

Dolor y **cáncer**

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Entre 75 y 90 % de los pacientes con cáncer en estado avanzado presentan dolor, el cual puede deberse al tumor *per se* o a los tratamientos oncológicos. Los modelos preclínicos han permitido conocer mejor la patogénesis del dolor oncológico óseo para el desarrollo de nuevas terapias analgésicas.

Impacto social del dolor oncológico óseo

De acuerdo con la Estadística Global de Cáncer (GLOBOCAN), en 2018 se diagnosticaron en el mundo 17 millones de nuevos casos de cáncer y ocurrieron 9.5 millones de fallecimientos por enfermedades oncológicas (Bray y cols., 2018). En México, la tasa de incidencia de cáncer ha aumentado debido a un incremento en la incidencia del tabaquismo, la obesidad y el alcoholismo, así como de la esperanza de vida. Por otro lado, con los avances en los tratamientos oncológicos y la detección temprana de varios tipos de cáncer, los índices de supervivencia han aumentado. Por lo tanto, los pacientes con **cáncer metastásico** pueden sobrevivir por años e incluso décadas a partir del diagnóstico inicial, aunque, por lo general, con presencia de dolor (Mantyh, 2014).

El dolor es el síntoma que con mayor frecuencia se manifiesta cuando se diagnostica por primera vez el cáncer, pero puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad y puede deberse al tumor *per se* o a los tratamientos médicos. El dolor oncológico aumenta a medida que la enfermedad progresa. Aproximadamente, entre 75 y 90 % de los pacientes con cáncer avanzado experimentan dolor severo y de manera crónica (Mantyh, 2014). En particular, el cáncer de hueso, con los dolores subsecuentes, se genera en muchas ocasiones por una metástasis por cáncer de mama, de próstata o de pulmón (Coleman, 2006).

El dolor oncológico óseo suele describirse como continuo, constante y que incrementa gradualmente de intensidad. Con la progresión de la enfermedad, puede surgir un segundo tipo de dolor oncológico, conocido como episódico o irruptivo, el cual se define como un dolor transitorio extremo que se suma al dolor continuo existente en pacientes tratados con **opioides**. Este tipo de dolor puede aparecer de

Cáncer metastásico

Tipo de cáncer con la capacidad de propagarse a otras partes del cuerpo.

Opioides

Fármacos que se usan para tratar el dolor severo; algunos se usan como drogas de abuso.



manera espontánea, por movimiento o por uso de la extremidad afectada por el tumor. Además, su aparición es aguda e impredecible; puede llegar a ser severo, debilitante y muy difícil de controlar (Jiménez-Andrade y cols., 2010; Mercadante y cols., 2016).

Actualmente, el dolor oncológico óseo se trata de manera farmacológica con base en la denominada escalera analgésica, promulgada originalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986 y que inicia con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Si el dolor empeora, se utiliza un AINE con un opioide débil y, finalmente, si el dolor es severo, se utiliza un AINE con un opioide fuerte. Además de la escalera analgésica, existen otras terapias adyuvantes que se usan frecuentemente, como radioterapia, radioisótopos, bloqueo de los nervios, anticonvulsivos (gabapentina, carbamazepina), antidepresivos (amitriptilina, imipramina) y esteroides. Aunque estas terapias pueden generar un alivio significativo del dolor oncológico óseo, todas ellas producen una gran variedad de efectos secundarios no deseados (Mantyh, 2014).

Marcadores de reabsorción

Sustancias químicas liberadas a la circulación sanguínea durante la reabsorción ósea.

Mecanismos que originan el dolor oncológico óseo

Dolor oncológico inducido por acidosis

Las metástasis óseas están entre las complicaciones más frecuentes de los pacientes con cáncer; sus incidencias oscilan entre 70 y 90 % en múltiple mieloma, entre 65 y 90 % en cáncer de próstata, entre 65 y 75 % en cáncer de mama, y entre 17 y 64 % en cáncer de pulmón (D'Oronzio y cols., 2019). Un vez que las células tumorales han realizado metástasis en el sistema óseo, se inicia el crecimiento del tumor, la destrucción ósea o la formación de tejido óseo (tumores osteoblásticos); todo esto puede resultar en dolor severo y fracturas (Coleman, 2006). Las células tumorales no destruyen directamente el hueso, sino que junto con las células del **estroma** sintetizan y liberan RANKL (por las siglas en inglés del ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B, y que participa en el metabolismo óseo). Esta sustancia se une a su receptor (RANK), que se encuentra en

