



International Association for the Study of Pain

IASP

Working together for pain relief

**PAIN
CLINICAL
UPDATES**

VERSIÓN ESPAÑOLA

VOL XXIV – NO 4 – SEPTIEMBRE 2016

Referencias y gráficos aparecen en la versión en idioma Inglés de este documento

Dolor Persistente en los Supervivientes de Cáncer: Patogénesis y opciones de tratamiento

El dolor en los supervivientes de cáncer es común y puede aparecer tanto por el proceso canceroso como por el tratamiento dispuesto para este. Las formas de dolor más observadas en los supervivientes de cáncer incluyen al dolor postquirúrgico persistente (DPQP), la neuropatía periférica inducida por quimioterápicos (NPIQ), y el dolor asociado a radiotoxicidad (DART). Además, otras causas menos frecuentes de dolor persistente pueden presentarse, como la neuropatía inducida por la enfermedad injerto contra huésped y la artralgia inducida por inhibidores de la aromatasas (37).

En la actualidad hay 14.5 millones de supervivientes al cáncer (ampliamente aceptado este dato ya que son personas que de manera actual o en el pasado han sido diagnosticados de cáncer) en los Estados Unidos, esperando de esta cifra un aumento hasta los 19 millones en 2024. En el Reino Unido, de los 1.8 millones de personas que han sobrevivido al cáncer actualmente se especula que aumenten a 3 millones para el 2030 (34). La rápida detección y las mejoras en los tratamientos han permitido conseguir mejoras significativas en las tasas de supervivencia de los diferentes tipos de cáncer. Los datos demográficos de los supervivientes vienen precedidos por los datos que hacen referencia a la presencia de cáncer propiamente dicho; el 46% de las personas son mayores de 70 años, y solo el 5% son menores de 40. Se han hecho ciertas recomendaciones acerca de los planes de atención y seguimiento a los supervivientes de cáncer, como hacer un seguimiento de la enfermedad cada 3 o 4 meses durante 3 años y después 2 veces al año si todo va correctamente. Estas recomendaciones tienen importantes implicaciones en la planificación y disponibilidad de recursos. En determinados modelos de servicio sanitario no es siempre evidente que las compañías aseguradoras cubran estos gastos, a pesar de la creciente alarma y conocimiento de que hay una importante población de supervivientes al cáncer con un amplio perfil clínico que compromete la vida del paciente, así como su habilidad para contribuir a la sociedad. En este artículo, se consideran únicamente aquellas condiciones más prevalentes asociadas al dolor persistente en los supervivientes de cáncer, dando un repaso al estado actual de conocimiento de su patofisiología, destacando sus características clínicas más fundamentales, y finalmente, ofreciendo un cuidadoso resumen de las opciones terapéuticas de las que hoy disponemos.

Dolor Postquirúrgico Persistente

El acto quirúrgico juega un importante papel tanto en el tratamiento del cáncer, como en su diagnóstico y paliación. El dolor crónico desarrollado tras una cirugía (Dolor Postquirúrgico Persistente (DPQP)) es una importante patología que contribuye a la gran carga clínica de los supervivientes de cáncer (33), afectando negativamente a su calidad de vida.

El dolor postquirúrgico persistente permanece aun pobremente definido, sin embargo está ampliamente reconocido como aquel dolor postquirúrgico cuya duración es mayor a 2-3 meses. Determinados intentos de acabar con esta ambigüedad diagnostica los podemos encontrar en guías de reciente publicación (Tabla 1)(46).

Esta condición es común, estimándose su prevalencia entre el 10% y el 30% de todos los pacientes quirúrgicos. Entre los procedimientos de alto riesgo encontramos la cirugía de mama, toracotomías, cirugía cardiaca, amputaciones de miembros, y la herniorrafia (11)(Tabla 2). En los supervivientes de cáncer, el dolor persistente puede también aparecer tras otros procedimientos intervencionistas tal como la toma de biopsias o inserción de drenajes.

