacita para realizar un tratamiento satisfactorio del dolor. El dolor iatrogénico por irradiación es un dolor multifactorial que precisa un tratamiento adecuado para evitar en lo posible las alteraciones en los esquemas terapéuticos propuestos. Son necesarios estudios fase III con fármacos que disminuyan la toxicidad de los esquemas de tratamiento que incluyan un tiempo de irradiación.

## Bibliografía

- Campos C, Carrulla J, Casas A, et al. Manual SEOM de Cuidados Continuos. 2004. Pag. 455-500.
- Pérez Romasanta LA, Calvo Manuel FA. Guía terapéutica de soporte en Oncología Radioterápica. 2ª edición. Masson 2004. Cap. 16: Dolor. Pag. 265-296.
- Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y Terminal. Arán 2004. Cap. 3: Dolor. Pag. 33-90.
- Gabriel SE. Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
- Max MB, Payne R, Edwards WT, Sunshine A, Inturrisi CE. Principles of Analgesic Use In the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 4th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 1999.
- Pérez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ullrich R. Principles and practice of Radiation Oncology. 4ª edición. Lippincott Williams and Wilkins 2004. Cap. 89: Pain management. Pag. 2412-2425.
- Foley K. Pain syndromes in patients with cancer. Medical Clinics of North America 1987; 71: 169-184.
- Curran WJ. Phase III comparison of sequential versus concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): initial report of radiation therapy oncology group. RTOG 9410. Proc Am Clin Oncol 2000; 19:484 (abstr 1891).

Contreras J, Medina JA, Villanueva A, et al. Fentanilo transdérmico como tratamiento de soporte del dolor en pacientes con mucositis de cualquier localización asociada a radioterapia de intención radical. V Congreso Nacional de FESEO. Oncología 2004; 6 (suplemento 1): 36-37.

Sutherland SE, Brownman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and metaanalysis of randomized controlled trials. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 917-930.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 2004 May 1; 100 (9 Suppl): 2026-2046.

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. The New England Journal of Medicine 2004; 351: 2590-2598.

Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet 1999; 353 (9165): 1695-1700.