

Instituto Nacional del Cáncer

de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU.

Dolor (PDQ®)

Versión Profesional De Salud

Actualizado: 6 de abril de 2012

Índice

[Descripción](#)

[Puntos principales del tratamiento del paciente](#)

[Evaluación del dolor](#)

[Evaluación inicial](#)

[Autoinforme del paciente](#)

[Reconocimiento físico](#)

[Evaluación de los resultados del control del dolor](#)

[Control farmacológico](#)

[Principios básicos del control del dolor por cáncer](#)

[Acetaminofeno y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos](#)

[Opioides](#)

[Tipos de opioides](#)

[Principios de la administración de opioides](#)

[Vía de administración](#)

[Fármacos y vías que se deben evitar](#)

[Efectos secundarios de los opioides](#)

[Fármacos adyuvantes](#)

[Intervenciones físicas, integrales, cognitivas conductuales y psicosociales](#)

[Modalidades físicas](#)

[Modalidades integrales](#)

[Intervenciones de conducta cognitiva](#)

[Radioterapia](#)

[Radiación de haz externo para la metástasis ósea](#)

[Radiofármacos](#)

[Ablación por radiofrecuencia](#)

[Intervenciones paliativas invasoras](#)

[Bloqueo nervioso](#)

[Intervenciones neurológicas](#)

[Control del dolor a causa de los procedimientos](#)

[Plan para dar de alta al paciente](#)

[Tratamiento de pacientes de edad avanzada](#)

[Modificaciones a este sumario \(04/06/2012\)](#)

[Preguntas u opiniones sobre este sumario](#)

[Información sobre este sumario del PDQ](#)

[Propósito de este sumario](#)

[Revisores y actualizaciones](#)

[Grados de comprobación científica](#)

[Permisos para el uso de este sumario](#)

[Cláusula sobre el descargo de responsabilidad](#)

[Para mayor información](#)

[Obtenga más información del NCI](#)

Descripción

La International Association for the Study of Pain, define el [dolor](#)^[1] como una experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con daño tisular actual o potencial, o descrito en términos de dicho daño. El dolor del cáncer puede controlarse eficazmente a través de medios relativamente sencillos hasta en un 90% de los ocho millones de estadounidenses que tienen cáncer o antecedentes de cáncer. Desafortunadamente, el dolor relacionado con el cáncer suele ser tratado con deficiencia.[1]

Aunque con frecuencia no es posible eliminar por completo el dolor del cáncer o los síntomas que lo acompañan, el uso apropiado de las terapias disponibles puede aliviar eficazmente el dolor en la mayoría de los pacientes. El tratamiento del dolor mejora la calidad de vida del paciente durante todos los estadios de la enfermedad. Los pacientes de cáncer avanzado presentan varios síntomas simultáneos y dolor; por tanto, un manejo óptimo del dolor necesita de una evaluación sistémica de los síntomas y un manejo adecuado para obtener una calidad de vida óptima.[2] A pesar de la amplia gama de terapias disponibles para el tratamiento del dolor, los datos resultan insuficientes para guiar su utilización en niños, adolescentes, ancianos y poblaciones especiales.[3]

Las leyes estatales y locales con frecuencia restringen el uso de opioides para aliviar el dolor del cáncer, y los terceros responsables de pagos puede ser que no reembolsen los tratamientos para el control del dolor que no sean invasores. Por eso, los médicos deberán cooperar con los que regulan, con las iniciativas estatales para el dolor del cáncer o con otros grupos para eliminar estas barreras del sistema de salud para lograr un control eficaz del dolor. (Estas y otras barreras para un control eficaz del dolor se mencionan a continuación.) Cambios en la

distribución del cuidado de salud pueden crear una situación adicional carente de incentivos para que los médicos practiquen un manejo eficaz del dolor.

El decreto de la U.S. Food and Drug Administration Amendments de 2007 requiere que los fabricantes provean [risk evaluation and mitigation strategies](#)² (REMS) (evaluación de riesgos y estrategias de mitigación) para determinados medicamentos a fin de asegurar que los beneficios contrarrestan los riesgos. Uno de los [componentes](#)³ principales de REMS requiere que quienes los recetan reciban adiestramiento para que estos fármacos se puedan utilizar de forma inocua.

Barreras para el control eficaz del dolor relacionado con el cáncer

- Problemas relacionados con el personal médico profesional:
 - Conocimientos inadecuados sobre control del dolor.
 - Evaluación deficiente del dolor.[4-6]
 - Preocupación por la regulación de sustancias controladas.
 - Temor de la adicción del paciente.[5]
 - Preocupación por los efectos secundarios de los analgésicos.[4]
 - Preocupación de que los pacientes desarrollen tolerancia a los analgésicos.

Problemas relacionados con los pacientes:

- Renuencia a admitir que tienen dolor.
- Preocupación de distraer a los médicos del tratamiento de la enfermedad subyacente.
- Temor de que el dolor signifique que la enfermedad está peor.
- Preocupación de no ser un "buen" paciente.
- Renuencia a tomar medicamentos para el dolor.
- Temor a la adicción o a ser considerado un adicto. (Este temor puede ser más pronunciado en aquellos pacientes que pertenecen a grupos étnicos minoritarios.)[7]
- Preocupación de efectos secundarios incontrolables (como estreñimiento, náusea u ofuscación del pensamiento).
- Preocupación de desarrollar tolerancia a los medicamentos para el dolor.
- Deficiencia en seguir las instrucciones del régimen analgésico recetado.[8]
- Barreras financieras.[5]

Problemas relacionados con el sistema de atención médica:

- Baja prioridad dada al tratamiento del dolor relacionado con el cáncer.[4]
- Reembolsos inadecuados para la evaluación del dolor y tratamiento.
- El tratamiento más apropiado puede no implicar reembolsos o puede resultar demasiado costoso para los pacientes y sus familias.[5]
- Restricción rigurosa de las sustancias controladas.
- Problemas de disponibilidad del tratamiento o de acceso a él.
- No hay opioides disponibles en la farmacia utilizada por el paciente.
- Medicamentos muy caros para el paciente.

La flexibilidad es la clave para el control del dolor del cáncer. Así como los pacientes varían en diagnóstico, estadio de la enfermedad, respuestas al dolor e intervenciones y en preferencias personales, así también debe variar el control del dolor. La estrategia clínica recomendada a continuación pone énfasis en la participación del paciente.

1. Pregunte regularmente sobre el dolor. Evalúe sistemáticamente el dolor y los síntomas relacionados mediante el uso de instrumentos de evaluación cortos. Esta evaluación debe incluir discusiones sobre síntomas comunes que experimenta el paciente de cáncer y como se tratará cada síntoma.[2,3] El pedirle al paciente que identifique los síntomas que más le molestan tiene también su valor clínico, ya que los síntomas que más molestan no son necesariamente los más graves, según lo mostró una encuesta con 146 pacientes en la fase paliativa del tratamiento del cáncer de pulmón, gastrointestinal o de mama.[9]
2. Crea en la información que ofrece el paciente y su familia sobre el dolor y lo que alivia el dolor. (Las excepciones incluyen: pacientes con problemas psicológicos o existenciales significativos y los pacientes con disfunción cognitiva.)[10,11]
3. Escoja las opciones de control del dolor que sean apropiadas para el paciente, la familia y la situación.
4. Proporcione las intervenciones en forma oportuna, lógica y coordinada.
5. Otorgar a los pacientes y a sus familias poder de participación. Permita que los pacientes controlen su propio curso tanto como sea posible.

Puntos principales del tratamiento del paciente

El control eficaz del dolor se logra mejor con una estrategia de equipo que abarque a los pacientes, a sus familias y a los proveedores del cuidado de la salud. El médico deberá:

- Iniciar un proceso profiláctico contra el estreñimiento en todos los pacientes (excepto aquellos con diarrea) ya sea antes o durante la administración de los opioides. (Para mayor información, véase la sección sobre el [Estreñimiento](#)⁴, bajo la sección [Efectos secundarios de los opioides](#)⁵.)
- Discutir el dolor y la forma de tratarlo con los pacientes y sus familias.
- Animar a los pacientes para que participen activamente en su propio cuidado.
- Asegurar a los pacientes que están renuentes a decir que tienen dolores, de que hay muchas maneras seguras y eficaces de aliviar el dolor.
- Tomar en cuenta el costo de las tecnologías y de los fármacos propuestos.
- Compartir con otros médicos que traten al paciente la evaluación y el control del dolor que se hayan documentado.
- Conocer las reglamentaciones estatales y locales sobre sustancias controladas.

En este sumario, a menos que se indique lo contrario, se tratan temas relacionados con datos probatorios y prácticas referidas a los adultos. Los datos probatorios y la aplicación a la práctica referida a los niños pueden diferir significativamente de la información pertinente a los adultos. Cuando la información específica sobre la atención de los niños esté disponible, se resumirá bajo su propio encabezado.

Bibliografía

1. Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL, et al.: Understanding the experience of pain in terminally ill patients. Lancet 357 (9265): 1311-5, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)

2. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al.: Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 93 (3): 247-57, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
3. Patrick DL, Ferketich SL, Frame PS, et al.: National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue, July 15-17, 2002. *J Natl Cancer Inst* 95 (15): 1110-7, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al.: Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 20 (8): 1420-33, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Sun V, Borneman T, Piper B, et al.: Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2 (1): 65-71, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Bruera E, Willey JS, Ewert-Flannagan PA, et al.: Pain intensity assessment by bedside nurses and palliative care consultants: a retrospective study. *Support Care Cancer* 13 (4): 228-31, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Anderson KO, Richman SP, Hurley J, et al.: Cancer pain management among underserved minority outpatients: perceived needs and barriers to optimal control. *Cancer* 94 (8): 2295-304, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Miaskowski C, Dodd MJ, West C, et al.: Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 19 (23): 4275-9, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Hoekstra J, Vernooij-Dassen MJ, de Vos R, et al.: The added value of assessing the 'most troublesome' symptom among patients with cancer in the palliative phase. *Patient Educ Couns* 65 (2): 223-9, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. Allen RS, Haley WE, Small BJ, et al.: Pain reports by older hospice cancer patients and family caregivers: the role of cognitive functioning. *Gerontologist* 42 (4): 507-14, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Bruera E, Sweeney C, Willey J, et al.: Perception of discomfort by relatives and nurses in unresponsive terminally ill patients with cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 26 (3): 818-26, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Evaluación del dolor

Un factor importante que lleva al tratamiento deficiente consiste en no evaluar el dolor. La evaluación ocupa tanto al médico como al paciente. La evaluación se debe llevar a cabo en los siguientes momentos:

- En cada encuentro clínico.
- A intervalos regulares después de la iniciación del tratamiento.
- Cada vez que se presente el dolor.
- A cada intervalo conveniente después de una intervención farmacológica o no farmacológica (por ejemplo, de 15 a 30 minutos después de terapia parenteral con el fármaco y una hora después de la administración oral).

La identificación de la etiología del dolor es importante para su control. Los médicos que tratan pacientes con cáncer deberán reconocer los síndromes comunes de dolor del cáncer (véase la siguiente lista). El diagnóstico y tratamiento rápido de estos síndromes pueden reducir la morbilidad relacionada con el dolor no mitigado. En este contexto, puede ser necesario incorporar los diferentes componentes culturales, en una evaluación multidimensional del dolor.[1-4] Las revisiones sobre el dolor relacionado con el cáncer, con un enfoque en el dolor neuropático, describe las fisiopatologías del mismo modo que las farmacoterapias e investigaciones disponibles.[5,6][[Grado de comprobación: II](#)]

Síndromes comunes del dolor: dolor relacionado con el tumor

Lesiones óseas/metástasis

Expansión de la médula ósea

Síndrome vertebral

Infiltración local

Implicación de la base del cráneo

Visceral

Distensión de la cápsula hepática

Síndrome retroperitoneal

Obstrucción intestinal

Obstrucción de la uretra

Neuropatías/plexopatías

Neuropatías craneales

- Enfermedad leptomeníngeas
- Metástasis a la base del cráneo

Mononeuropatías

Polineuropatías

- Braquial, cervical, sacro

Síndrome cauda equina

Síndrome paraneoplásico

Osteoartropatía

Ginecomastía

Neuropatía sensomotora

Síndromes comunes del dolor: Dolor secundario al tratamiento

Posradioterapia

Enteritis
Fibrosis por radiación
Osteorradionecrosis
Mielopatía
Neuropatía/plexopatías

- Braquial, sacro

Exacerbación del dolor después de un radiofármaco
Cistitis inducida por radiación

Posquimioterapia

Artralgia, mialgia

- Inhibidores de la aromatasa

Necrosis avascular
Dolor abdominal crónico
Mucositis
Neuropatía

- Productos con base en el platino: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino
- Taxanos: paclitaxel, docetaxel
- Alcaloides vinca: vincristina, vinblastina
- Epotilonas: ixabepilona
- Otros: bortezomib, lenalidomida, talidomida

Poshormonoterapia

Exacerbación del dolor óseo
Artralgia, mialgia

Posquirúrgico

Dolor agudo causado por un procedimiento o posquirúrgico
Dolor imaginario del miembro/dolor posamputación
Síndrome posnefrectomía
Síndrome posmastectomía
Síndrome postoracotomía
Posterior a la disección radical del cuello
Mialgia del piso pelviano

Bisfosfonatos

Dolor óseo, osteonecrosis

Evaluación inicial

El objetivo de la evaluación inicial del dolor es caracterizar su fisiopatología y determinar su intensidad y su impacto sobre la capacidad de funcionar del paciente. Por ejemplo, un estudio evaluó la relación entre la aflicción psicológica y el dolor en 120 pacientes con cáncer avanzado. Se encontró que la intensidad del dolor, así como el dolor que interfiere con la capacidad de caminar, el trabajo normal y las relaciones con otras personas según lo midió el Brief Pain Inventory (versión griega), constituyeron factores pronósticos importantes de la ansiedad, según fue medida mediante el Hospital Anxiety and Depression Scale, en un análisis

multivariado. Los autores, utilizando los mismos instrumentos, encontraron que el dolor que interfería con el disfrute de la vida era un factor pronóstico de la depresión.[7][[Grado de comprobación: II](#)] Entre los factores que pueden influir en la respuesta al analgésico y dar como resultado un dolor persistente, está el cambiar la nocicepción debido a la evolución de la enfermedad, efectos secundarios no tratables, tolerancia, dolor neuropático y metabolitos opioides.[8][[Grado de comprobación: IV](#)] Los siguientes pasos son esenciales para una evaluación inicial:

- Anamnesis médica y del dolor detallada.
- Reconocimiento físico.
- Evaluación psicosocial y espiritual.[9][[Grado de comprobación: IV](#)]
- Antecedentes de toxicomanía en el paciente o su familia.
- Evaluación de diagnóstico.