Clínicamente, el DPQP posee una gran similitud clínica con el dolor neuropático, incluyendo cambios sensoriales asociados al área quirúrgica como hipersensibilidad cutánea, adormecimiento del área afectada, parestesias, dolor en la cicatriz o hipersensibilidad y alodinia (20). Algunas modalidades de DPQP están bien representadas en investigación en ciencias básicas y en ensayos clínicos, como por ejemplo el dolor postquirúrgico tras cirugía de mama y el dolor del miembro fantasma, sin embargo otras formas de dolor como el DPQP tras cirugía de cabeza y cuello o el DPQP visceral están escasamente representados en la literatura científica actual, contribuyendo significativamente a elevar la gravedad de la situación.

Patofisiología

Los mecanismos responsables que guían la transición del paso desde dolor agudo posquirúrgico a el llamado DPQP aun no se conocen de manera fidedigna, reflejando esto la complejidad del proceso que tiene lugar cuando un tejido es dañado. La lesión de las fibras sensoriales que inervan la piel, acompañado del cambio hacia un perfil inflamatorio en los tejidos del área quirúrgica, tiene como resultado una sensibilización periférica neuronal localizada, conllevando la atenuación de la barrera aferente para señales nociceptivas, lo cual contribuye al desarrollo de sensibilización central. La neuroinflamación juega un importante papel en la inducción y mantenimiento de la plasticidad neuronal (26), con infiltración de células inmunes e incremento de la actividad de las células de la glía en la raíz dorsal de la medula espinal tras una lesión nerviosa y daño tisular periférico. Se ha sugerido que la modificación de las conexiones sinápticas neuronales en la raíz dorsal combinado con la ramificación neuronal patológica podría dar lugar a la aparición de conexiones anormales entre fibras de diferentes modalidades (como fibras nociceptivas y fibras de tacto fino), amplificación de las señales aferentes y reducción de las señales inhibitorias descendentes (48). La ramificación neuronal aun permanece como un tema conflictivo en cuanto a su verdadera trascendencia para el desarrollo del dolor neuropático en humanos.

Factores de riesgo para el desarrollo de DPQP

A pesar de que sea mas común tras ciertas cirugías, la mayoría de pacientes que se someten a cirugía no desarrollaran nunca DPQP, esto implica que los factores de riesgo existen. En la actualidad, se han identificado una serie de factores de riesgo asociados tanto al paciente como al procedimiento quirúrgico.

Entre los factores de riesgo asociados con el acto quirúrgico incluimos la extensión del daño tisular, el uso de drenajes (40), la división o la retracción prolongada de nervios (29), y la duración de la cirugía

mayor de 3 horas. El dolor agudo postoperatorio mantenido durante los primeros 3-4 días aumenta el riesgo de aparición de DPQP, siendo el dolor agudo postoperatorio severo un excelente predictor para la aparición de DPQP (40), de igual manera la presencia e intensidad del dolor preoperatorio también se han identificado como factores de riesgo (7).

Las características del paciente también favorecen la aparición del DPQP. La edad y el género son importantes, estando las mujeres jóvenes en un mayor riesgo de desarrollar esta condición (31). La fortaleza psicológica es también clave, ansiedad, depresión y la tendencia al catastrofismo promueven la vulnerabilidad del paciente y en consecuencia favorecen el desarrollo de DPQP (4). Las características genéticas también han sido identificadas como posibles cofactores en la aparición de DPQP.

La capacidad de identificar a los pacientes en riesgo para el desarrollo de dolor crónico postoperatorio nos permitiría el uso de intervenciones profilácticas para evitar su aparición. Nuevas técnicas de screening con este fin están siendo desarrolladas para determinados grupos quirúrgicos (43).

Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia

La neurotoxicidad inducida por quimioterápicos representa una importante causa de síntomas y dolor en pacientes que padecen o han padecido cáncer. Aunque puede afectar a cualquier parte del sistema nervioso, el desarrollo de neuropatía sensorial periférica es lo más común, con una prevalencia del 68% al mes y del 60% a los 3 meses tras el tratamiento quimioterápico (42). El desarrollo de Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia (NPIQ) está influenciado por una serie de factores entre los que se incluyen la coexistencia de comorbilidades (como la presencia de daños neurológicos previos), el agente quimioterápico elegido, y el acumulo de dosis (38). Muchos agentes antineoplásicos son neurotóxicos, y la consecuente aparición de NPIQ es habitualmente de severidad suficiente como para reajustar la dosis quimioterápica o incluso finalizar el tratamiento, resultando potencialmente en un tratamiento insuficiente.