Estroma

Tejido conjuntivo que constituye la matriz o sustancia fundamental de un órgano.

la membrana de los osteoclastos (células responsables de la reabsorción ósea). La activación de la vía RANKL/RANK promueve la proliferación e hipertrofia de los osteoclastos, los cuales generan un ácido que activa a los canales TRPV1 y ASIC3 y promueve la remodelación del hueso e incluso la fractura. De hecho, el bloqueo de estos canales disminuye el dolor oncológico óseo en modelos experimentales de ratón (Ghilardi y cols., 2005).

Una de las terapias más utilizadas para inhibir la acción destructora y promotora de dolor de los osteoclastos es la de los bifosfonatos, un grupo de fármacos utilizados para tratar enfermedades óseas, como la osteopenia u osteoporosis; éstos reducen el metabolismo energético de dichas células hasta matarlas. Otro método para inhibir la acción de los osteoclastos es el bloqueo de la unión del RANKL a su receptor, lo cual evita la maduración y proliferación de los osteoclastos. En estudios con ratones, la administración de estos tratamientos ha reducido la densidad de osteoclastos, las concentraciones séricas de **marcadores de reabsorción** ósea y la intensidad del dolor oncológico (Jiménez-Andrade y cols., 2010; Mantyh, 2014). Los estudios en humanos han demostrado que el fármaco conocido como denosumab disminuye las complicaciones de las metástasis óseas, entre ellas el dolor y, por ende, el consumo de opioides en pacientes con cáncer de mama y de próstata en estados avanzados. Este medicamento se aprobó en 2011 y se utiliza actualmente para aumentar la masa ósea en pacientes que tienen alto riesgo de sufrir fracturas, así como para el tratamiento de complicaciones del sistema óseo en pacientes con metástasis óseas (D'Oronzio y cols., 2019).

Inestabilidad mecánica del hueso inducida por tumor

Además de la acidosis, el exceso de la reabsorción por los osteoclastos que destruyen al hueso puede originar una inestabilidad mecánica y hasta fractura, lo cual ocasiona distorsión mecánica de las fibras dolorosas que inervan al hueso (Jiménez-Andrade y cols., 2010; Falk y Dickenson, 2014). De esta manera, tras el debilitamiento o fractura debido al remodelado del hueso por el crecimiento del tumor, puede presentarse un tipo de dolor generado por movimiento. Inves-

rigadores del Instituto Nacional de Cancerología en México han demostrado la eficacia analgésica de la **femoroplastia** en pacientes con cáncer óseo metastásico del fémur, posiblemente porque esta intervención provee estabilidad mecánica al hueso afectado (Plancarte-Sánchez y cols., 2013).

Factores liberados por células tumorales y células estromales que pueden originar dolor oncológico

El tumor se compone no sólo de células cancerosas, sino también de células estromales asociadas a los tumores. En la mayoría de los tumores, las células estromales son mucho más abundantes con respecto a las células cancerosas e incluyen a las células endoteliales y fibroblastos, así como una amplia variedad de células inflamatorias e inmunes, incluidos los macrófagos, mastocitos, neutrófilos y linfocitos T (Jiménez-Andrade y cols., 2010). Las células cancerosas y células estromales secretan una amplia variedad de factores que sensibilizan o activan directamente a las fibras que detectan el dolor. Éstos incluyen a la bradicinina, citocinas, endotelinas, el factor es-

timulante de colonias de macrófagos y el factor del crecimiento nervioso (NGF) (Mantyh, 2014) (véase la Figura 1). Se sabe que el NGF y el factor estimulante de colonias de macrófagos promueven el dolor crónico; de hecho, el bloqueo de estas moléculas se utiliza ya como terapia contra el dolor por cáncer en humanos (Bloom y cols., 2011).