El padecimiento de dolor durante el cáncer es algo complejo que tiene dimensiones físicas, psicológicas y espirituales. No hay ninguna medida para la clasificación del dolor aceptada universalmente que ayude a pronosticar la complejidad del control del dolor, en especial para los pacientes oncológicos, cuyo tratamiento puede presentar más dificultades. Los médicos y los investigadores no poseen un lenguaje común para comparar y hablar sobre los resultados de la evaluación y el tratamiento del dolor en el cáncer. Los oncólogos usan el sistema tumor, nódulos, metástasis (TNM) como lenguaje universal que describa una variedad de cánceres. La necesidad de un sistema de clasificación similar para el dolor en el cáncer llevó a la formulación del sistema de clasificación de Edmonton.[10,11] Este sistema ha sido perfeccionado aún más en dos informes que han recogido datos probatorios sobre la validez de los fragmentos con un panel internacional de expertos en el tema [12] y un estudio multicéntrico para determinar la fiabilidad de los evaluadores y el valor predictivo.[13] La formulación de un sistema de clasificación reconocido internacionalmente para el dolor del cáncer puede desempeñar una función importante para mejorar la valoración del dolor, permitir una evaluación más significativa del pronóstico y el tratamiento clínicos y permitirles a los investigadores una mejor comparación los resultados en relación al control del dolor en el cáncer.[14][[Grado de comprobación: II](#)]

Autoinforme del paciente

El sostén principal de la evaluación del dolor es el informe del paciente mismo; sin embargo, las personas que prestan atención al enfermo a veces sirven como representantes legales en los informes del paciente sobre el dolor, sobre todo cuando hay problemas de comunicación como los trastornos cognitivos o diferencia de idiomas. Los informes rendidos por los miembros de la familia que actúan como representantes legales de un paciente, generalmente como grupo, dan cuenta de grados más altos de dolor que los propios autoinformes del paciente, pero hay una variación individual.[15,16][[Grado de comprobación: II](#)] Las diferencias en la evaluación que hace el médico de la intensidad del dolor son también significativas. Una revisión retrospectiva de 41 expedientes de pacientes que utiliza los rangos de dolor de que hacen uso los técnicos en cuidado paliativo como el marco de referencia, encontró un alto acuerdo con las evaluaciones llevadas a cabo por las enfermeras de cabecera (enfermeras tituladas [RN] y asistentes clínicos de enfermeras [CNA]) cuando no había presencia de dolor o este era leve, pero en que el acuerdo era precario cuando se trataba de dolor moderado o grave (sensibilidad: RN, 45%; CNA, 30%).[17][[Grado de comprobación: III](#)]

Los instrumentos de evaluación del dolor pueden ser unidimensionales o multidimensionales, y hay múltiples instrumentos de evaluación. Entre los métodos de cabecera más utilizados están las escalas numéricas, verbales, visuales y pictóricas.[18,19][Grado de comprobación: IV] Se ha mostrado que la intensidad del dolor al momento de la evaluación inicial predice de manera significativa la complejidad del tratamiento del dolor a seguir (es decir, la necesidad de más enfoques farmacológicos y multidimensionales) y la cantidad de tiempo necesaria para lograr un control estable del dolor.[20][Grado de comprobación: II] Para mejorar el control del dolor en todas las situaciones, los médicos deben enseñar a las familias a usar instrumentos de evaluación del dolor en sus casas. El médico debe ayudar al paciente a describir los siguientes factores:

Dolor

- Escuche las palabras descriptivas del paciente acerca del tipo de dolor; ellas proporcionan pistas valiosas en cuanto a su etiología. Averigüe las características temporales incluso el comienzo, la duración y la variación diurna del dolor. Haga preguntas acerca de los dolores críticos, repentinos o episódicos, que representan un aumento transitorio del dolor que se presenta además del dolor persistente que ya existe. Algunos pacientes pueden presentar dolor episódico sin el persistente.[21][Grado de comprobación: IV]

Ubicación

- Pida al paciente que indique la ubicación exacta del dolor en su cuerpo o en un diagrama del cuerpo y pregunte si el dolor se extiende.

Cambios en el patrón

- Los cambios en el patrón del dolor o el desarrollo de un dolor nuevo deberán activar una evaluación de diagnóstico y la modificación del plan de tratamiento. El dolor persistente indica la necesidad de considerar otras etiologías (por ejemplo, relacionadas con la evolución o el tratamiento de la enfermedad) y tratamientos alternativos (quizá más invasores).

Intensidad o gravedad

- Anime al paciente a que mantenga un diario de los grados de intensidad del dolor para que pueda detallarlo durante las visitas de seguimiento o por teléfono. Ejemplos de simples escalas para versiones personales de la intensidad del dolor incluyen la escala simple, la descriptiva, la numérica y la análoga visual.

Factores agravantes y mitigantes

- Pídale al paciente que identifique los factores que le causan mayor dolor y también qué cosa le alivia el dolor.

Respuesta cognitiva al dolor

- Las valoraciones cognitivas del dolor se pueden fundamentar en una gama de variables psicológicas como el control percibido, el significado atribuido al padecimiento de dolor, el temor a la muerte y la desesperanza.[22] Todas estas variables contribuyen aparentemente al padecimiento de dolor y el sufrimiento del cáncer. En un estudio de mujeres con cáncer de mama metastásico se determinó que si bien el sitio de la metástasis no pronosticaba la intensidad del dolor, un grado más alto de depresión y la convicción de que el dolor representaba la diseminación de la enfermedad pronosticaron de manera significativa el grado de dolor padecido.[23] También se dio cuenta que las pacientes que pensaban que el dolor representaba el avance de la enfermedad dijeron de una mayor interferencia del dolor en la función.[24][[Grado de comprobación: II](#)]

Trastorno cognitivo

- Fíjese en la conducta que indique dolor en los pacientes que están incapacitados cognitivamente o que tienen problemas para comunicarse debido a su educación, idioma, grupo étnico o cultural. Los trastornos cognitivos en sí, así como su grado, pueden incidir en el autoinforme del paciente sobre el dolor. Datos preliminares indican que grados leves de trastorno cognitivo están relacionados con un aumento en la intensidad del informe del dolor en aquellos pacientes de edad avanzada que reciben cuidados en un hospicio.[15] En contraste, los residentes de asilos de ancianos que sufren de trastornos cognitivos tienden a informar menos sobre su condición dolorosa. Use instrumentos apropiados, adaptados al grado educativo del paciente (por ejemplo, más sencillos o lenguaje claro) de evaluación del dolor.

Metas para el control del dolor

- Documente el instrumento preferido por el paciente para la evaluación del dolor y las metas para el control del dolor (como grados en una escala de dolor).
- Fomentar el uso de un diario del dolor: el uso de un diario del dolor es una herramienta bien establecida en el manejo de los síntomas, investigación y práctica clínica. Entre los beneficios de esta práctica, sabemos que eleva la autopercepción del dolor, provee orientación para implementar una conducta del manejo del dolor, potencializa el sentido de control y provee una herramienta para la comunicación.[25] Resulta difícil obtener que los adolescentes cumplan con un buen informe diario, cuando este sufre dolores graves.

Reconocimiento físico

Un reconocimiento físico completo es necesario para determinar la fisiopatología del dolor. Características específicas del reconocimiento neurológico tales como sensación alterada (hipostesia, hiperestesia, hiperpatía, alodinia) en un área dolorosa indican un dolor neuropático. También es importante identificar el descubrimiento físico del crecimiento y la metástasis de un tumor.

La información que se obtiene mediante la síntesis de la anamnesis, el reconocimiento físico y las evaluaciones diagnósticas, se usa para arribar a un diagnóstico del dolor con respecto a la etiología (cáncer, su tratamiento u otra cosa) y la patofisiología (somática, visceral o

neuropática). Este diagnóstico, conjuntamente con los factores psicológicos y espirituales contribuyentes, se usa para arribar a un plan integral para el tratamiento del dolor.

Evaluación de los resultados del control del dolor

Resultados relacionados con el dolor: los médicos deben documentar los resultados de la terapia para el dolor y estar atentos a ellos. Es útil pensar que el resultado del dolor se mide en dos formas: disminución de la intensidad del dolor y mejoramiento en el funcionamiento psicosocial. Usar escalas de la intensidad del dolor promedio y en el peor momento, y usar escalas de interferencia del dolor puede ayudar a los médicos a observar los resultados. También es útil medir el porcentaje de alivio del dolor, aunque medir la satisfacción del paciente resulta menos útil debido a las expectativas tan bajas que a veces tiene el paciente de poder controlar el dolor.[26,27]

Resultados del consumo de medicamentos: los médicos que prescriben opiáceos también deberían vigilar y documentar el comportamiento de los pacientes cuando toman esos fármacos. Los resultados relacionados con la adicción en pacientes con cáncer son raros pero deben ser evaluadas periódicamente; estas evaluaciones son útiles para el paciente. La tolerancia y la dependencia no están relacionadas con la adicción. La documentación del cumplimiento por parte del paciente en relación con un cambio en la dosis y la duración de la receta son esenciales para la práctica de la medicina aplicada al tratamiento del dolor.

La evaluación clínica de la conducta drogodependiente de los pacientes enfermos que padecen de dolor, es compleja. La conducta drogodependiente aberrada derivada del manejo del dolor provocado por el cáncer, está relacionada con un antecedente premórbido de drogodependencia y la probabilidad de otro tratamiento para el dolor. Se utilizó un cuestionario para caracterizar las actitudes y conducta drogodependiente de los pacientes de cáncer y SIDA. A pesar de las limitaciones, este estudio resalta una amplia variación potencial entre las diferentes poblaciones de pacientes, en lo que se refiere a los patrones pasados y presentes de conducta drogodependiente aberrada, así como la necesidad de exámenes de detección clínicamente útiles. No están claras las implicaciones del manejo psicosocial y farmacológico de síntomas tales como el dolor o cualquiera otra conducta aberrante.[28-30]

Es posible que la farmacodependencia previa conlleve a necesidades especiales de dosificación apropiada para el dolor relacionado con el cáncer. Un estudio abierto comparó las dosis de morfina y su eficacia en pacientes con SIDA con y sin farmacodependencia previa. Los resultados dan cuenta de que ambos grupos se beneficiaron, pero los pacientes con farmacodependencia necesitaron y toleraron dosis de morfina mucho más altas para lograr un control estable del dolor.[31][Grado de comprobación: II] Este estudio deberá aumentar la confianza en proveerle un manejo apropiado del dolor a los pacientes que tienen antecedentes previos de farmacodependencia.[32][Grado de comprobación: IV]

Bibliografía

1. Chung JW, Wong TK, Yang JC: The lens model: assessment of cancer pain in a Chinese context. *Cancer Nurs* 23 (6): 454-61, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)

2. Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, et al.: Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: new information from multidimensional scaling. *Pain* 67 (2-3): 267-73, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
3. Greenwald HP: Interethnic differences in pain perception. *Pain* 44 (2): 157-63, 1991. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. Bates MS, Edwards WT, Anderson KO: Ethnocultural influences on variation in chronic pain perception. *Pain* 52 (1): 101-12, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Fine PG, Miaskowski C, Paice JA: Meeting the challenges in cancer pain management. *J Support Oncol* 2 (6 Suppl 4): 5-22; quiz 23-4, 2004 Nov-Dec. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Mañas A, Monroy JL, Ramos AA, et al.: Prevalence of neuropathic pain in radiotherapy oncology units. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 (2): 511-20, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, et al.: Psychological distress of patients with advanced cancer: influence and contribution of pain severity and pain interference. *Cancer Nurs* 29 (5): 400-5, 2006 Sep-Oct. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Mercadante S, Portenoy RK: Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 21 (2): 144-50, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Otis-Green S, Sherman R, Perez M, et al.: An integrated psychosocial-spiritual model for cancer pain management. *Cancer Pract* 10 (Suppl 1): S58-65, 2002 May-Jun. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. Bruera E, MacMillan K, Hanson J, et al.: The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain* 37 (2): 203-9, 1989. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, et al.: A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 10 (5): 348-55, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Lawlor PG: A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for Cancer Pain. *Palliat Med* 19 (6): 466-76, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG, et al.: A multicenter study of the revised Edmonton Staging System for classifying cancer pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 29 (3): 224-37, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL: A "TNM" classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP). *Support Care Cancer* 16 (6): 547-55, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Allen RS, Haley WE, Small BJ, et al.: Pain reports by older hospice cancer patients and family caregivers: the role of cognitive functioning. *Gerontologist* 42 (4): 507-14, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)

16. Black B, Herr K, Fine P, et al.: The relationships among pain, nonpain symptoms, and quality of life measures in older adults with cancer receiving hospice care. *Pain Med* 12 (6): 880-9, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
17. Bruera E, Willey JS, Ewert-Flannagan PA, et al.: Pain intensity assessment by bedside nurses and palliative care consultants: a retrospective study. *Support Care Cancer* 13 (4): 228-31, 2005. [[PUBMED Abstract](#)]
18. Jensen MP, Karoly P: Measurement of cancer pain via patient self-report. In: Chapman CR, Foley KM, eds.: *Current and Emerging Issues in Cancer Pain: Research and Practice*. New York, NY: Raven Press, 1993, pp 193-218.
19. Hølen JC, Hjermland MJ, Loge JH, et al.: Pain assessment tools: is the content appropriate for use in palliative care? *J Pain Symptom Manage* 32 (6): 567-80, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
20. Fainsinger RL, Fairchild A, Nekolaichuk C, et al.: Is pain intensity a predictor of the complexity of cancer pain management? *J Clin Oncol* 27 (4): 585-90, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
21. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al.: Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 94 (3): 832-9, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
22. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, et al.: Exploring the relationships between depression, hopelessness, cognitive status, pain, and spirituality in patients with advanced cancer. *Arch Psychiatr Nurs* 21 (3): 150-61, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
23. Spiegel D, Bloom JR: Pain in metastatic breast cancer. *Cancer* 52 (2): 341-5, 1983. [[PUBMED Abstract](#)]
24. Daut RL, Cleeland CS: The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 50 (9): 1913-8, 1982. [[PUBMED Abstract](#)]
25. Schumacher KL, Koresawa S, West C, et al.: The usefulness of a daily pain management diary for outpatients with cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 29 (9): 1304-13, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
26. Rhodes DJ, Koshy RC, Waterfield WC, et al.: Feasibility of quantitative pain assessment in outpatient oncology practice. *J Clin Oncol* 19 (2): 501-8, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
27. Hwang SS, Chang VT, Kasimis B: Dynamic cancer pain management outcomes: the relationship between pain severity, pain relief, functional interference, satisfaction and global quality of life over time. *J Pain Symptom Manage* 23 (3): 190-200, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
28. Passik SD, Kirsh KL, McDonald MV, et al.: A pilot survey of aberrant drug-taking attitudes and behaviors in samples of cancer and AIDS patients. *J Pain Symptom Manage* 19 (4): 274-86, 2000. [[PUBMED Abstract](#)]

29. Kirsh KL, Whitcomb LA, Donaghy K, et al.: Abuse and addiction issues in medically ill patients with pain: attempts at clarification of terms and empirical study. Clin J Pain 18 (4 Suppl): S52-60, 2002 Jul-Aug. [\[PUBMED Abstract\]](#)
30. Passik SD, Kirsh KL, Whitcomb L, et al.: A new tool to assess and document pain outcomes in chronic pain patients receiving opioid therapy. Clin Ther 26 (4): 552-61, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
31. Kaplan R, Slywka J, Slagle S, et al.: A titrated morphine analgesic regimen comparing substance users and non-users with AIDS-related pain. J Pain Symptom Manage 19 (4): 265-73, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
32. Whitcomb LA, Kirsh KL, Passik SD: Substance abuse issues in cancer pain. Curr Pain Headache Rep 6 (3): 183-90, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Control farmacológico

Principios básicos del control del dolor por cáncer

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una jerarquía de tres gradaciones para el control del dolor.^[1] Esta consiste de un enfoque ascendente según la gravedad del dolor. Si el dolor es ligero, se puede comenzar por recetar un analgésico de primer grado como el acetaminofeno o un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE). Se debe tener en cuenta los posibles efectos secundarios adversos, sobre todo los de tipo renal o gastrointestinal de los AINE. Si el dolor persiste o tiende a agravarse a pesar de aumentos adecuados en las dosis, entonces se debe pasar a un analgésico de grado 2 o de grado 3. La mayor parte de los pacientes de cáncer requieren analgésicos de grado 2 o de grado 3. El primer grado se puede omitir en aquellos pacientes que presentan al comienzo un dolor que va de moderado a grave en beneficio del grado 2 o del grado 3. En cada grado se puede considerar el uso de un fármaco o tratamiento adyuvante como la radioterapia en determinados pacientes. Las recomendaciones de la OMS se fundamentan en la disponibilidad de fármacos en el mundo entero y no estrictamente en la farmacología.