Patofisiología

La patofisiología que subyace bajo la aparición de la NPIQ es compleja y a día de hoy aun permanece pobremente entendida. NPIQ es predominantemente sensorial por naturaleza, con afectación tanto de fibras sensoriales grandes como pequeñas; la participación de fibras motoras aparece menos frecuentemente y muy a menudo con carácter subclínico. Las neuronas dependen de la capacidad de transporte axonal anterógrado y retrogrado para la movilización de substratos y metabolitos, por lo que la alteración de estos sistemas promueve la vulnerabilidad neuronal (35).

Los agentes quimioterápicos interfieren en el funcionamiento neuronal a través de una serie de mecanismos específicos de agente. Alteraciones en el ensamblaje de los microtúbulos que facilitan el transporte axonal reducen el aporte de nutrientes hacia la periferia y promueven la disfunción neuronal, estos hechos se pueden observar en los pacientes tratados con taxanos y alcaloides vinca. La NPIQ se puede manifestar como una “muerte retrograda” causada por la degeneración walleriana de los segmentos distales de la neurona, más susceptibles al daño por su mayor distancia al cuerpo neuronal, explicando así la naturaleza “distancia dependiente” de esta patología. Para las fibras A δ y C que inervan la piel, este tipo de degeneración se traduce en una reducción de densidad de fibras no mielinizadas y en una conversión morfológica y funcionalmente anormal de aquellas que quedan remanentes.

Estos llamativos cambios puede que solo sean la parte final de una vía común y no necesariamente ser mecanismos que contribuyen a la aparición de dolor. Otras teorías que pueden explicar la aparición de dolor son la mitotoxicidad (la alteración del abastecimiento neuronal de energía: “la teoría de la mitotoxicidad periférica”), la aparición de mecanismos inmunológicos, y la sensibilización neuronal por cambios en la funcionalidad de canales iónicos (16).

Los cambios en la funcionalidad y estructura de las mitocondrias están claramente asociados a las neuropatías dolorosas (18). La mitotoxicidad se ha demostrado en NPIQ causada por compuestos basados en platino y bortezomib.

Significativas interacciones neuroinmunes ocurren cuando el cuerpo neuronal y las células de la glía presentes en la raíz del ganglio dorsal (externo a la barrera hematoencefálica) son expuestos a altos niveles de agentes antineoplásicos. La activación de macrófagos y la disfunción de las células de la glía puede ocurrir, originando una señalización celular anormal y cambios en la expresión de mediadores celulares, los cuales están asociados tanto con muerte celular como con dolor. Entre estos mediadores observamos el factor de crecimiento neuronal (NGF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleukinas IL-1 β , IL-6, y IL-8, y la activación de genes pro-apoptóticos.

Los cambios estructurales observados en las neuronas sensoriales axonofáticas son amplificados por alteraciones en la función, distribución y cantidad de canales iónicos. Determinados agentes quimioterápicos afectarán de manera muy específica a determinados canales iónicos. Por ejemplo, paclitaxel sensibilizará al receptor de potenciales transitorios vaniloide 4 (TRPV4), resultando en un incremento de la señal nociceptiva (1). La presencia aumentada de diferentes reactantes de oxígeno (marcadores de estrés oxidativo celular) y NGF en las fibras C contribuye al incremento en la expresión de termorreceptores TRPV1 (41).

Características clínicas

La NPIQ es una neuropatía predominantemente sensorial, y como tal se presenta con signos y síntomas derivados de una función sensorial alterada, incluyendo parestesias; adormecimiento; alteraciones en la sensibilidad de tipo vibratoria, para la temperatura y para la propiocepción; disestesias; y dolor neuropático (45). Los síntomas sensoriales son dependientes de la distancia, comenzando en los dedos de pies y manos y progresando proximalmente después, generando así un patrón sensorial muy característico “patrón en guante y calcetín” (47). Además la NPIQ asociada a bortezomib y vincristina habitualmente cursa con disfunciones autonómicas (5).