Lesiones nerviosas ocasionadas por células tumorales y dolor neuropático

Aparte del dolor por acidosis y por movimiento que se observa en los pacientes con cáncer, también se presenta dolor neuropático. Este tipo de dolor se genera por la lesión de las fibras que conducen el dolor (véase en este número temático el artículo de Rocío Torres Méndez). En varios modelos de dolor por cáncer de hueso (fémur) en animales se ha demostrado que las células tumorales dañan a las neuronas que detectan el dolor en el hueso (Jiménez-Andrade y cols., 2010; Mantyh, 2014) (véase la Figura 2). También se observan cambios en el ganglio de la raíz dorsal, que es el sitio anatómico donde

Femoroplastia

Procedimiento quirúrgico que involucra el remodelamiento de la cabeza femoral mediante la aplicación de cemento óseo.

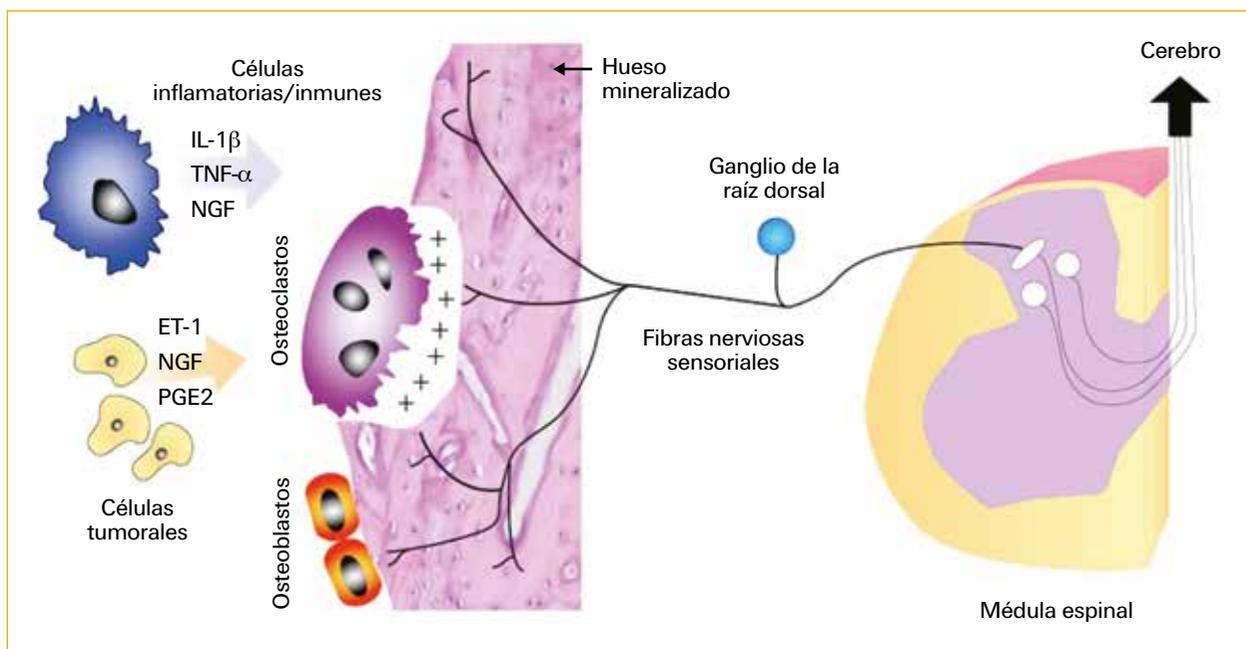


Figura 1. Algunos de los factores que originan dolor oncológico son liberados por células tumorales y estromales. El tumor se compone no sólo de células cancerosas, sino también de células estromales asociadas a los tumores e incluyen a las células endoteliales, fibroblastos, así como una amplia variedad de células inflamatorias e inmunes. Las células cancerosas y estromales secretan una amplia variedad de factores, como bradicinina, cannabinoides, citocinas, endotelinas (ET), el factor estimulante de colonias de macrófagos y el factor del crecimiento nervioso (NGF), los cuales sensibilizan o activan directamente las fibras nerviosas sensoriales. IL: interleucina. TNF: factor de necrosis tumoral. PGE2: prostaglandina E2. Adaptado con permiso de Jiménez-Andrade y cols. (2010).