Los analgésicos se deben administrar de forma oral, en sus horarios correspondientes, en el grado indicado y de acuerdo con las circunstancias individuales del paciente.^[1] Esto requiere de una administración regular del analgésico, no solamente cuando se necesite. Además debe añadirse una dosis de rescate para cuando el dolor agudice. Se prefiere la vía oral siempre y cuando el paciente pueda tragar. El régimen analgésico debe ajustarse a las circunstancias específicas del paciente y su condición física.

Acetaminofeno y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE son eficaces para el alivio del dolor leve y tienen el efecto de hacer más moderada la dosis de opioides lo cual ayuda a reducir los efectos secundarios cuando se administran con opioides para dolor moderado a grave. El acetaminofeno está incluido con la aspirina y otros AINE porque tiene una potencia analgésica similar aunque le falta la actividad antiinflamatoria periférica.[2][[Grado de comprobación: I](#)] Los efectos secundarios pueden ocurrir en cualquier momento y los pacientes que toman acetaminofeno o AINE, especialmente pacientes de edad avanzada, deberán ser observados cuidadosamente.[3-5] Hay un creciente debate sobre si los AINE resultan útiles y constituyen un medio para evitar los efectos de los opioides. Un metaanálisis [6] indica que la utilidad de los AINE es limitada y que no evitan de manera significativa el uso de las dosis de opioides. Otro estudio indica que los AINE son útiles y que evitan la necesidad de aumentar las dosis de opioides; sin embargo, solo los pacientes con dolor creciente después de una semana de estabilización con opioides fueron seleccionados para el estudio.[7][[Grado de comprobación: I](#)]

Los coxibs constituyen un subgrupo de AINE diseñados para inhibir de manera selectiva la ciclooxigenasa-2 (COX-2).[8] El desarrollo de estos medicamentos se basó en la hipótesis de que el COX-2 era la fuente de prostaglandinas E₂ e I₂, que intervienen en la inflamación y que COX-1 era la fuente de las mismas prostaglandinas en el epitelio gástrico, con la ventaja potencial con menos ulceración gastrointestinal y sangrado, y la ausencia de inhibición de plaquetas como los AINE tradicionales. Son pocas las comparaciones directas entre los inhibidores del COX-2. Un metaanálisis sistemático de los inhibidores del COX-2 comparados con los AINE tradicionales o inhibidores del COX-2 diferentes para el dolor posoperatorio, indica que el rofecoxib, de 50 mg y el parecoxib, de 40 mg tienen la misma potencia que los AINE tradicionales para el dolor posoperatorio después de procedimientos quirúrgicos menores o mayores y tienen una mayor duración de acción luego de una cirugía dental. Se determinó que el rofecoxib provee efectos analgésicos superiores en comparación con el celecoxib, de 200 mg. No hubieron datos suficientes para elaborar sobre sus efectos tóxicos.[9][[Grado de comprobación: I](#)]

Hay tres coxibs aprobados por el Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA): celecoxib, rofecoxib y valdecoxib. En septiembre 30, 2004, se retiró al rofecoxib del mercado luego que un estudio mostró que los pacientes que participaban en un ensayo clínico de prevención del cáncer del colon que tomaron dicho fármaco en dosis más altas de lo normal por largo tiempo, mostraron un aumento significativo en la incidencia de complicaciones tromboembólicas. La pregunta que permanece sin respuesta es si este aumento del riesgo es inherente a todos los inhibidores COX-2, con la salvedad de que el peso de probarlo recae en aquellos que pueden afirmar que esto es un problema del rofecoxib solamente que no es extensivo a otros coxibs.[8,10] El 7 de abril de 2005 el valdecoxib fue retirado del mercado. La FDA pide a su vez a los fabricantes de todas las recetas en el mercado de AINE incluyendo al celecoxib (Celebrex) que revisen la etiqueta (posología dentro del paquete) de sus productos para que incluyan un recuadro de alerta que resalte el potencial de que haya un aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares y sangrado gastrointestinal lo suficientemente serio como para ser potencialmente mortal asociados al uso de estos fármacos.

Dosificación

- Utilizar la respuesta del paciente para determinar el intervalo eficaz de dosificación para aspirina, acetaminofeno y otros AINE enumerados en el [Cuadro 1](#)⁶. Cuando no se

logra el alivio del dolor con la dosis máxima de un AINE, tratar con otros fármacos dentro de esta categoría antes de abandonar la terapia con los AINE.

Vía de administración

- Usar tabletas, cápsulas o líquido orales que sean fáciles de conseguir. Durante intervalos de náusea y vómito, usar supositorios a menos que la náusea esté relacionada con los AINE. El ketorolaco trometamina es el único AINE disponible para uso parenteral.

Contraindicaciones

- Los pacientes que toman AINE corren el riesgo de disfunción plaquetaria que puede impedir que se coagule la sangre. [El Cuadro 1](#)⁶ muestra la lista de los AINE que tienen actividad antiplaquetaria mínima.

Otros efectos secundarios

- Observar a los pacientes cuidadosamente para detectar de efectos adversos, que pueden ir desde una molestia gastrointestinal leve hasta problemas más serios, como los siguientes:
 - Ulceración gástrica.
 - Disfunción hepática.
 - Infarto de miocardio.
 - Insuficiencia renal.

Ya que tanto los AINE como los otros fármacos (por ejemplo, warfarina, metotrexato, digoxina, ciclosporina, fármacos orales antidiabéticos y fármacos de sulfonamida) se fijan en forma elevada a las proteínas, existe la posibilidad de que se altere la eficacia o la toxicidad cuando se administran simultáneamente.

Cuadro 1. Recomendaciones para la dosificación del acetaminofeno y los AINE^a

[Ampliar](#)⁷

Fármaco	Dosis usual para adultos y niños ≥ 50 kg de peso corporal	Dosis usual para adultos y niños ^b < 50 kg de peso corporal
Acetaminofeno administrado oralmente y los AINE sin receta		
Acetaminofeno ^c	650 mg cada 4 horas	10–15 mg/kg cada 4 horas
	975 mg cada 6 horas	15–20 mg/kg cada 4 horas (rectal)
Aspirina ^d	650 mg cada 4 horas	10–15 mg/kg cada 4 horas
	975 mg cada 6 horas	15–20 mg/kg cada 4 horas (rectal)

Fármaco	Dosis usual para adultos y niños ≥ 50 kg de peso corporal	Dosis usual para adultos y niños^b < 50 kg de peso corporal
Ibuprofeno (Motrin, Advil)	400–600 mg cada 6 horas	5–10 mg/kg
Salicilato de magnesio (Doan's, Magan, Mobidin, otros)	650 mg cada 4 horas	
Naproxeno (Naprosyn, Aleve)	250–275 mg cada 6 u 8 horas	5 mg/kg cada 4 horas
naproxeno sódico (Anaprox)	275 mg cada 6 u 8 horas	
AINE recetados		
Carprofeno (Rimadyl)	100 mg tres veces al día	
Trisalicilato de colina y magnesio ^e (Trilisate)	1.000–1.500 mg	25 mg/kg
Salicilato de colina ^c (Arthropan)	870 mg	
diclofenac (oral) (Voltaren - 1% tópico; Pennsaid - 1,5% tópico)	50 mg de dos a tres veces por día oral; 32 g/d tópico	Flector (parcho): 1 parche dos veces por día
Diflunisal ^f (Dolobid)	500 mg	
Etodolac (Lodine)	200–400 mg	
Fenoprofeno cálcico (Nalfon)	300–600 mg	
Ketoprofeno (Orudis)	25–60 mg	
Trometamina ketorolaco ^g (Toradol)	10 mg hasta un máximo de 40 mg/día Administración intravenosa no debe exceder los 5 días	
Meclofenamato sódico ^h (Meclomen)	50–100 mg	
Ácido mefenámico (Ponstel)	250 mg	
Salicilato sódico (Anacina, Buferina)	325–650 mg	
AINE parenterales		
inyección de acetaminofeno	1.000 mg cada 6 horas (adultos)	15mg/kg max, 75mg/kg en 24 horas (niños con < 13 años)
Ketorolaco trometamina ^{g,i} (Toradol)	60 mg inicialmente, luego 30 mg cada 6 horas	

Fármaco	Dosis usual para adultos y niños ≥ 50 kg de peso corporal	Dosis usual para adultos y niños ^b < 50 kg de peso corporal
	Administración intravenosa no debe exceder los 5 días	

IV = intravenoso; AINE = fármaco inflamatorio no antiesteroideo.

^aSolo los AINE que aparecen aquí están aprobados por la FDA para su uso como analgésicos simples, pero también se ha ganado experiencia clínica con otros fármacos.

^bLas dosis para adultos de acetaminofeno y AINE que pesan menos de 50 kg, deben ajustarse de acuerdo al peso.

^cEl acetaminofeno carece de las propiedades antiinflamatorias y antiplaquetarias periféricas de los otros AINE.

^dLa norma contra la que se comparan otros AINE. Puede inhibir la agregación plaquetaria por más de 1 semana y puede causar sangrado. No se recomienda la administración de aspirina para el dolor en los niños.

^ePuede tener una actividad antiplaquetaria mínima.

^fLa administración con antiácidos puede disminuir la absorción.

^gPara usarse por cinco 5 días o menos.

^hCon uso prolongado, se relacionó con anemia hemolítica autoinmune por prueba positiva de Coombs.

ⁱTiene los mismos efectos tóxicos gastrointestinales de los AINE orales.

Opioides

Los opioides, la clase principal de analgésicos que se utiliza en el control del dolor de moderado a grave, son eficaces, de fácil valoración y tienen una proporción favorable de beneficio en función del riesgo.

Las consecuencias previsible de la administración de opioides a largo plazo (tolerancia y dependencia física) se confunden frecuentemente con la dependencia psicológica (adicción), que se manifiesta como abuso de los medicamentos. Este malentendido puede llevar a la prescripción, administración o preparación ineficaz de los opioides para el dolor del cáncer. El resultado es un tratamiento deficiente del dolor.^[11]

Los médicos pueden estar renuentes a dar dosis elevadas de opioides a pacientes con enfermedad avanzada por temor a la depresión respiratoria. Muchos pacientes con dolor de cáncer desarrollan tolerancia a los opioides durante terapias a largo plazo usando opioides. Por lo tanto el temor del médico de que se acorte la vida porque se incrementan las dosis de opioides es generalmente infundado.

Tipos de opioides

Los opioides están clasificados como agonistas totales semejantes a la morfina, agonistas parciales o mezcla de agonistas-antagonistas, dependiendo de los receptores específicos a los cuales se fijan y de su actividad en estos receptores. Los beneficios de usar opioides y los riesgos asociados con su uso varían entre los individuos.

La morfina es el opioide de mayor uso en el tratamiento del dolor ocasionado por el cáncer, en gran medida por razones de familiaridad y disponibilidad;^[12] sin embargo, es conveniente estar familiarizado con más de un tipo de opioide. En la actualidad se reconoce que hay una amplia variedad en la forma en que diferentes individuos responden a los analgésicos y los efectos secundarios de los opioides.^[13] Algunos pacientes no responden de manera apropiada antes los ajustes de dosificación, mientras que otros desarrollan efectos secundarios intolerables a un opioide en particular (véase más abajo). Entre los opioides alternativos están la hidromorfona, la oxycodona, oximorfona, metadona y el fentanilo. Resulta ventajoso que el profesional encargado del tratamiento, posea conocimientos sólidos sobre diferentes fórmulas y medicamentos, ya que esto le ofrece una mayor flexibilidad a la hora de ajustar un régimen determinado a las necesidades específicas del paciente.

Cuando se inicia la terapia con opioides, cuando la estabilidad del paciente es precaria o la intensidad del dolor es muy variable; es recomendable utilizar opioides de acción rápida, una vez estabilizado, el paciente puede cambiar a una modalidad de emisión controlada o lenta. Esta no solo es mucho más conveniente, sino que promueve un mayor apego del paciente a sus horarios de dosificación. (Para mayor información consultar el [Cuadro 3⁸](#) en la sección sobre [Principios de la administración de opioides⁹](#).)

Agonistas totales

- La morfina, la hidromorfona, la codeína, la oxycodona, oximorfona, hidrocodona, la metadona, el levorfanol y el fentanilo están clasificados como tales porque su eficacia con aumento de dosis no está limitada por un tope. Los agonistas totales no revertirán o antagonizarán los efectos de otros agonistas totales administrados simultáneamente.

Morfina

- Este es el opioide más utilizado, se encuentra disponible en varias formas como el de emisión sostenida (con eficacia de 8–24 horas de duración) de administración oral.

Otros agonistas

- Para el paciente que experimenta efectos secundarios ante la reducción de la dosis de un opioide oral (por ejemplo, alucinaciones, pesadillas, disforia, náusea o confusión mental), se deberán tratar otros opioides orales antes de abandonar un modo de administración en favor de otro.