El pico de incidencia de la NPIQ vendrá determinado por el agente y por la dosis utilizada, así cuanto mayor se la dosis acumulada mayor será el efecto neurotóxico. El cese del tratamiento antineoplásico no garantiza la resolución de los síntomas, pudiendo estos tener un efecto de mantenido, o “coasting” o progresar en el caso de que ya estén presentes, o incluso aparecer por primera vez una vez que el tratamiento hubiese concluido (8). El efecto de coasting se observa con la mayoría de los agentes, incluido el bortezomib. Las características fundamentales de las NPIQ se detallan en la Tabla 3.

Diagnostico

El examen clínico en pacientes con NPIQ de reciente comienzo puede resultar totalmente anodino ya que los cambios que se producen en los umbrales sensoriales suelen ser demasiado leves para ser detectados por los test habitualmente utilizados para evaluar la función neurológica. Exámenes mas

específicos podrán identificar anomalías en el test de discriminación entre dos puntos (tacto), vibración, o propiocepción con un patrón periférico simétrico (38). La arreflexia puede aparecer también, indicando la presencia de una NPIQ más avanzada (21), así como hipotensión postural sugiriendo una afectación del sistema nervioso autónomo. Cuestionarios específicos para NPIQ correctamente validados pueden ser utilizados para ayudar en el diagnóstico (27). El test de cuantificación sensorial (QST) nos permite la filiación del tipo de fibras afectadas (19), mientras que la cuantificación de la pérdida de fibras intra-epidérmicas a través de biopsias nos permite la identificación de la neuropatía de fibras pequeñas (30), sin embargo la utilidad de estos tests diagnósticos está en entredicho en clínicas con alto volumen de pacientes.

Dolor Asociado a Radioterapia.

Desde hace cientos de años la radiación ionizante ha supuesto uno de los pilares fundamentales en el tratamiento oncológico, ya fuese como terapia primaria o como tratamiento coadyuvante de la cirugía o quimioterapia. Aproximadamente el 50% de los pacientes oncológicos recibe algún tipo de radioterapia durante su tratamiento. Los efectos adversos asociados a la radioterapia pueden ser clasificados en función de su momento de aparición, pudiendo ser agudos o tardíos, estos pueden llegar a ocurrir hasta 90 días tras el tratamiento y pudiendo durar durante muchos años.

Debido a su rápido recambio celular la mucosa del aparato digestivo es particularmente susceptible al daño inducido por la radiación, resultando en náuseas, vómitos y diarrea. El desarrollo de toxicidad intestinal tardía tras radioterapia de la región pélvica, abdominal y lumbar habitualmente da lugar a dolor crónico. Así en pacientes que reciben radioterapia para el tratamiento de cáncer en pelvis, dolor crónico abdominal es hallado en aproximadamente un 10-15% de los casos, conllevando esto una disminución significativa en la calidad de vida. La toxicidad tardía por radiación también se puede manifestar como daño nervioso, tomando como arquetipo la neuropatía del plexo braquial (NPB), la cual puede ocurrir tras dirigir la radioterapia a objetivos cercanos a este plexo (9). La mayor parte de los síntomas de la NPB se reflejarán en la extremidad superior ipsilateral e incluirán debilidad motora, parestesias, edema y dolor.

El daño neural inducido por radioterapia ocurre debido a un proceso progresivo de fibrosis intra y extraneuronal ocasionado por numerosos reactivos oxidativos y mediadores inflamatorios. Esta fibrogénesis resulta en demielinización, daño axonal e isquemia nerviosa debido a limitaciones en la microvasculatura (13). El daño neuronal inducido por radioterapia se caracteriza tanto por su heterogeneidad clínica como por su variabilidad en su aparición, el cual puede ser de hasta incluso una década tras el tratamiento radioterápico (27). El desarrollo de NPB está muy marcado por la dosimetría, siendo más rápida la aparición de esta cuanto mayor sea la dosis utilizada, y por la edad del paciente (los síntomas aparecen más temprano en pacientes más jóvenes). Además, existe una notable variabilidad en la sintomatología de la NPB, con ciertos pacientes únicamente experimentando alteraciones sensoriales y dolor leve mientras que otros desarrollan dolor neuropático severo acompañado de muchos otros síntomas sensoriales.