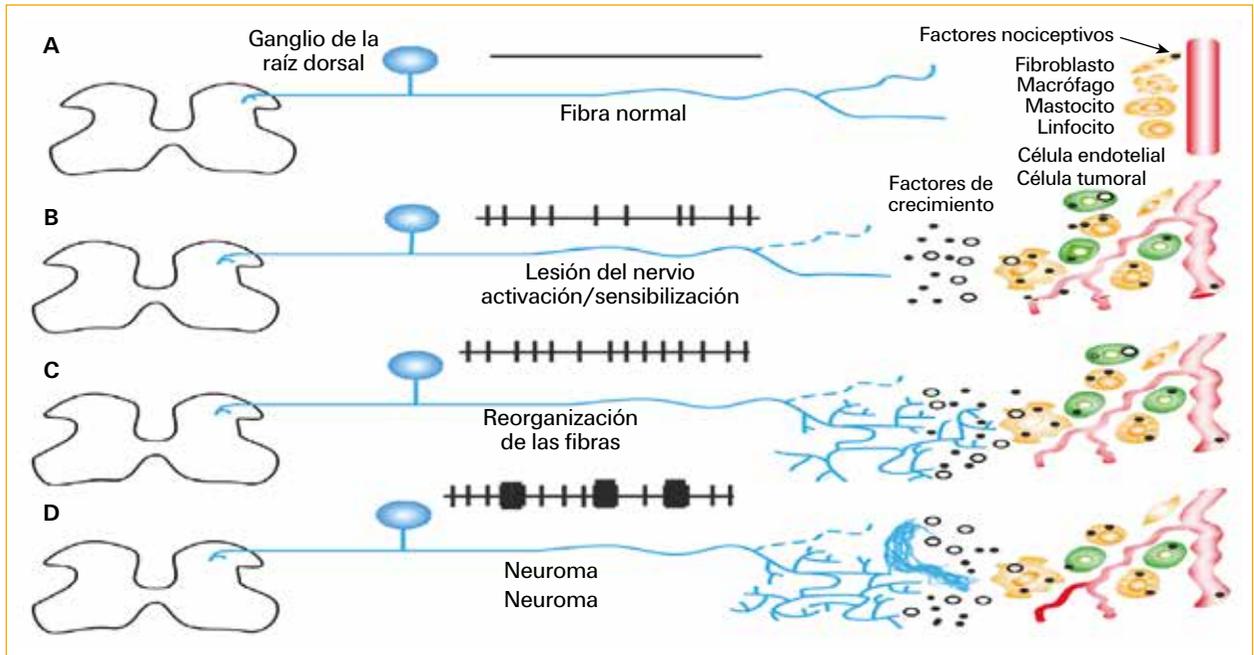


Figura 2. Las células tumorales y estromales pueden inducir daño neuronal, reorganización de las fibras sensoriales y formación de neuroma. Las neuronas primarias aferentes (las cuales detectan el dolor) que inervan los tejidos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal y transmiten la información nociceptiva a la médula espinal y al cerebro (panel A). Las células tumorales pueden conducir a un cambio en el fenotipo y producir daño a las fibras nerviosas sensoriales en las extremidades distales de estas neuronas lesionadas, lo cual genera una gran variedad de factores pronociceptivos, tales como el factor de crecimiento nervioso. Esto conlleva a una activación y sensibilización de las neuronas que detectan el dolor, señalada como un aumento en la frecuencia de disparo de las neuronas del dolor (panel B). Todo ello resulta en un aumento de la síntesis de neurotransmisores, receptores, canales iónicos y moléculas del citoesqueleto, lo cual provoca la formación de nuevas fibras sensoriales (panel C). Esto puede resultar en la formación de neuromas y en la presencia de descargas espontáneas de las neuronas del dolor que están asociadas a la presencia de dolor severo espontáneo o incidente (panel D). Adaptado con permiso de Bloom y cols. (2011).

se encuentran los cuerpos celulares de las neuronas que detectan el dolor. Dichas modificaciones incluyen el cambio en la forma de las células satélite que rodean al ganglio de la raíz dorsal, el aumento de la expresión del factor activador de transcripción 3 (ATF3) y la infiltración de macrófagos en el ganglio de la raíz dorsal. Cabe señalar que estos cambios patológicos se han observado en otros modelos de dolor neuropático y en otros tipos de dolor de origen no oncológico (Jiménez-Andrade y cols., 2010). De manera interesante, los analgésicos adyuvantes (gabapentina y pregabalina) que se utilizan para el dolor neuropático también reducen el dolor en pacientes con cáncer metastásico (Jiménez-Andrade y cols., 2010; Mantyh, 2014).