Metadona

- La metadona ha tenido un renacimiento en el interés del manejo del dolor causado por el cáncer. Los documentos publicados sobre este tema han tomado la forma de informes de casos,^[14-20][\[Grado de comprobación: III\]](#) encuestas sobre resultados [\[21-](#)

[25](#)][[Grado de comprobación: II](#)][[Grado de comprobación: III](#)] y revisiones.[\[26-28\]](#)][[Grado de comprobación: IV](#)] Se ha informado sobre el éxito que se ha tenido con el uso oral, intravenoso (IV) y por supositorio de la metadona. Se ha informado que la metadona subcutánea causa irritación del tejido en el lugar de la inyección pero se ha utilizado de forma eficaz en algunos pacientes sin toxicidad local clínicamente significativa.[\[29\]](#)][[Grado de comprobación: II](#)]

La metadona es un agonista opioide sintético y se ha informado que tiene una serie de características únicas, entre las cuales figuran excelente absorción oral y rectal, ausencia de metabolitos activos conocidos, acción prolongada que permite su administración a intervalos más largos y precio inferior al de otros opioides. La metadona está disponible en píldora, elíxir y para uso parenteral. La misma tiene una biodisponibilidad oral promedio de aproximadamente 80% (oscila entre de 41%–99%).[\[30\]](#)

La morfina es el tratamiento de referencia en el orden internacional a la hora de administrar un tratamiento de primera línea contra el dolor provocado por el cáncer. Sin embargo, la metadona puede resultar mucho más económica que la morfina de acción rápida o acción sostenida u otras opciones con opioides. En un ensayo aleatorio con 103 pacientes se comparó la eficacia y los efectos secundarios de la morfina y la metadona como tratamientos de primera línea contra el dolor del cáncer. Si bien el resultado del tratamiento satisfactorio del dolor fue similar en ambos grupos, en el grupo tratado con metadona un número más alto de personas abandonaron el tratamiento a raíz de los opioides. Este estudio no demostró eficacia analgésica superior o tolerancia general de la metadona en comparación con la morfina como un tratamiento de primera línea contra el dolor provocado por el cáncer. A pesar de este hallazgo, los autores del presente informe indicaron que las limitaciones del estudio no permitieron llegar a conclusiones definitivas de que la metadona no puede ser un opioide útil de primera línea. Aún se debe considerar investigación adicional para explorar otras dosis y pautas para la metadona.[\[31\]](#)][[Grado de comprobación: I](#)]

Debido a su larga e impredecible hemivida y su relativamente desconocida dosis equivalente de analgesia en comparación con otros opioides, la metadona ha sido utilizada generalmente por especialistas en el dolor con experiencia en su utilización. La utilidad de la metadona en el dolor por cáncer y en síndromes difíciles del dolor por cáncer como el dolor neuropático, goza de un amplio respeto y ha logrado gran reconocimiento en el uso de la misma en no solo en el entorno hospitalario sino de hospicio también y por médicos que no son especialistas en dolor.[\[32\]](#)][[Grado de comprobación: II](#)] La preparación de metadona que mayormente se utiliza en los Estados Unidos es una mezcla racémica del isómero-d y el isómero-l de metadona. El isómero-d tiene actividad antagónica en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y puede resultar beneficiosa en el control del dolor neuropático.

Otra polémica relacionada con la metadona, consiste en la preocupación de que este fármaco podría relacionarse con un intervalo QT prolongado lo que podría conllevar a una taquicardia ventricular en entorchado, conocida también como torsades de pointes o una arritmia ventricular. Series de 132 pacientes que tomaban metadona, reveló un aumento medio estadísticamente significativo en QT corregido de 10,2 a 13,2

milisegundos, aun así, no se informó de ningún episodio de torsades de pointes.[33][[Grado de comprobación: III](#)] Este resultado pone sobre el tapete el asunto del significado de este efecto. En otra revisión retrospectiva con 520 pacientes tratados con metadona para el dolor del cáncer, no se vio cambio alguno en el QT corregido de 56 pacientes que se le hicieron electrocardiogramas tres meses antes y tres meses después de comenzar la metadona.[34,35] Otro estudio con 100 pacientes de cáncer reveló un electrocardiograma inicial en 28%, donde solo uno mostró un aumento clínico significativo de la QTc en la segunda semana.[36] Se recomienda evitar medicamentos simultáneos que prolonguen el intervalo de QT [37] o que compartan vías metabólicas comunes con la metadona.[34] En las situaciones de riesgo alto, los médicos deben llevar a cabo una vigilancia mediante electrocardiograma o tomar cual otra precaución clínica como corregir las anomalías electrolíticas.

Cuando se va a cambiar de un opiode a metadona, el coeficiente de la dosis de analgesia equivalente calculada de metadona varía según la dosis oral diaria morfínoequivalente (MEDD).[38][[Grado de comprobación: II](#)];[22][[Grado de comprobación: III](#)] En el [Cuadro 2](#)¹⁰, se muestra una pauta para escoger una dosis inicial apropiada de metadona que se base en MEDD del opiode previo. Por ejemplo, un paciente que ha estado usando morfina de emisión sostenida de 80 mg cada 8 horas (240 mg/día) pasaría a cambiar de manera apropiada a la metadona recibiendo una dosis de 10 mg cada 8 horas (30 mg/día, una tasa de conversión de 8:1). En contraste, un paciente que ha estado usando morfina de emisión sostenida con una dosis total diaria de 60 mg/día, puede cambiarse a una dosis de metadona oral de 5 mg cada 8 horas (15 mg/día, un coeficiente de conversión de 4:1).

Cuadro 2. Método 1: Dosis inicial de metadona fundamentada en la MEDD oral^a

[Ampliar](#)¹¹

MEDD oral (mg/d)	Coeficiente de dosis inicial (morfina oral: metadona oral)
<30	2:1
30–99	4:1
100–299	8:1
300–499	12:1
500–999	15:1
>1.000	20:1 o mayor ^b
MEDD = dosis diaria equivalente a la morfina.	

^aReimpreso con permiso de Fisch y Cleeland.[39]

^bSe debe tener mucho cuidado cuando se trate de cambiar hacia metadona, sobre todo cuando

se ha utilizado grandes dosis de opioides. Con frecuencia, inicialmente solo se convierte una porción de la dosis total de opioides, el resto de las conversiones se llevan a cabo en el transcurso de los siguientes días o semanas.

Para ser conservador, se puede estimar que la metadona es alrededor de dos veces más potente cuando se administra por vía IV frente a la administración oral. Por tanto, un paciente con un dolor bien controlado mediante una dosis estable de metadona oral de 10 mg cada 8 horas puede administrársele metadona por vía intravenosa con una dosis inicial de 5 mg cada 8 horas en caso de que sea necesario utilizar IV. La administración de metadona subcutánea puede producir irritación de la piel en algunos pacientes pero ha sido utilizada con éxito.

Además del método descrito en el [Cuadro 2](#)¹⁰, se han propuesto varios métodos para cambiar a metadona.^{[22,40,41][Grado de comprobación: III];[42,43][Grado de comprobación: II];[44]} Algunos dependen de una analgesia paciente-controlada que incluye dosis fijas e intervalos flexibles, otras requieren dosis e intervalos fijos, mientras que algunas otras intercalan la conversión sobre el curso de unos días. Independientemente del método escogido, este tipo de cambio es seguro y eficaz en la medida en que se lleve a cabo de forma regular una evaluación y se prefiere el coeficiente equianalgésico de la dosis de metadona a la morfina para los pacientes que toleran el opio.

- **Método 2. Intercalado o de cambio en 3 días** ^[43]

Hay un enfoque que favorece un cambio gradual de 3 a 5 días para disminuir el riesgo relativo de sobredosis. Primero, se calcula una dosis equianalgésica de metadona utilizando un coeficiente de dosificación equianalgésico de morfina a metadona de 10:1 (es decir, la metadona es aproximadamente 10 veces más potente que la morfina). La advertencia en usar un coeficiente de 10:1 es que se ha observado variaciones en el coeficiente dependiendo de la dosis previa de opioides. El coeficiente puede ser más alto (12:1 o más alto) en aquellos pacientes que cambian de dosis altas de morfina a metadona. El siguiente ejemplo se da para ilustrar este método:

- Un paciente bajo el equivalente de 450 mg/día de morfina oral (morfina de acción rápida 75 mg oral cada 4 horas) necesita cambiarse a metadona. Utilizándose un coeficiente de 10:1, la dosis equivalente oral diaria de metadona que se ha pronosticado, una vez se haya realizado el cambio, será de 45 mg.
- El primer día del cambio, la dosis diaria de morfina se reduce en un tercio a aproximadamente 300 mg/día (50 mg de morfina oral cada 4 horas) y se le añade un tercio del pronóstico de la dosis de metadona diaria, dividida en tres dosis en 24 horas (es decir, metadona 5 mg oral cada 8 horas). Se continúa administrando morfina en dosis de rescate.

- En el segundo día del cambio, el paciente se reevalúa y, si no se han presentado problemas, la dosis de morfina se reduce en otro tercio (es decir, morfina 25 mg oralmente cada 4 horas) y la dosis de metadona se aumenta en otro tercio (es decir, 10 mg de metadona oral cada 8 horas).
- El tercer día del cambio el paciente es sometido a reevaluación.
 - Si se presentan complicaciones como somnolencia significativa, pero el dolor aún no está bajo un buen control, la dosis de metadona se aumenta en 15 mg cada 8 horas y se descontinúa la morfina.
 - Se añade una dosis de rescate de metadona o un opioide de vida media corta, según se necesite. La dosis de rescate se calcula de 5% a 15% de la dosis diaria total.
 - Si el paciente tiene un buen control del dolor pero muestra señales de una sobredosis relativa (por ejemplo, somnolencia), no se aumenta la dosis de metadona (es decir, esta permanece al nivel del segundo día o incluso podría reducirse, de ser necesario), y se descontinúa la morfina.
- **Método 3. *Ad Libitum*** [\[40\]](#)

Este enfoque demanda que la dosis previa sea descontinuada y se administre al principio una sola dosis fija de metadona la cual se calcula utilizando un coeficiente de dosificación equianalgésica de morfina a metadona de 10:1 (es decir, 10 mg de morfina siendo más o menos equivalente a 1 mg de metadona), pero a un máximo de 50 mg de metadona por dosis. Después de la dosis única inicial de ataque la misma dosis es administrada cada 3 horas según se necesite. Cuando el médico observa al paciente y cuando la demanda de dosis de rescate se reduce o se estabiliza (indicando que se está llegando a un estado estable), lo que por lo regular es entre los días 4 a 7, se vuelve a calcular el requerimiento diario y la dosis se administra cada 8 a 12 horas.

- **Método 4. Dosis de estimulación previa seguida de conversión variable** [\[42\]](#)

En este método, a un paciente sin experiencia en el uso de opioides, se le comienza con 3 a 5 mg de metadona cada 8 horas y a un paciente con experiencia en el uso, se le comienza con una dosis de metadona que es equivalente al 50% del estimado de la dosis de morfina diaria. Estas dosis se administran de manera inicial por tres días. Una vez que el paciente logra un alivio al dolor aceptable de 6 a 8 horas, la dosis se cambia a una sola dosis fija una vez al día y se administran dosis de rescate según se necesite. Este método es posiblemente más apropiado para aquellos pacientes sin experiencia de opioides (en situaciones relativamente poco probables donde los opioides de uso más frecuente como la morfina, no están disponibles) o pacientes que por una razón u otra han cambiado de una dosis relativamente baja de morfina u otros opioides.

- **Método 5. Modelo alemán** [\[41\]](#)

Este método es el indicado cuando al paciente se le cambia de una dosis diaria de morfina equivalente alta (>600 mg oral/día). La morfina u otro opioide que el paciente recibe, se suspende. Metadona, en dosis oral de 5 a 10 mg se comienza cada 4 horas y se permiten dosis de rescate de 5 a 10 mg cada hora según se necesite. Al segundo o tercer día del cambio, la dosis de metadona se aumenta en un 30% cada 4 horas hasta que se logre suficiente alivio al dolor y no se note ningún efecto adverso. Justo a las 72 horas después de transcurrido el cambio a metadona, la dosis cambia de cada 4 horas a cada 8 horas y el intervalo de las dosis de rescate se cambia a cada 3 horas según sea necesario con la misma dosis única establecida en el segundo y tercer día. Las dosis pueden aumentarse hasta un 30% en caso de que se requiera de más titulación ascendente.

En algunos países los médicos deben observar ciertas restricciones en cuanto a recetar metadona, que no aplican a los demás opioides. En los Estados Unidos esto se aplica a la metadona que se indica para el mantenimiento de la adicción. No se restringe la metadona cuando se receta para controlar el dolor; sin embargo, los médicos deben documentar detalladamente el uso de metadona para el control del dolor.[45] Se debe hacer notar que los coeficientes son diferentes cuando se trata de cambiar de metadona a un opioide tipo morfina.[22]

Meperidina (Demerol)

- La meperidina, útil para cursos breves (pocos días) para tratar dolores agudos, no es recomendada para tratar dolor persistente del cáncer debido a su corta duración de acción (2,5 a 3,5 horas) y la normeperidina debido a su metabolito neurotóxico. La acumulación de este metabolito, especialmente cuando hay insuficiencia de la función renal, estimula el sistema nervioso central (SNC), lo cual puede llevar al delirio o convulsiones. Las convulsiones son típicamente precedidas de un desarrollo del mioclono multifocal, el cual sirve como señal de aviso.

Tapentadol

- El tapentadol es un analgésico de acción central que actúa doblemente, como agonista del receptor de opioide-mu e inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina.[46,47] En 2009, la FDA aprobó el tapentadol de acción inmediata para el control del dolor de moderado a grave. En agosto 2011, la FDA también aprobó la fórmula de tapentadol de acción prolongada para el control del dolor de moderado a grave. Al igual que con otros agonistas receptores del opioide-mu, el uso de tapentadol podría estar relacionado con depresión respiratoria, sedación, náusea y estreñimiento. No se han publicado estudios en cuanto al dolor relacionado con el cáncer. En un entorno no canceroso, parece haber menos efectos secundarios gastrointestinales adversos con el uso de tapentadol que con la oxycodona.[46,47] Se ha informado de casos en los que aparece el potencialmente mortal síndrome de serotonina cuando se usa de manera simultánea el tapentadol con fármacos serotoninérgicos (esto incluye inhibidores de la reabsorción de la serotonina; inhibidores de la reabsorción de la serotonina y la norepinefrina; antidepresivos tricíclicos; triptanos; fármacos que afectan el sistema neurotransmisor serotoninérgico, como la mirtazapina, trazodona y tramadol; y medicamentos que impiden la

metabolización de la serotonina). No se ha evaluado el tapentadol de acción prolongada en pacientes con predisposición a los ataques convulsivos.

Tramadol

- El tramadol se puede considerar un analgésico opioide atípico de doble acción. Es un agonista débil del opioide mu que también inhibe la reabsorción de la norepinefrina y la serotonina.[48][[Grado de comprobación: IV](#)];[49][[Grado de comprobación: I](#)] Se cree que ambos mecanismos trabajan en forma sinérgica para proveer un beneficio analgésico que es aproximadamente una décima parte del de la morfina [50][[Grado de comprobación: II](#)] y aproximadamente equivalente a la codeína. Los efectos secundarios más comunes del tramadol son somnolencia, estreñimiento, mareos, náusea e hipotensión ortostática.[48] También hay riesgo de precipitar convulsiones en pacientes con antecedente previo de éstas o en pacientes que reciben medicamentos a fin de reducir el umbral de convulsión. El uso de otros medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, inhibidores de la reabsorción de la serotonina selectiva [IRSS] y los inhibidores de la reabsorción de la serotonina-norepinefrina [IRSN]) junto al tramadol tienen el potencial de aumentar el riesgo del síndrome de la serotonina. El tramadol está disponible en formulas de acción a corto y largo plazo y en combinaciones fijas con el acetaminofeno. La dosis inicial recomendada para el tramadol oral es de 50 mg una o dos veces al día, con un ajuste gradual de hasta 400 mg por día.[48] También se dispone de la opción de usar tramadol por vía rectal o subcutánea en pacientes que no pueden tolerar medicamentos por vía oral.[51][[Grado de comprobación: I](#)];[52]

Agonistas parciales

- Los agonistas parciales, tales como la buprenorfina, están sujetos a un límite máximo en cuanto a su efecto y son analgésicos menos eficaces que los agonistas totales en los receptores de opioides. Se encuentra disponible un parche de buprenorfina por 7 días; la dosis máxima es de 20 µg por hora debido al potencial de intervalo de una ola de QTc prolongada.[53]

Agonistas-antagonistas mixtos

- Los agonistas-antagonistas mixtos bloquean o son neutrales en un tipo de receptor opioide mientras activan un receptor opioide diferente. Los agonistas-antagonistas están contraindicados para usarse en pacientes que reciben un agonista opioide porque pueden precipitar un síndrome de supresión y aumentar el dolor. Los agonistas-antagonistas mixtos incluyen la pentazocina (Talwin), el tartrato de butorfanol (Stadol), la dezocina (Dalgan) y el clorhidrato de nalbufina (Nubain). Su eficacia analgésica está limitada por un efecto del tope relacionado con la dosis.