Tratamiento del Dolor en Supervivientes de Cáncer

Las opciones de tratamiento analgésico para el manejo de pacientes oncológicos están limitadas tanto por la escasez de agentes analgésicos eficaces como por las características de esta población. Cuando el plan terapéutico es diseñado en estos pacientes se debe tener en consideración el fenotipo doloroso, las características del cáncer subyacente y los tratamientos oncológicos, la presencia de comorbilidades

que puedan alterar el manejo terapéutico como por ejemplo la insuficiencia renal, y el estado general del paciente. Las terapias no farmacológicas también deben ser consideradas como parte del manejo multidisciplinar, atendiendo frecuentemente a las necesidades de mejorar los aspectos psicosociales del dolor crónico.

Un abordaje común puede ser tomado inicialmente, encabezado por la realización de una exhaustiva historia clínica y examen físico, centrándose en los puntos citados arriba e incluyendo ciertos aspectos biopsicosociales del complejo estado del dolor del paciente: cual ha sido su origen, las influencias del dolor en el estado de bienestar psicológico del paciente, y el impacto en las interacciones sociales. Un manejo holístico y multidisciplinar deberá ser idealmente adoptado, y en sus modificaciones deberán ser incluidos el paciente, el oncólogo y el médico de atención primaria. La reevaluación del dolor, así como de otros objetivos funcionales y de calidad de vida deberán ser llevados a cabo de manera regular por parte del personal sanitario, siempre teniendo en mente el posible riesgo de recurrencia del cáncer.

El manejo del dolor personalizado, basado en el paciente, ha sido y es de vital importancia en el tratamiento del dolor en supervivientes de cáncer; habiéndose anticipado este abordaje desde hace tiempo a la actual moda de “medicina individualizada”. Datos recientes indican que la identificación de los mecanismos subyacentes del dolor pueden orientar el manejo farmacológico (14), sin embargo la validez de este acercamiento es cuestionable aún en la actualidad (24).

Una importante consideración para esta población es que la remisión o cura del cáncer los desplaza hacia una posición demográficamente indistinguible a aquellos pacientes con dolor crónico no oncológico. Por ello, el uso de opioides en esta población de supervivientes de cáncer suele levantar las mismas preocupaciones entre aquellos médicos que tratan el dolor crónico en pacientes no oncológicos.

Tratamiento del DPQP

El DPQP nos presenta un verdadero reto terapéutico que ha atraído el interés gracias a sus potenciales estrategias de prevención y combinación con otros tratamientos. Medidas de profilaxis analgésica o analgesia protectora (uso de fármacos gabapentinoides y antidepresivos) han sido investigadas en la prevención del DPQP, y a pesar que no han demostrado un claro beneficio, han destacado una potencial reducción del dolor neuropático, si bien es cierto que a expensas de un aumento de efectos adversos como la sedación postoperatoria (10,36). De manera similar, la infiltración con anestésicos locales o las técnicas de anestesia regional, como bloqueos paravertebrales, pueden ser de gran significación. Estas medidas son remarcadas por las pocas revisiones sistemáticas existentes en este área (la mayor parte de las publicaciones estudian la evidencia basada en los factores de riesgo o son fundamentalmente de carácter narrativo)(3,25).

Asimismo, el uso de intervenciones psicológicas y educación para el dolor durante el periodo perioperatorio pueden ser beneficiosos. Dada la escasez de tratamientos específicos para el DPQP, un abordaje más pragmático (si el dolor neuropático es confirmado) es adoptado por las guías de tratamiento de dolor neuropático, como el que encontramos en las de recomendaciones de la NeupSIG (17).

Tratamiento de la NPIQ

Los tratamientos farmacológicos tanto por vía sistémica como por vía tópica para la NPIQ disponen de una evidencia muy limitada para su uso. En un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECC), el único que

muestra la eficacia de algún tratamiento en la NPIQ, la duloxetina redujo la intensidad del dolor, sin embargo esta reducción solo fué de algo mas de 1 en una escala numérica de valoración del dolor de 0-10 (44). A pesar de la escasez de evidencia, las guías clínicas recientemente publicadas por la American Society of Clinical Oncology recomiendan, dada la eficacia demostrada de estos fármacos en otros estados dolorosos neuropáticos, que un test con amitriptilina o gabapentina debe ser realizado en la NPIQ (22). Esta guía recopila toda la evidencia clínica experimental y formula sus recomendaciones en base a esta ya que ningún meta-análisis ha sido publicado hasta la fecha.