Formación de neuromas y dolor óseo por cáncer

La lesión de una parte del nervio por el tumor produce la reorganización del nervio, la cual genera

crecimiento de las fibras del nervio y la formación de un muñón o neuroma (véase la Figura 2). Este neuroma es extremadamente sensible como consecuencia de un aumento en los canales de sodio y calcio, además de la reducción de canales de potasio (Bloom y cols., 2011; Mantyh, 2014). El neuroma es responsable de la generación de actividad espontánea (que se puede traducir en dolor espontáneo) y de la percepción exagerada de dolor (que se puede traducir en dolor neuropático crónico) (Mantyh, 2014). El neuroma también es el responsable de que sea tan difícil, incluso con morfina, reducir el dolor en pacientes con cáncer terminal. Sin embargo, ahora se sabe que la administración del anticuerpo anti-NGF bloquea la formación del neuroma (véase la Figura 2) y disminuye el dolor en varios modelos de dolor por cáncer en ratones (Bloom y cols., 2011; Mantyh, 2014), así como en seres humanos.

Mecanismos centrales

Aparte de los mecanismos periféricos que describimos, el dolor por cáncer se genera también por mecanismos a nivel de la médula espinal. En modelos experimentales de dolor oncológico óseo en el ratón se presentan cambios neuroquímicos en el asta dorsal y en los centros cerebrales superiores. Entre estos cambios destaca el aumento de la expresión de dinorfina, ATF3 y galanina (marcadores de daño al nervio y, por lo tanto, de dolor neuropático), así como la activación de **astrocitos**. Los astrocitos activados producen y liberan diversas sustancias que mantienen el dolor crónico.

Conclusiones

En las últimas décadas se han desarrollado diversos modelos animales que permiten estudiar el dolor oncológico óseo con el objetivo de encontrar nuevas terapias para su alivio. Los fármacos que se han evaluado inicialmente en estos modelos preclínicos se encuentran en etapas de prueba en humanos o ya se han aprobado para el tratamiento del dolor oncológico óseo. Algunas de estas terapias también han disminuido el crecimiento tumoral en el hueso. Estos estudios sugieren que se podrían desarrollar nuevas terapias que no sólo reduzcan el dolor por

cáncer, sino que también disminuyan la progresión de la enfermedad. El uso clínico de estas terapias tiene el potencial de mejorar el estado funcional, la calidad de vida y la sobrevivencia de millones de pacientes con cáncer.

Juan Miguel Jiménez Andrade

División de Estudios de Posgrado e Investigación, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas.
jandrade@uat.edu.mx

Martha Beatriz Ramírez Rosas

División de Estudios de Posgrado e Investigación, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas.
maberaro@outlook.com

Enriqueta Muñoz Islas

División de Estudios de Posgrado e Investigación, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas.
e.munoz.islas@gmail.com



Referencias específicas

- Bloom, A. P. *et al.* (2011), "Breast cancer-induced bone remodeling, skeletal pain, and sprouting of sensory nerve fibers", *Journal of Pain*, 12(6):698-711.
- Bray, F. *et al.* (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6):394-424.
- Coleman, R. E. (2006), "Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity", *Clinical Cancer Research*, 12(20, pt. 2):6243s-6249s.
- D'Oronzo, S. *et al.* (2019), "Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management", *Journal of Bone Oncology*, 100205:1-12.
- Falk, S. y A. H. Dickenson (2014), "Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain", *Journal of Clinical Oncology*, 32(16):1647-1654.
- Ghilardi, J. R. *et al.* (2005), "Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain", *Journal of Neuroscience*, 25(12):3126-3131.
- Jiménez-Andrade, J. M. *et al.* (2010), "Bone cancer pain", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1198:173-181.
- Mantyh, P. W. (2014), "Bone cancer pain: from mechanism to therapy", *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 8(2):83-90.
- Mercadante, S. y R. K. Portenoy (2016), "Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study", *Pain*, 157(12):2657-2663.
- Plancarte-Sánchez, R. *et al.* (2013), "Femoroplasty: a new option for femur metastasis", *Pain Practice*, 13(5): 409-415.