Principios de la administración de opioides

La mayor parte de los pacientes de cáncer requieren de una dosificación de horario fijo para manejar el dolor constante y prevenir el agravamiento del dolor.[54][[Grado de comprobación: II](#)] Un estudio italiano con pacientes cuyo dolor basal estuvo bien controlado con morfina cuando ingresaron al centro de cuidados paliativos, encontró que la mayoría de los episodios en

que el dolor reaparecía, eran rápidamente controlados con morfina intravenosa equivalente a 20% de la dosis diaria total equianalgésica. Los efectos secundarios adversos fueron poco comunes.[55][[Grado de comprobación: II](#)] Se debe emplear una dosis de rescate en combinación con el horario fijo regular de opioide para controlar que los episodios de dolor se exacerben, los cuales, se conocen como dolor inmenso. Cuando este dolor es provocado por una acción que implique sobrellevar un peso, respirar o defecar, se le denomina como dolor incidental. Las dosis de rescate o de emergencia se pueden suministrar cada hora o con mayor frecuencia según sea necesario, conforme a la vía de administración, las propiedades farmacocinéticas del fármaco y la presencia o la ausencia de efectos secundarios. Se calcula que las dosis de emergencia generalmente oscilan entre un 10% a 20% de la dosis total del horario fijo.[56][[Grado de comprobación: III](#)] De esta forma, se ve una notable mejoría en la capacidad del paciente de cumplir a cabalidad con las recomendaciones del medicamento, cuando se le receta opioides todo el día en comparación a cuando solo se le receta una administración según la necesite.[57][[Grado de comprobación: I](#)] Datos preliminares indican que la intensidad de los incidentes relacionados con el dolor asociado con la metástasis ósea puede disminuirse mediante el aumento de la dosis programada de opioides sobre la necesaria para el control del dolor basal, a la vez que se mantiene por debajo de la dosis relacionada con la aparición de efectos secundarios limitantes.[58][[Grado de comprobación: II](#)]

Dosificación

- El intervalo apropiado de una dosis se determina por el tipo y formulación del opioide a usar. El efecto analgésico de corta duración de los opioides orales como la morfina, hidromorfona, codeína y oxycodona, comienza a la media hora de la administración y dura unas 4 horas. Los intervalos de las dosis de estos medicamentos es cada 4 horas. Aquellos pacientes a quienes se les administran formulaciones de morfina, hidromorfona, codeína u oxycodona controladas por el paciente, el alivio debe comenzar en una hora, alcanzar su momento pico en 2 o 3 horas y durar un promedio de 12 horas (la codeína de acción controlada, aún no está disponible en los Estados Unidos) estas fórmulas generalmente se les receta en intervalos de 12 horas. El efecto analgésico del fentanilo o transdérmico, comienza aproximadamente 12 horas después de la aplicación del parche y llega su punto pico entre 24 y 48 horas y dura aproximadamente 72 horas. Por tanto los parches se cambian cada 72 horas. En un grupo de pacientes seleccionados, que presentan un fracaso ante la dosis final de forma consistente a pesar del aumento en las dosis del parche, el intervalo de administración puede aumentarse a cada 48 horas (<10% de pacientes que usan los parches de fentanilo). El fentanilo transdérmico no es recomendable para el control del dolor agudo o el dolor precariamente controlado, debido a que hay una presentación diferida de la acción, hasta alcanzar la estabilización ya sea mediante un nuevo uso o un cambio en la dosis. Aquellos pacientes que reciben fentanilo transdérmico pueden cambiarse a una infusión subcutánea o IV de fentanilo utilizando un coeficiente de conversión de 1:1 para facilitar un ajuste más rápido.[59][[Grado de comprobación: III](#)]

Ajuste de la dosis

- Hasta la fecha, el ajuste de dosis es mayormente controlado por el paciente mismo, según se determina por el balance de la analgesia con efectos adversos.[60][[Grado de comprobación: II](#)] Por ejemplo, mientras que la dosis de morfina está relacionada entre

sí con concentraciones de plasma máximas y mínimas de un fármaco pariente y sus metabolitos morfina-3-glucuronida y morfina-6-glucuronida, los estudios muestran ser contradictorios con respecto a la relación entre las concentraciones de plasma de la morfina y sus metabolitos en comparación con la analgesia, como se midió mediante anotaciones del dolor.[61][[Grado de comprobación: II](#)] Los opioides agonistas fuertes no tienen una dosis máxima o tope. La dosis apropiada es la cantidad de opioide que controla el dolor con mínimos efectos secundarios. La titulación del medicamento debe continuar hasta que se logre un buen alivio del dolor o que se presenten efectos secundarios tan adversos que no puedan controlarse de otro modo. El objetivo es lograr un balance favorable entre lo que es la analgesia y los efectos secundarios, mediante el reajuste gradual de las dosis. Si se presenta tolerancia analgésica, se puede superar aumentando la dosis o cambiando el fármaco por otro opioide, sobre todo si se requiere de dosis más altas.

La gravedad del dolor, así como la formulación del opioide escogido, determinarán la tasa de titulación. Las dosis de aquellas fórmulas de acción inmediata, pueden aumentarse diariamente de ser necesario hasta que el alivio del dolor sea adecuado. Entre los pacientes que reciben dosis relativamente bajas de opioides con dolores que no han sido controlados de intensidad moderada requieren dosis diarias cuyo aumento oscile entre 25% y 50% de la dosis previa. Mientras que los pacientes con dolor grave no controlado pueden requerir un mayor aumento. En las dosis de opioides altas, los aumentos de 20% a 30% resultan más prudentes. El escalar rápidamente una dosis requiere de una observación cercana para vigilar tanto la eficacia como los efectos secundarios. Datos preliminares indican que el ajuste diario de la dosis de morfina de administración sostenida una vez al día, es equivalente a un ajuste de la morfina de administración inmediata suministrada cada 4 horas por un grupo de médicos expertos, pero la práctica estándar es el utilizar un opioide de acción breve en el ajuste inicial de la dosis.[62][[Grado de comprobación: I](#)]

Ocasionalmente, puede ser necesario reducir las dosis y en raras ocasiones suspenderse. Esto puede presentarse cuando los pacientes se liberan del dolor gracias al tratamiento contra el cáncer que incluyen el bloqueo de nervios y la radioterapia. Otro caso para tomar en cuenta una reducción de la dosis es cuando el paciente siente que está sedado de manera significativa a causa de los opioides que le proporciona un buen control del dolor o cuando hay retención de metabolitos en el contexto de inicio o agravamiento de una insuficiencia renal. En las situaciones en que la intervención logra un alivio del dolor completo, es bueno y recomendable disminuir la dosis en vez de interrumpirla abruptamente a fin de evitar el síndrome de abstinencia.

Diferentes tipos de opioides

- El debate en cuanto a si un opioide específico es más eficaz u ocasiona menos efectos secundarios está caracterizado por la especulación con muy poco soporte médico. Estos hallazgos inconclusos han motivado a grupos expertos de trabajo de la Asociación europea del cuidado paliativo a aseverar que en el presente hay pocas pruebas que muestren la superioridad clínica de un opioide sobre otro en cuanto al perfil del efecto secundario o la analgesia.[12,13] Tanto el estreñimiento como otros efectos secundarios pueden remediarse positivamente mediante un cambio de medicamento. En

comparación con la morfina, el fentanilo puede causar menos estreñimiento.[63][[Grado de comprobación: II](#)];[64][[Grado de comprobación: I](#)] Los estudios que indican que la oxiconona y la hidromorfona ocasionan menos náusea y alucinaciones que la morfina [65] están en yuxtaposición con otros estudios que no encontraron diferencias significativas entre ellas.[66-68][[Grado de comprobación: I](#)] En un estudio se determinó que el fentanilo transcutáneo se toleraba mejor que la morfina de administración oral y de acción sostenida, con la misma eficacia.[69][[Grado de comprobación: I](#)]

Tolerancia

- Asuma que los pacientes que abusan activamente de la heroína o de los opioides recetados (incluso la metadona) tienen alguna tolerancia farmacológica que requerirá dosis iniciales más elevadas e intervalos de dosificación más breves.

Terapia de opioides en poblaciones especiales

- Los profesionales de la salud deben revisar las instrucciones más recientes sobre el uso de opioides en ancianos, niños, personas deficientes física o cognitivamente y en personas que se sabe o se sospecha que abusan de las drogas.

Cambio de opioides (rotación de opioides)

Una serie de informes de casos han mostrado el problema que presenta el control no adecuado del dolor con dosis cada vez mayores de opioides en presencia de toxicidad limitada por la dosis, incluso alucinaciones, confusión, hiperalgesia, mioclono, sedación y náuseas.[17,23,70-72][[Grado de comprobación: III](#)] Se ha indicado que estos problemas pueden controlarse cambiando a otro opioide, lo que controlaría mejor el dolor y reduciría los efectos tóxicos. La mejora obtenida con el cambio de opioides aunque se demostró al principio más que nada con morfina, también se ha observado con otros opioides.[73-75][[Grado de comprobación: III](#)];[76][[Grado de comprobación: II](#)] Una revisión retrospectiva de más de un año en un centro de oncología pediátrica sostiene la eficacia de esta técnica en los niños, alcanzando una resolución del 90% de los efectos adversos del opioide, generalmente prurito, a la vez que se mantuvo el control del dolor.[77][[Grado de comprobación: III](#)]

- **Pautas para cambiar de un opioide a otro**

Las pautas para cambiar de opioides tienen como objetivo, el reducir el riesgo relativo de administrar dosis de más o de menos cuando se cambia de un opioide a otro. Estas pautas requieren un conocimiento práctico del cuadro de dosificación equianalgésica.[13,78][[Grado de comprobación: IV](#)] El cuadro de dosificación equianalgésica sirve como guía amplia para la selección de dosis cuando se cambia de un opioide a otro. Se ha observado márgenes amplios en las respuestas interindividuales a los diferentes opioides.[78][[Grado de comprobación: IV](#)] Por tanto, debido a una tolerancia cruzada incompleta en la mayoría de los casos, el cálculo obtenido como equivalente de la nueva dosis para el nuevo fármaco, deber reducirse entre un 25% y un 50% como fórmula para garantizar la inocuidad. Estos cálculos se basan en la experiencia clínica en vez de datos empíricos. La selección de un opioide alternativo es mayormente empírica. Hay pocas pruebas clínicas que indiquen que un opioide tenga

superioridad terapéutica sobre otro. Por ejemplo, si un paciente requiere cambiar de morfina a otro opioide, este puede cambiarse a hidromorfona, oxicodona, fentanilo o metadona.[79][Grado de comprobación: III];[80,81][Grado de comprobación: II] En un estudio con 186 pacientes de cáncer a los que se trató con morfina, 25% no respondieron y se requirió cambiarlos a otro opioide (oxicodona). La principal razón para el cambio fue dolor, confusión, letargo, pesadillas y náusea. De los 47 pacientes que requirieron ser cambiados a un opioide alterno, 37 (79%) obtuvieron un buen alivio. Estos resultados proveyeron las primeras pruebas para que prevaleciera la necesidad de cambiar, a la vez de determinar la tasa de éxito una vez se diera el cambio.[82][Grado de comprobación: II] Los pacientes deben ser observados cuidadosamente después de un cambio y deben ser reevaluados, y la dosis del nuevo opioide debe reajustarse acorde con la intensidad del dolor y la presencia o carencia de efectos adversos.

Nota: los valores que aparecen en el Cuadro 3 NO son las dosis iniciales recomendadas. Las dosis de opioides son sumamente variables y deben basarse en las respuestas previas que dio el paciente así como en las condiciones generales. En las notas al final del cuadro se proveen advertencias importantes.

Cuadro 3. Dosis aproximadas equivalentes de opioides analgésicos^a

[Ampliar](#) ¹²

Fármaco	Dosis Oral (mg)	Parenteral dosis ^b
Morfina^c	30	10 mg
Codeína ^d	200	100 mg
Fentanilo ^{e, f}	ND	100 µg
Hidrocodona (Vicodin, Lortab, Norco) ^d	30–45	ND
Hidromorfona(Dilaudid) ^c	8	2 mg
Levorfanol (Levo-Dromoran)	4	2 mg
Metadona ^{g, h}	El coeficiente de conversión de la metadona es variable. Favor de ver las secciones sobre Tipos de opioides ¹³ y Cambio de opioide (rotación de opioide) ¹⁴ .	
Oxicodona (OxyContin) ^d	20–30	10–15 mg
Oximorfona (Opana, Opana ER, y Opana V) ^c	10	1 mg

IV = intravenoso; ND = no disponible.

^aLos cuadros que se han publicado varían en cuanto a las dosis que sugieren como equianalgésicas a la morfina. Muchas de estas dosis se basan en el consenso clínico y no en ensayos bien controlados. La respuesta clínica es el criterio que se debe aplicar para cada paciente; es necesaria la valoración según la respuesta clínica. Debido a que no hay una

tolerancia cruzada completa entre estos fármacos, suele ser necesario usar una dosis inferior a la equianalgésica al cambiar de fármacos y volver a ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta.

^bLas dosis parenterales incluyen la administración IV y subcutánea. El efecto y su duración pueden variar ligeramente entre estas rutas; sin embargo, las dosis permaneces aproximadamente iguales. La ruta intramuscular no es recomendable debido a la variabilidad en la absorción del fármaco y lo doloroso de la inyección.

^cAlerta: para la morfina, la hidromorfona y la oximorfona, la administración rectal es una vía alternativa para los pacientes que no pueden tomar medicamentos orales. Las dosis equianalgésicas pueden diferir de las dosis orales y parenterales a causa de las diferencias farmacocinéticas. Nota: un opioide de acción rápida se deberá usar normalmente para la terapia inicial de dolor moderado a grave.

^dAlerta: las dosis de aspirina y de acetaminofeno en preparaciones de opioides y AINE en combinación también tienen que ajustarse al peso del paciente.

^eEl fentanilo transcutáneo es una alternativa. La dosificación de fentanilo transcutáneo no está calculada como equianalgésico de una sola dosis de morfina, pero está calculado sobre la base de una dosis opioide de 24 horas. Consultar la información que viene en el envoltorio empaque para calcular la dosificación. El fentanilo transcutáneo no debe usarse en pacientes que no tengan experiencia con los opioides

^fEl fentanilo transmucoso y bucal también están disponibles e indicados para el dolor intercurrente, aunque estos no son bioequivalentes. La valoración cuantitativa de uno u otro debe llevarse a cabo de forma gradual; ninguno de los dos se debe usar en pacientes que nunca hayan utilizado opioides.