Las preparaciones tópicas también son usadas para el tratamiento de la NPIQ, habitualmente fuera de ficha técnica. La capsaicina en crema al 0.025% o en parches al 8%, y los parches de lidocaína al 5% han demostrado ser eficaces en una determinada selección de pacientes con neuropatías periféricas (2), sin embargo su uso en la NPIQ aún presenta una mínima evidencia. Otro agente tópico, la crema de mentol ha demostrado cierta eficacia en la NPIQ (15). A pesar de que la evidencia en ECC es nula y su potencia optima aún no esta clara, los escasos efectos adversos de este fármaco hacen de este medicamento una opción terapéutica muy popular entre sanitarios y pacientes. Las modalidades terapéuticas no farmacológicas también juegan un importante papel en el tratamiento de ciertos elementos de esta neuropatía, como el enfoque de determinados aspectos psicológicos y a través de terapia ocupacional se podrán ajustar y adecuar las actividades cotidianas de estos pacientes.

Tratamiento del Dolor inducido por Radiación

Escaso trabajo es el que se ha llevado a cabo para establecer una correcta aproximación al manejo de los pacientes con plexopatías nerviosas inducidas por radiación; siendo de nuevo la adaptación de las recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático las que nos permiten al menos crear un contexto aproximado para el manejo de esta patología. El dolor abdominal visceral asociado a la toxicidad tardía inducida por radiación también nos presenta un importante reto ya que el dolor esta normalmente asociado a alteraciones fisiológicas y disfunción de la víscera en cuestión, pudiendo los analgésicos (como los opioides) empeorar la disfunción. El tratamiento suele estar también condicionado por la falta de entendimiento patofisiológico y un diagnostico tardío o erróneo. El manejo por tanto no solo se debe basar en el tratamiento del dolor sino también en la recuperación de la funcionalidad (que podrá a su vez producir una mejora del dolor), idealmente en centros especializados. Debido a la falta de evidencia para guiar el manejo de estos pacientes, lo mas lógico y pragmático será optar por un patrón terapéutico multidisciplinar que incluya un modelo farmacológico de “ahorro de opioides” (12). Está claro que el dolor crónico en supervivientes de cáncer representa un complejo cuadro con limitadas opciones de tratamiento. En estas situaciones el planteamiento de aproximaciones terapéuticas de alta calidad, dirigidas por especialistas en la terapéutica del dolor se considera como la opción preferida tanto como por los pacientes oncológicos como por los médicos (39).

Supervivientes de Cáncer: La legión perdida

En 2005 el Instituto de Medicina de los Estados Unidos y el “National Research Council of the National Academies” publicaron un documento (23) titulado “Desde el paciente con cáncer hasta el superviviente de cáncer: perdido en la transición” cuyo objetivo era: “incrementar la conciencia medica, funcional y las consecuencias psicológicas del cáncer y su tratamiento. Definir la asistencia sanitaria de calidad para esta población e identificar las estrategias para conseguirla. Mejorar la calidad de vida de estos supervivientes de procesos oncológicos a través de normativas que aseguren su acceso a servicios de asistencia psicológica, y seguros sanitarios”. Un abordaje similar se comenzó en el Reino Unido con el lanzamiento en 2007 de la “National Cancer Survivorship Initiative”. Estos planes de actuación son

relativamente nuevos como para poder analizar actualmente las evidencias de su eficacia y de sus estudios de coste-efectividad en los supervivientes de cáncer (32). A pesar de los admirables esfuerzos de estas instituciones, un déficit indudablemente prevalece entre las necesidades de esta población y los recursos de los que se les dota.

Box 1. (Pag.1)

- Las mejoras en los tratamientos oncológicos asociado a una población mas longeva están derivando en un aumento del número de supervivientes al cáncer.
- El dolor es común en los supervivientes al cáncer y este puede aparecer originado por la condición subyacente, su tratamiento, o ambos. Otros estados dolorosos no vinculados al cáncer pueden también aparecer en estos pacientes.
- El tratamiento del dolor en los supervivientes de cáncer es complejo, contando con escasa evidencia que avale determinadas intervenciones.
- El miedo a la recurrencia puede también suponer un reto para el correcto manejo del dolor en los supervivientes al cáncer.