^gAlerta: la metadona es mucho más potente que la que se indicaba en la literatura médica previamente publicada. Como promedio se estima que es 10 veces más poderosa que la morfina. Sin embargo, su potencia relativa a la morfina no es lineal. Cuando la morfina en dosis más bajas se cambia por metadona (por ejemplo, 30–60 mg/día por vía oral), la potencia puede ser de 3 a 5 veces; cuando se cambia de dosis más altas (por ejemplo, > 300 mg/día de morfina por vía oral) la potencia puede ser de 12 veces más alta o más.

^hAlerta: la proporción de dosis orales e IV de metadona no ha sido bien establecida. La ruta IV se utiliza muy raras veces, excepto en los centros de cáncer que tienen servicios para el dolor y que están familiarizados con la metadona parenteral. El uso intravenoso de la metadona en combinación con el clorobutanol, está relacionado con la prolongación de onda del QT corregido.[37][Grado de comprobación: III] La administración subcutánea puede causar irritación.

Se ha llegado a indicar, que en vez de un cambio de opioides, una forma menos complicada de abordar el problema sería reevaluar la situación clínica y usar analgésicos adyuvantes, reducir la dosis de opioides si es posible, uso de una evaluación médica de los efectos secundarios relacionados con los opioides y corregir cualquier anomalía metabólica contributiva.[83,84] De todas formas, sí parece estar surgiendo un consenso que el cambio de opioides puede jugar un papel cuando el control del dolor sigue siendo inadecuado con dosis crecientes escalonadas de opioides y estos fármacos producen efectos secundarios inaceptables.[83-85][Grado de comprobación: IV]

La morfina, que es el opioide fuerte de preferencia para controlar el dolor causado por el cáncer, se usó cada vez más en los decenios de los 70 y los 80.[86][[Grado de comprobación: IV](#)] Esta experiencia creciente se relaciona con la observación clínica de un riesgo de acumular metabolitos de morfina, particularmente en casos en los que hay deterioro renal. Se ha reconocido que la morfina-6-glucuronida, un metabolito analgésico juega un papel útil para realzar la analgesia. Pero ha habido varios informes de convulsiones, deterioro cognitivo, náuseas y problemas de mioclonos que se relacionaron con la acumulación de la morfina-6-glucuronida.[86-88][[Grado de comprobación: IV](#)];[89-91][[Grado de comprobación: II](#)];[92,93][[Grado de comprobación: III](#)]

Se han rendido informes sobre la posible función de los metabolitos de morfina, en particular el coeficiente 3-glucuronida a 6-glucuronida, en el desarrollo de la intoxicación relacionada con los opioides. La literatura sobre este asunto ha suscitado polémica. No hay desacuerdo en que los metabolitos de morfina aumentaron en la presencia del deterioro de la función renal. Sin embargo, ha habido pruebas conflictivas respecto a la función y la proporción de los metabolitos en pacientes que tienen una reacción precaria a las dosis crecientes de morfina y a la mala intoxicación que con ellas se asocia.[94-98]

El cambiar de un opioide a otro requiere de estar familiarizado con una gama de opioides además del uso correcto de las tablas de conversión de dosis.[13,78] Cuando se utilizan estos coeficientes, debe entenderse que las pautas deben de revisarse y los pacientes deben monitorizarse más de cerca durante la fase de cambio. Una revisión ha resaltado algunos asuntos importantes en relación con estas tablas.[78] Se ha notado una amplia variación en los coeficientes. En el caso de la metadona, se ve que es mucho más potente que lo que anteriormente se creía (una diez veces más potente, en promedio) y su coeficiente de dosificación equianalgésica, cuando se le compara con otros opioides, cambia de acuerdo con las dosis utilizadas con el opioide previo; mientras más alta la dosis, más alto el coeficiente. (Note que potencia no denota una mayor eficacia, sino más bien la dosis equivalente necesaria para obtener el mismo efecto.)

Vía de administración

Se prefiere la administración oral en aquellos pacientes con vías gastrointestinales intactas porque es conveniente y generalmente económica. Cuando los pacientes no pueden tomar medicamentos orales, se debe ofrecer otras vías menos invasoras (por ejemplo, rectal o percutánea). Los métodos parenterales deberán usarse solo cuando los métodos más simples, menos exigentes y menos costosos son inapropiados, inaceptables o ineficaces para el paciente. En general es aconsejable evaluar la respuesta del paciente a varios opioides orales diferentes antes de abandonar la vía oral en favor de estrategias anestésicas, neuroquirúrgicas u otras estrategias invasoras.

Rectal

- Use esta vía segura, barata y eficaz para la administración de opioides y no opioides cuando los pacientes tienen náuseas o vómito. La administración rectal es inapropiada para el paciente que tiene diarrea, lesiones anales o rectales, mucositis, trombocitopenia o neutropenia. El uso de supositorios no siempre es culturalmente aceptable y en algunas instancias puede no ser práctico para pacientes que son obesos, con fracturas,

están incapacitados físicamente para colocarse el supositorio en el recto; o que prefieren otras vías. Cuando se cambia de la ruta oral a la rectal, comience con la misma dosis que utilizaba oralmente, luego titule según sea necesario.

Percutánea

- Los parches de fentanilo han sido formulados para proveer analgesia que dure hasta 72 horas. Esta preparación no es adecuada para una valoración rápida de la dosis y debería usarse para un dolor relativamente estable cuando no haya probabilidad de que se necesiten disminuciones o incrementos rápidos de la dosis.[99][[Grado de comprobación: I](#)][100] En el entorno crónico, puede haber una considerable variabilidad tanto interindividual como intraindividual en cuanto a la tasa de absorción del fentanilo de los parches transcutáneos en pacientes que reciben una dosis estable de fentanilo transcutáneos.[101,102][[Grado de comprobación: II](#)] Basado en una serie de casos, se ha propuesto que la conversión de transdérmico a fentanilo IV utilizando un coeficiente de conversión 1:1 puede ser inocua y eficaz durante exacerbaciones agudas de dolor por cáncer.[59][[Grado de comprobación: III](#)] A pesar que otros opioides como la morfina son algunas veces mezclados en forma de gel para aplicación percutánea los estudios de biodisponibilidad han mostrado concentraciones de plasma del fármaco por debajo del punto de detección. No se debe estar a favor de esta práctica.[103][[Grado de comprobación: I](#)]
- La buprenorfina percutánea se ha usado de forma exitosa en Europa para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer, aunque aún no se han publicado estudios en los Estados Unidos.[104][[Grado de comprobación: I](#)]

Transmucosa o bucal (fentanilo)

- El nitrato de fentanilo transmucoso oral se utiliza en el alivio del dolor súbito. La solubilidad lipídica del fentanilo permite un rápido alivio del dolor. En estudios abiertos de tamaño considerable, del 72% al 92% de los pacientes encontraron una dosis que alivió del dolor súbito. Los efectos secundarios en dichos estudios fueron consistentes con otras terapias opioides, por ejemplo sedación, estreñimiento, estomatitis y náusea.[105,106][[Grado de comprobación: II](#)] Hay un interés creciente en el uso de opioides altamente lipofílicos de acción rápida como el fentanilo para el tratamiento de los síndromes de dolores súbitos. [107][[Grado de comprobación: I](#)] Un compuesto de citrato de fentanilo de administración oral transmucosa está disponible para este propósito.[108,109][[Grado de comprobación: I](#)] Un estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo incluyó a 77 pacientes asignados a recibir secuencias de dosis de comprimidos gingivomaxilares de fentanilo (FBT). Los resultados mostraron que el FBT fue eficaz e inocuo en el tratamiento del dolor que surge de repente, relacionado con el cáncer.[110,111][[Grado de comprobación: I](#)] Otros opioides como la morfina, hidromorfona y la oxicodona no son muy lipofílicos y por tanto no recomendables para la administración bucal o sublingual. En entorno domiciliario, los opioides algunas veces son administrados de forma bucal o sublingual con una absorción errática que es factible mediante el tracto gastrointestinal inferior.

Intranasal

- Un ensayo clínico con grupos cruzados, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego en fase III incluyó a 120 pacientes para investigar la eficacia y tolerancia al aerosol intranasal de fentanilo, 50 µg a 200 µg, para el tratamiento del dolor intercurrente en pacientes de cáncer que toleran los opioides. Las dosis de 50 µg, 100 µg, y 200 µg mostraron una respuesta clínica eficaz a los 10 minutos. [112] Estos resultados han sido duplicados.[113][Grado de comprobación: I] La inocuidad, tolerabilidad y eficacia sostenida, han logrado demostrarse a lo largo de 16 semanas en un estudio multicéntrico de etiqueta abierta.[114]

Parenteral: IV y subcutánea

- La administración IV proporciona un efecto analgésico rápido de 2 a 10 minutos. La duración de la acción después de la dosis en píldora puede ser más breve que la que se obtiene con otras vías. Esta ruta puede resultar útil si el paciente no puede tragar y el acceso IV es establecido.
- La ruta subcutánea es tan eficaz como la IV.[12,115][Grado de comprobación: I] En algunas situaciones puede ser más conveniente sobre todo cuando al paciente se le atiende en la casa o un hospicio. Para facilitar la administración mediante esta ruta se necesita insertar de manera subcutánea una aguja tipo mariposa de un grosor de 25 a 27 y dejarla conectada por hasta 7 días a la vez. El muslo anterior, abdomen, parte superior del brazo, área subclavicular y parte superior de la espalda son algunas de las áreas recomendadas para insertar la aguja. El lugar de inserción debe monitorizarse para detectar cualquier infección o irritación y debe cambiarse si se nota algunos de estos.
- La biodisponibilidad de los opioides administrados de forma parenteral (como la morfina, hidromorfona, oxicodona y codeína) es generalmente de dos a tres veces mayor que en la ruta oral.[116][Grado de comprobación: II] La dosis por tanto debe ser disminuida o reducida a la mitad por un tercio cuando se cambia de oral a la forma subcutánea o IV, respectivamente. (Ver el cuadro sobre [Dosis aproximadas equivalentes de opioides analgésicos](#)⁸.) Los opioides que se administran de forma parenteral pueden administrarse ya sea intermitentemente (usualmente cada 4 horas) o mediante infusión continua. Salvo algunas excepciones, estos dos métodos parecen ser similarmente eficaces.[117][Grado de comprobación: I]

Otras vías

- Algunos estudios indican que el uso de opioides inhalados para el manejo del dolor y para los casos de respiración corta ocasionados por el cáncer son, salvo en algunas excepciones, no más eficaces que la administración sistémica.[118][Grado de comprobación: II]; [119][Grado de comprobación: IV] Su absorción vía esta ruta no es predecible.
- La administración intramuscular de los opioides no es recomendable.

Analgesia controlada por el paciente

- La analgesia controlada por el paciente (ACP) puede usarse para determinar la dosis necesaria de opioides cuando recién se inicia esta terapia. Una vez se controla bien el dolor se puede instituir una dosis regular de opioides sobre la base de la dosis de ACP requerida. Este método está contraindicado en aquellos pacientes con trastornos

cognitivos o pacientes cuyos problemas psicológicos contribuyen significativamente con su vivencia de dolor.

Intraespinal

- La administración intraespinal de opioides (epidural o intratecal), sobre todo cuando se combina con un anestésico local, puede resultar útil en un pequeño y selecto número de pacientes con dolor que no se puede localizar. El uso de vía epidural o intratecal requiere habilidad y pericia que pueden no estar disponibles en todas las situaciones. El [Cuadro 4](#)¹⁵ presenta las ventajas y desventajas de la administración intraespinal. La terapia opioide intratecal ha sido aprobada desde 1991, la utilidad de un sistema implantado de administración de medicamento (IDDS) para administrar opioide a la espina, se ha comparado en un ensayo aleatorio, con el manejo médico integral (CMM) (basado en las pautas de 1994 para el manejo del dolor provocado por el cáncer de la Agency for Health Care Policy and Research). Un total de 202 pacientes participantes en este estudio no ciego. De los 101 pacientes asignados de forma aleatoria al IDDS, actualmente 51 recibieron esta terapia. Dieciséis de estos pacientes (31%) tuvieron efectos secundarios serios. Los pacientes bajo IDDS experimentaron más de un 20% de reducción en dolor y toxicidad por opio, con mayor frecuencia que el grupo CMM ($P = 0,02$). Estos datos y análisis adicionales en un informe de seguimiento [[120,121](#)][[Grado de comprobación: I](#)] indican que el uso de un sistema de administración IDDS provee beneficios en algunos pacientes de cáncer. Se necesita una mayor investigación para determinar que subconjunto de pacientes obtendrían un mayor beneficio de este artefacto y cuál sería el momento adecuado para un ensayo con opioides intratecales. [[122](#)][[Grado de comprobación: I](#)]; [[123](#)][[Grado de comprobación: II](#)] En un estudio sin anonimato se demostró que, cuando el dolor resistente al tratamiento provocado por el cáncer se trató con administración intratecal activada por el paciente de morfina por un sistema implantado, se alivió más el dolor, fueron menos los efectos secundarios en relación con los opioides y disminuyó el consumo sistémico de opioides. El dispositivo se implantó en 119 pacientes. Se suscitaron siete episodios adversos graves en relación con el dispositivo y 55 episodios adversos graves en relación con los procedimientos de implante y de recarga del sistema de administración. La FDA rechazó la solicitud de aprobación para la comercialización de este sistema. [[80](#)][[Grado de comprobación: II](#)]

Cuadro 4. Ventajas y desventajas de la administración intraespinal del fármaco

[Ampliar](#)¹⁶

Sistema	Ventajas	Desventajas
Catéter temporal percutáneo	Se usa extensamente tanto intraoperatoriamente como posoperatoriamente.	Los problemas mecánicos incluyen desalojamiento, torceduras o migración del catéter.
	Útil cuando el pronóstico es limitado (<1 mes).	Mayor riesgo de infección.
Epidural permanente de hule y silicona	La implantación de un catéter es una intervención menor.	

Sistema	Ventajas	Desventajas
	El desalojamiento y la infección son menos comunes que con catéteres temporales.	
	Puede entregar inyecciones de bolo, infusiones continuas o ACP (con entrega continua o sin esta).	
Puerto subcutáneo de inyección implantada	Aumento de estabilidad, menor riesgo de desalojamiento.	La implantación es más invasora que los catéteres externos.
		Aprobada solo para catéter epidural en los Estados Unidos.
	Puede entregar inyecciones de bolo o infusiones continuas (con ACP o sin esta).	El potencial de infección aumenta con la frecuencia de las inyecciones.
Receptáculo subcutáneo	Potencialmente, se reduce las infecciones en comparación con un sistema externo.	Acceso difícil y puede ocurrir fibrosis después de repetidas inyecciones.
Bombas implantadas (continuas y programables)	Potencialmente se reduce el riesgo de infección.	Necesita intervención quirúrgica más extensa.
		Necesita equipo especializado con sistemas programables.
ACP = analgesia controlada por el paciente.		

Fármacos y vías que se deben evitar

[Cuadro 5¹⁷](#) y [Cuadro 6¹⁸](#) presentan datos sobre los fármacos y las vías de administración no recomendadas para el control del dolor del cáncer.

Cuadro 5. Vías de administración que se deben evitar para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer

[Ampliar¹⁹](#)

Clase	Fármaco	Razón para NO recomendarlo
Opioides	meperidina (Demerol)	Analgesia de corta duración (2–3 horas).
		La administración repetida puede llevar a toxicidad del SNC (temblores, confusión o convulsiones).
Opioides agonistas-	pentazocina (Talwin),	Riesgo de precipitar supresión en

Clase	Fármaco	Razón para NO recomendarlo
antagonistas	butorfanol (Stadol), nalbufina (Nubain)	pacientes farmacodependientes de los opioides.
		Tope analgésico.
		Posible producción de efectos psicomiméticos desagradables (por ejemplo, delirio, disforia, alucinaciones).
Agonistas parciales	buprenorfina (Buprenex)	Tope analgésico.
		Puede precipitar la abstinencia si se administra con un opioide agonista completo.
Antagonistas	naloxona (Narcan), altrexona (ReVia)	Puede precipitar abstinencia.
		Se limita su uso al tratamiento de la depresión respiratoria que ponga la vida en peligro. Administrar en forma diluida a pacientes que toleran los opioides.
Preparaciones combinadas	solución de Brompton ^a	No hay constancia de que el uso de la solución combinada de Brompton ofrezca ventaja analgésica sobre cada analgésico opioide por separado.
	DPT (meperidina, prometacina y clorpromacina) ^b	Su eficacia es deficiente comparada con la de otros analgésicos.
		Alta incidencia de efectos secundarios.
Ansiolíticos solos	benzodiazepinas (por ejemplo alprazolam [Xanax]; clonazepam [Ceberclon]; diazepam [Valium]; lorazepam [Ativan])	Propiedades analgésicas no demostradas a excepción de algunas instancias de dolor neuropático.
		La sedación que se añade a los ansiolíticos puede limitar la evaluación neurológica en los pacientes que reciben opioides facilitando la presentación de delirio.
Fármacos sedantes/hipnóticos solos	barbitúricos, benzodiazepinas	Propiedades analgésicas no demostradas.
		La sedación que se añade con los fármacos sedantes/hipnóticos limita la dosificación de los opioides y podría

Clase	Fármaco	Razón para NO recomendarlo
		facilitar la presentación de delirio.
SNC = sistema nervioso central.		
^a Contiene morfina, cocaína, etanol y, en algunos casos, clorpromazina.		
^b La meperidina es el único analgésico en esta combinación.		

Cuadro 6. Fármacos que se deben evitar para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer

[Ampliar](#) ²⁰

Vías de administración	Razones para no recomendarlas
Intramuscular	Dolorosa.
	Absorción incierta.
	No debe usarse en niños o pacientes que tienen la tendencia a sufrir de edema dependiente o en pacientes con trombocitopenia.
Transnasal	El único fármaco aprobado por la FDA para administración transnasal, por el momento, es el butorfanol, un fármaco agonista-antagonista que generalmente no se recomienda. (Para mayor información sobre opioides agonistas-antagonistas ver el Cuadro 5 ²¹ .)

Efectos secundarios de los opioides

Los médicos deben anticipar y monitorear la presentación de efectos secundarios. Los efectos secundarios más comunes son náusea, somnolencia y estreñimiento. Dichos efectos deben conversarse con el paciente antes de iniciar un opioide. La somnolencia y náusea se presentan por lo general durante el inicio del tratamiento, pero se resuelven en pocos días. Los médicos que siguen a pacientes durante un tratamiento con opioides a largo plazo deben estar atentos a los posibles efectos secundarios y manejarlos según se necesite.

Estreñimiento

Anticipe los efectos de estreñimiento de los analgésicos. Los opioides comprometen la función peristáltica del sistema gastrointestinal (un efecto secundario casi universal). Consecuentemente, las heces dentro de los intestinos se vuelven extremadamente deshidratadas. La piedra angular de una profilaxis eficaz es el tomar medidas para mantener al paciente muy bien hidratado y así mantener las heces fecales bien hidratadas. A menos que se presenten alteraciones en el patrón de las evacuaciones intestinales, como obstrucción o diarrea, todos los pacientes que usan opioides deben dar inicio a un régimen de laxantes y recibir orientación en cuanto a las evacuaciones intestinales. Los pacientes que no responden a este régimen, se pueden beneficiar de fármacos osmóticos (por ejemplo, solución de sorbitol al 70%, lactulosa, leche de magnesia), polietileno glicol, laxantes que crean volumen (por

ejemplo, psilio), con hidratación correctamente administrada o laxantes catárticos suaves (por ejemplo, sen). Los estimulantes catárticos (bisacodil, sen) pueden ser útiles en pacientes seriamente estreñidos; pero pueden resultar ineficaces en situaciones en las que las heces se han desecado. El estreñimiento provocado por opioides es una causa frecuente de náusea crónica y se observa en entre el 40% y el 70% de los pacientes que toman opioides.[64][[Grado de comprobación: I](#)] Este padecimiento parece estar relacionado con las dosis, se caracteriza por las grandes diferencias entre pacientes y es mediado por receptores de opioides, tanto por mecanismos centrales como periféricos. Los opioides extienden el periodo de tránsito gastrointestinal y desecan el contenido intraluminal.[124] A diferencia de la náusea, no se suele desarrollar una tolerancia total a este efecto y la mayoría de los pacientes se deben someter a una terapia con laxantes mientras tomen opioides. Una simple radiografía del abdomen puede servir para evaluar las proporciones de la carga fecal.[125]

Se enfatiza la prevención del estreñimiento producido por los opioides, mediante la implementación de un programa regular con laxantes. Las recomendaciones sobre los tratamientos con laxantes se han basado principalmente en las experiencias y la observación clínicas. Generalmente se indica el uso de combinaciones de un senósido y un ablandador de heces como el docusato.[126] Las afirmaciones de que el fentanilo provoca menos estreñimiento que la morfina oral resultan interesantes, pero se deben confirmar en estudios.[125][[Grado de comprobación: IV](#)];[127][[Grado de comprobación: III](#)];[63][[Grado de comprobación: II](#)] Un estudio reciente demostró que el uso de laxantes disminuyó en aquellos pacientes bajo fentanilo transdérmico en comparación con aquellos pacientes que reciben tratamiento con morfina oral.[63] Un metaanálisis ha revelado sobre una diferencia significativa a favor del fentanilo percutáneo para tratar el estreñimiento, aunque este solo incluyó tres ensayos clínicos controlados aleatorizados.[128] En cambio ya sea que esta disminución en el uso de laxantes sea clínicamente significativa o ya sea que la disminución se relacione con la forma de administración en vez del tipo de opioide, necesita ser mostrado. En una serie de tamaño reducido, el cambio de opioide de morfina a metadona provocó una reducción del estreñimiento.[129] Es posible la aparición de casos de estreñimiento grave provocado por opioides. En casos extremos se puede presentar como un íleo y una pseudooclusión intestinal grave.[130] Su manejo, como en el caso de la náusea y el estreñimiento provocados por los opioides, se basa en el uso de fármacos procinéticos gastrointestinales. El uso de antagonistas de opioides como la naloxona administrados por vía oral están siendo estudiados.[131][[Grado de comprobación: II](#)];[132][[Grado de comprobación: I](#)] Aunque la biodisponibilidad oral de estos fármacos es muy limitada, se han dado casos de síndrome de abstinencia a los opioides cuando se han usado dosis más altas. La metilnaltrexona, un derivado cuaternario de la naltrexona, es un opioide antagonista el cual no cruza la barrera hematoencefálica. Estudios preliminares indican que este puede ser más eficaz, cuando se administra en forma subcutánea para controlar el estreñimiento relacionado con los opioides, sin causar supresión del opioide.[133][[Grado de comprobación: I](#)][134,135] (Para mayor información, consultar los sumarios del PDQ sobre [Complicaciones gastrointestinales](#)²², [Náusea y vómito](#)²³ y [La nutrición en el tratamiento del cáncer](#)²⁴.)

Náusea y vómito

Aproximadamente entre un tercio y dos tercios de los pacientes que toman opioides padecen náuseas y vómito(emesis).[136][[Grado de comprobación: I](#)];[137,138][[Grado de comprobación: II](#)] La náusea y vómito son complicaciones comunes de la exposición temprana a opioides y normalmente desaparece durante la primera semana de tratamiento. La cobertura antiemética

adecuada durante la fase de iniciación de la toma de opioides suele ser eficaz en la eliminación de este efecto secundario. La náusea por sí sola no indica que el paciente sea alérgico al fármaco en particular. En ocasiones, el paciente puede padecer náusea cuando se aumenta la dosis del opioide de forma significativa. En estos casos se debe poner un antiemético a disposición del paciente según lo necesite.

Hay tres mecanismos principales que provocan la náusea y vómito relacionada con los opioides.[139] El mecanismo predominante parece ser la estimulación de la zona impulsora de quimiorreceptores, donde la dopamina es el neurotransmisor principal. Otro mecanismo es la reducción de la motilidad gastrointestinal, incluyendo la evacuación gástrica retardada. La náusea debida a un aumento de la sensibilidad vestibular es poco común.

Se han propuesto varios regímenes antieméticos para el manejo de la emesis inducida por opioides, pero son escasos los estudios que los comparan.[139] Como fármaco de primera línea se suele recomendar la metoclopramida o la domperidona debido a que mejoran la motilidad gastrointestinal y a que son antidopaminérgicos.[139,140] La metoclopramida se puede administrar por vía oral o subcutánea usando dosis de 10 mg cuatro veces al día o cada cuatro horas, dependiendo de la intensidad de la náusea. También se deben ofrecer dosis de rescate cuando sea necesario. Una posible complicación de estos medicamentos son los efectos secundarios extrapiramidales. La incidencia de reacciones extrapiramidales con la domperidona es baja, pero este fármaco no está disponible en forma parenteral. Los antihistamínicos afectan a los receptores de histamina situados en el centro nervioso del vómito y en aferentes vestibulares. Normalmente estos se reservan para los casos en los que se sospecha la existencia de sensibilidad vestibular, la cual se manifiesta a menudo en forma de náusea provocada por el movimiento o en casos en los que la obstrucción intestinal no permite el uso de fármacos procinéticos gastrointestinales. En esta última instancia, también se puede usar haloperidol. Las fenotiazinas son otro grupo de antieméticos, pero sus efectos secundarios extrapiramidales y anticolinérgicos pueden limitar sus dosis. La clorpromazina posee un efecto antiemético modesto, pero cuenta con una alta incidencia de sedación, hipotensión postural y efectos secundarios anticolinérgicos. Por su parte, los derivados de piperazina, como la proclorperazina, son antieméticos más fuertes pero producen más efectos secundarios extrapiramidales. Los efectos secundarios anticolinérgicos también limitan el uso de fármacos anticolinérgicos como el bromhidrato de hioscina (escopolamina) para las náuseas provocadas por los opioides, particularmente en los pacientes de cáncer en etapa avanzada. Estos pacientes parecen ser más vulnerables a estos efectos secundarios. Aún no está claro el papel de los antagonistas de receptores 5-HT₃ como la ondansetrona, en la reducción de la náusea inducida por los opioides.[141][Grado de comprobación: III]

Parece haber diferencias entre los pacientes en relación con los opioides que les causan náusea.[142] Estas diferencias forman la base de la estrategia de cambiar un opioide por otro cuando el primero provoca náusea persistente.[143,144] También se ha sugerido el cambio de vía de administración, específicamente de la oral a la parenteral, pero el estudio que apoya esta posición es pequeño.[145][Grado de comprobación: II]

La náusea y el vómito pueden persistir a veces después de la fase de iniciación de la administración de opioides o aparecer de nuevo en pacientes que participan en tratamientos con opioides a largo plazo. La náusea y el vómito pueden volverse crónicos de por sí. Es necesario reconocer que la naturaleza del problema puede tener varias causas, debido a que su manejo

tiene como fine el identificarlas e intentar eliminarlas todas.[146] El estreñimiento es un factor contribuyente común. La náusea crónica se ha relacionado con la acumulación de metabolitos de opioides activos.[93][Grado de comprobación: III] Se han sugerido varias estrategias para tratar la náusea crónica, incluyendo el cambio de opioide y la reducción de la dosis en los casos cuando se haya controlado bien el dolor. (Para mayor información, consultar el sumario del PDQ sobre [Náusea y vómito](#)²³.)

Efectos cognitivos y otros efectos secundarios neurotóxicos de los opioides

La neurotoxicidad relacionada con los opioides puede manifestarse con un trastorno cognoscitivo, alucinaciones, delirio, hiperalgesia, mioclonos generalizados o alodinia. Los pacientes con insuficiencia renal o que toman dosis alta de opioides corren más riesgo de presentar efectos secundarios. Los mecanismos subyacentes a estos efectos secundarios no resultan claros, pero los metabolitos de los opioides están implicados en ellos. Cuando los pacientes presentan dolor generalizado de fuente desconocida después de un aumento reciente de la dosis de opioide, se debería pensar en la hiperalgesia como posible diagnóstico.[147,148] La contribución etiológica de los opioides al deterioro cognitivo y al delirio entre los pacientes de cáncer suele ser difícil de determinar. Esto es así particularmente en los pacientes con enfermedad en etapa avanzada, cuya vulnerabilidad base está relacionada con el deterioro de varios sistemas y en quienes la administración simultánea de otros fármacos psicotrópicos puede complicar la evaluación de la etiología. Sin embargo, se ha informado sobre la aparición de problemas cognitivos inducidos por los opioides.[73,149,150] Además del deterioro mental en el contexto del delirio, otros efectos incluyen los mioclonos, la hiperalgesia, los trastornos de percepción y las convulsiones.[151] Aunque las características excepcionales, la gravedad potencial y el impacto del delirio contribuyen a su dominio en el espectro de disfunciones cognitivas relacionadas con los opioides, se han descrito efectos mentales y psicomotores más sutiles de estos fármacos. Para estudiar estos efectos se han utilizado pruebas neuropsicológicas en pacientes de cáncer menos avanzado,[152][Grado de comprobación: II] pacientes con dolor crónico no maligno,[136][Grado de comprobación: I];[153][Grado de comprobación: II] y voluntarios sanos.[154][Grado de comprobación: I] En conjunto, los estudios de pruebas neuropsicológicas han logrado resultados poco precisos,[155] habiendo detectado algunos deterioro relacionado con los opioides en ciertos aspectos de las funciones psicomotoras o cognitivas,[153,154] y otros detectaron un deterioro mínimo o inexistente.[136][Grado de comprobación: I];[152] La experiencia clínica y algunos estudios indican que los pacientes acaban tolerando los efectos sedantes que acompañan al inicio de la terapia con opioides o a los aumentos de las dosis,[156][Grado de comprobación: II] permitiendo que aquellos que no cuenten con ningún impedimento físico y que estén tomando dosis estables de opioides, realicen sin peligro actividades como manejar un vehículo.[152,157]