Tabla 1. (pág. 2)

Criterios diagnósticos propuestos para el dolor persistente postquirúrgico

- El dolor se origina tras un procedimiento quirúrgico o aumenta de intensidad tras un procedimiento quirúrgico.
- El dolor puede ser la continuación del dolor agudo postoperatorio o aparecer tras un periodo asintomático.
- Otras causas de dolor deben quedar excluidas, como infección o perpetuación de la malignización en cirugía oncológica.
- El dolor debe tener al menos una duración de 3-6 meses y afectar significativamente a la calidad de vida.
- El dolor debe estar localizado al campo quirúrgico, proyectado al territorio de inervación de un nervio situado en el área quirúrgica, o referido a un dermatoma (tras cirugía que afecte a tejido somático profundo o tejido visceral)

Fuente: Adaptación de (46)

Tabla 2. (pag. 2)

Variaciones de la incidencia del dolor persistente postquirúrgico (DPQP) dependiendo del tipo de cirugía.

Tipo de cirugía	Incidencia de DPQP	Incidencia de DPQP severo
Cirugía de Mama		
Toracotomía		
Amputación de miembro		
Reparación de hernia		
Cirugía cardiaca		

Fuente: Adaptación de (11)

Callout pag. 3 (top)

La neurotoxicidad por quimioterápicos representa una importante causa de síntomas y una de las mayores causas de dolor en supervivientes de cáncer.

Callout pag 3 (bottom)

La patofisiología subyacente a la NPIQ es compleja y permanece aún poco entendida.

Tabla 3. (pag 4.)

Principales características de las neuropatías inducidas por quimioterapia causadas por los diferentes agentes quimioterápicos.

Agente quimioterápico	Clase del agente	Características	Mecanismo putativo	Aparición (<i>Coasting</i>)	Duración
Cisplatino Carboplatino	Platino	Dolor, adormecimiento, parestesia, perdida distal de reflejos	↑ TRPV1, TRPA, y TRPM8; activación de P38 MAPK y ERK1/2; efectos receptor-NMDA, citotoxicidad	Desde mes 1, pico a los 3 meses (++)	80% recuperación tras el cese de la quimioterapia
Oxaliplatino	Platino	Neuropatía sensorial, 80% parestesia aguda inducida por frio	↑ TRPV1, TRPA, y TRPM8; activación de P38 MAPK y ERK1/2; ↓ canales de membrana de K+, TREK1 y TRAK; efectos receptor NMDA y mitotoxicidad	Aparición aguda, 2 -3 días	Recuperación media a los 3 meses
Paclitaxel Docetaxel	Taxano	Neuropatía sensorial; miopatía/espasmos musculares; perdida de propiocepción.	Disrupción de los microtúbulos, neurotoxicidad en el ganglio de la raíz dorsal	Cierta aparición tras la primera dosis, >50% tras a 2nda dosis (+)	75% tienen cierta recuperación a los 6 meses
Bortezomib	Inhibidor de la proteasa	Neuropatía sensorial dolorosa,	Activación de las caspasas	Dosis dependient	60-70% se resuelven 3

		neuropatía autonómica	mitocondriales , demielinización	e y acumulativo ; en la mayoría tras 2º ciclo (+)	meses tras el cese de tratamiento q.
Talidomida	Inmunomodulador	Neuropatía sensorial, calambres musculares	No conocido	Relacionado con la dosis diaria, dosis no acumulativas	Recuperación escasa de la neuropatía.
Vincristina	Alcaloide vinca	Neuropatía sensorial, en miembros inferiores > superiores, neuropatía autonómica, calambres musculares	Cambios en el flujo de Ca ²⁺ celular y en la mitocondria, Efectos en el receptor – NMDA, disrupción en microtúbulos; activación de las caspasas mitocondriales	Dentro de los 3 primeros meses (*)	70% presentan una recuperación completa a los 2 años

Callout Pag 5.

Un enfoque terapéutico personalizado, basado en el paciente... es de capital importancia en el dolor de los supervivientes al cáncer.

Callout pag 6.

El DPQP nos presenta un verdadero reto terapéutico que ha atraído gran interés gracias a sus potenciales estrategias de prevención y combinación con otros tratamientos.