La reducción de la actividad cerebral colinérgica es uno de los mecanismos fisiopatológicos potenciales básicos del delirio.[158,159][Grado de comprobación: II];[160][Grado de comprobación: III] En el caso de la meperidina, se sospecha que la actividad anticolinérgica relacionada con su metabolito activo, la normeperidina, es la base del deterioro cognitivo y del delirio que ocurren con la administración de este opioide.[161,162] Se han estudiado otros metabolitos de opioides en relación a la generación de estados neuroexcitadores en modelos de animales de laboratorio y delirio en humanos. Una serie de estudios con animales ha mostrado estados neuroexcitadores relacionados con los metabolitos de la morfina, morfina-3-glucurónido (M-3-G) [163] y normorfina-3-glucurónido,[164] y el metabolito de la hidromorfona, hidromorfona-3-glucurónido.[165][Grado de comprobación: II] En un estudio de

36 pacientes con cáncer avanzado que recibían morfina realizado en un centro para enfermos terminales se estudiaron tanto los grados de M-3-G como los de morfina-6-glucurónido (M-6-G) en relación al desarrollo de efectos secundarios, entre los cuales se incluían la náusea y el vómito en 10 pacientes y el deterioro cognitivo en 9.[166][[Grado de comprobación: II](#)] Los índices de creatinina y los de plasma de M-3-G, M-6-G y dosis revisadas de M-3-G y M-6-G eran más altos en los 19 pacientes con efectos secundarios, lo cual sugirió que el incremento de metabolitos de la morfina relacionados con el deterioro renal estaban relacionados con la toxicidad del opioide, incluyendo su efecto de deterioro cognitivo. Hay pruebas fehacientes que demuestran el incremento de los índices de metabolitos opioides en relación con el deterioro renal,[91,98,166][[Grado de comprobación: II](#)];[167,168] y algunos estudios han descrito una relación con características de neurotoxicidad, entre ellas el deterioro cognitivo.[150,166][[Grado de comprobación: II](#)] Es posible que también se dé una acumulación de metabolitos de opioides en los casos de deshidratación, lo cual es un factor contribuyente según un estudio sobre el delirio principalmente relacionado con los opioides.[169][[Grado de comprobación: II](#)] El cambiar a otros opioides es una estrategia para disminuir los efectos secundarios en los casos en que a la acumulación de metabolitos activos se le considere responsable de los efectos secundarios tales como mioclono generalizado, sedación, confusión o náusea crónica.[26]

Manejo del aspecto cognitivo y otros efectos secundarios neurotóxicos de los opioides

El enfoque de manejo general del delirio provocado por opioides requiere una evaluación multidimensional para determinar la presencia de otros factores contribuyentes potencialmente tratables como la deshidratación, la toma de otros medicamentos de acción central, la sepsis y la hipercalcemia.[149,169,170] La experiencia clínica indica que la presencia de alucinaciones táctiles y de mioclonos,[84] aunque no estén relacionados exclusivamente con la toxicidad por opioides, pueden aparecer por su causa. Una evaluación cuidadosa también puede identificar factores pronósticos relacionados con la aparición de mayores dificultades a la hora de controlar el dolor, la necesidad de tomar dosis de opioides más altas y por lo tanto la existencia de un riesgo mayor de padecer delirio provocado por opioides. (Para mayor información, consultar el sumario del PDQ sobre [Trastornos cognitivos y delirio](#)²⁵.) Estos factores incluyen el dolor neuropático, el dolor incidental, la tolerancia del paciente, su somatización de la angustia psicológica y antecedentes positivos al abuso de las drogas o el alcohol.[171][[Grado de comprobación: II](#)]

Además de buscar las causas subyacentes reversibles del delirio, su manejo sintomático requiere la toma adicional de un fármaco neuroléptico para controlar la conmoción y las alteraciones de percepción o delirantes del paciente. Normalmente se suele optar por el haloperidol,[172] y la metotrimeprazina y la clorpromazina se consideran alternativas útiles,[173][[Grado de comprobación: I](#)];[174][[Grado de comprobación: IV](#)] especialmente cuando se necesita un grado de sedación mayor. A veces es necesario administrar midazolam, una benzodiacepina sedante de corta duración que se administra por medio de infusión continua, sobre todo en los casos de delirio no reversible.[175][[Grado de comprobación: III](#)] Se puede utilizar ansiolíticos típicos, como lorazepam en el manejo de la ansiedad comórbida; sin embargo, estos podrían contribuir con episodios de delirio, por tanto, si es que se usan, se deben usar cuando es absolutamente necesario. Datos preliminares indican que algunos antipsicóticos atípicos pueden resultar beneficiosos en mejorar el control del dolor y disminuir la necesidad de opioides en el paciente de cáncer con trastorno cognitivo ligero o ansiedad. Aún

no está claro si este beneficio es debido a un efecto primario o resulta de su impacto secundario en el trastorno cognitivo o ansiedad.[176][[Grado de comprobación: II](#)]

El enfoque de manejo específico de los efectos cognitivos y otros efectos neurotóxicos secundarios provocado por opioides, implica una reducción de las dosis del fármaco. Un cambio en el modo de administración o un cambio de opioide.[177][[Grado de comprobación: II](#)] Si el dolor es bien controlado y los efectos secundarios y cognitivos no son graves, la reducción moderada de las dosis de opioides puede resultar eficaz. La razón fundamental para cambiar de opioide, lo que se suele denominar como cambio de opioides, es que se puede obtener un equilibrio mayor entre la analgesia y los efectos secundarios, a menudo usando dosis más bajas que las que se predicen en la tabla analgésica convencional.[85,149,178] Esto puede reflejar una tolerancia cruzada incompleta entre opioides en relación a sus efectos analgésicos y de otros tipos.[179] También es posible que el cambio a otro opioide permita la eliminación de metabolitos de opioides potencialmente tóxicos.[180][[Grado de comprobación: III](#)];[149,181] La reducción de las dosis del opioide en los casos de delirio provocado por uno de estos fármacos no ha sido evaluada de forma sistemática, pero lo más probable es que también tenga resultados positivos. Aunque hay cada vez más pruebas que indican que el cambio de opioides es beneficioso,[144][[Grado de comprobación: II](#)];[180,182] persiste la polémica sobre el valor relativo de dicha acción versus la reducción de las dosis.[83]

Se ha informado sobre la obtención de beneficios cognitivos con el uso de metilfenidato en pacientes que reciben una infusión continua de opioides para mitigar el dolor provocado por el cáncer.[183][[Grado de comprobación: I](#)] Es probable que su beneficio psicoestimulante esté relacionado con la reducción de la acción sedante asociada con la valoración ascendente de las dosis de opioides.[184][[Grado de comprobación: II](#)] Aunque se ha recomendado el uso de psicoestimulantes para el delirio hipoactivo,[185][[Grado de comprobación: IV](#)] cualquier prueba de alteraciones de percepción o delirantes se considera una contraindicación. Un estudio sin anonimato de donepezilo, un inhibidor selectivo de la acetilcolinesterasa de acción prolongada, indica que alivia la fatiga y la sedación asociadas con los opioides en los pacientes tratados con opioides para el dolor del cáncer.[186][[Grado de comprobación: II](#)]

Depresión respiratoria

Los pacientes que reciben terapia de opioides a largo plazo generalmente desarrollan una tolerancia a los efectos depresores de la respiración de estos fármacos. Sin embargo, hay una preocupación generalizada entre médicos y pacientes en cuanto a la depresión respiratoria por el uso de opioides. Los médicos especializados en los cuidados del paciente en la etapa final de la vida, reconocen que tales preocupaciones son por lo general exageradas, aunque las investigaciones empíricas en el campo son escasas. Un estudio de observación con 30 pacientes que evaluó el efecto de la valoración cuantitativa del opioide parenteral utilizado en el control de la exacerbación aguda del dolor por cáncer, no mostró relación alguna entre la valoración cuantitativa del opioide parenteral y la hipoventilación durante el control del dolor, según se midió en el cambio registrado en el volumen de corriente final de CO₂ de la tasa respiratoria o de la saturación de oxígeno.[187]

Cuando se indica naloxona para la depresión remitente respiratoria inducida por los opioides, esta se debe administrar ajustándola en pequeños incrementos o en forma de infusión, a fin de mejorar la función respiratoria sin anular la analgesia. El paciente se debe observar

cuidadosamente hasta que el episodio de depresión respiratoria se resuelva. Los opioides antagonistas tienen una semivida corta y habría que administrarlos continuamente hasta que se elimine suficientemente el fármaco agonista.[188]

Sobredosis subaguda

Quizás más común que la depresión respiratoria aguda, la sobredosis subaguda se puede manifestar como una somnolencia lentamente progresiva (horas a días) y depresión respiratoria. Antes de reducir las dosis analgésicas, debe tomarse en cuenta la enfermedad que avanza, especialmente en el paciente moribundo. Por lo general, retener una o dos dosis de un opioide resulta adecuado para evaluar si la depresión mental y la respiratoria están relacionadas con el opioide. Si los síntomas se resuelven, reduzca la dosis programada en un 25%. Si los síntomas no se alivian y el paciente se queja de aumento de dolor o si surgen síntomas por la abstinencia del opioide, tome en consideración otras razones posibles para la depresión del SNC y reinicie el tratamiento con analgésico. La evaluación continua es esencial para mantener un alivio adecuado del dolor.

Efectos de los opioides en el desempeño sexual

La reducción de la libido es un fenómeno bien conocido para los usuarios de heroína o para aquellos que se encuentran en un programa de mantenimiento con metadona; sin embargo, éste es un efecto poco comprendido entre los médicos que recetan opioides para el dolor. Estudios anteriores de personas que usaban heroína o metadona describían una disminución de la libido, disfunción sexual, reducción de las concentraciones de testosterona en los hombres y amenorrea entre las mujeres.[189-192][[Grado de comprobación: II](#)];[193,194] Estos efectos desaparecen al suspenderse la toma de opioides. Otros estudios de pacientes que reciben opioides para el alivio de dolores crónicos indican lo mismo.[195,196][[Grado de comprobación: III](#)] Aún no se conocen con certeza las consecuencias a largo plazo de la reducción en las concentraciones de testosterona y de la amenorrea. La sexualidad es un componente esencial de la calidad de vida en muchos pacientes, incluso en pacientes con otras enfermedades avanzadas.[197][[Grado de comprobación: III](#)] Los pacientes pueden evaluarse en relación a cambios experimentados en la libido y otras disfunciones sexuales. Si estos cambios afligen al paciente, pueden evaluarse los índices séricos de testosterona. Si el paciente desea mejorar la condición de su libido así como su desempeño sexual, el tratamiento es a menudo empírico, teniendo siempre en cuenta que las causas potenciales de las disfunciones sexuales suelen ser múltiples. El tratamiento puede incluir el uso de fármacos no opioides para el dolor, añadir el uso de analgésicos complementarios con la esperanza de poder reducir las dosis de opioides o suplir la testosterona mediante inyecciones o un parche (siempre que no esté contraindicado). Se necesitan más investigaciones para entender la relación entre los opioides y la función sexual, al igual que la estrategia de tratamiento más eficaz. (Para mayor información, consultar el sumario del PDQ sobre [Aspectos relacionados con la sexualidad y la reproducción](#) ²⁶.)

Otros efectos secundarios de los opioides

Otros efectos menos comunes son los siguientes: sequedad de la boca, retención de la orina, prurito, disforia, euforia, trastornos del sueño y secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Fármacos adyuvantes

Los fármacos adyuvantes resultan valiosos durante las fases que incluyen manejo del dolor para mejorar la eficacia analgésica, tratar los síntomas simultáneos y proveer analgesia independiente para tipos específicos de dolor. [198][[Grado de comprobación: IV](#)] Sin embargo, las reacciones adversas al fármaco son comunes y hay diferencias marcadas en lo que respecta a los individuos y su grupo étnico en cuanto al metabolismo del fármaco. [199][[Grado de comprobación: IV](#)] Una encuesta sobre el manejo y la gravedad de los síntomas en 593 pacientes de cáncer que recibieron tratamiento por un promedio de 51 días, informaron que durante este tiempo se utilizaron anticonvulsivos en el 11,8% de los pacientes, antidepresivos en el 16%, corticosteroides en el 28% y bisfosfonato en el 7,3%. [200][[Grado de comprobación: III](#)] Los pacientes con cáncer avanzado bajo servicios de medicina paliativa reciben un promedio de cinco medicamentos para el alivio de los síntomas y, como resultado, están en riesgo alto de tener una interacción de fármacos. [199] Hay una nota más de precaución que aparece en otro estudio que cuestionó el concepto de los efectos del evitar los opioides y los coanalgésicos. [201][[Grado de comprobación: III](#)] Sin embargo, los analgésicos adyuvantes han sido extensamente estudiados y revisados en los entornos no oncológicos y generalmente se les endorsa como una intervención importante en la provisión de un adecuado manejo del dolor (ver Cuadro 7). [202-205][[Grado de comprobación: IV](#)] Pocos ensayos comparan fármacos adyuvantes en el entorno oncológico.

Cuadro 7. Medicamentos adyuvantes con actividad analgésica

[Ampliar](#) ²⁷

Clase	Fármaco	Dosis diaria ^a	Estudios llevados a cabo en:	
			Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer
Antidepresivos	amitriptilina (Elavil)	10–25 mg todos los días	[206][Grado de comprobación: I][207][Grado de comprobación: I]	[208][Grado de comprobación: I]
	desipramina (Norpramin)	10–150 mg todos los días	[209][Grado de comprobación: II]	[210][Grado de comprobación: II]
	maprotilina (Ludiomil)	25 mg dos veces al día– 50 mg tres veces al día		[211][Grado de comprobación: I]
	duloxetina (Cymbalta)	20 mg dos veces al día 30 mg dos veces al día		[212][Grado de comprobación: I]

Clase	Fármaco	Dosis diaria ^a	Estudios llevados a cabo en:	
			Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer
	nortriptilina (Pamelor, Aventyl)	10–100 mg todos los días		[213][Grado de comprobación: I]
	venlafaxina (Effexor)	37,5–225 mg todos los días	[214][Grado de comprobación: I][215][Grado de comprobación: II]	[216][Grado de comprobación: I]
Anticonvulsivos	carbamazepina(Tegretol)	100 mg tres veces al día–400 mg tres veces al día		[217][Grado de comprobación: I]
	valproato (Depacon)	500 mg tres veces al día 1,000 mg tres veces al día		[218][Grado de comprobación: I]
	gabapentina(Neurontin)	100 mg tres veces al día 1.000 mg tres veces al día	[219][Grado de comprobación: I][220][Grado de comprobación: II]	[221][Grado de comprobación: II]
	clonazepam (Klonopin)	0,5 mg dos veces al día–4 mg dos veces al día	[222][Grado de comprobación: II]	
	lamotrigina (Lamictal)	25 mg dos veces al día 100 mg dos veces al día		[223][Grado de comprobación: I]
	pregabalina (Lyrica)	150 mg divididos entre 2 o 3 dosis; aumentar a 300 mg empezando en el día 3–7; de		[224][Grado de comprobación: I]

Clase	Fármaco	Dosis diaria ^a	Estudios llevados a cabo en:	
			Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer
		ser necesario, aumentar a 600 mg 7 días después		
Anestésicos locales	mexiletina (Mexitil)	100 mg dos veces al día 300 mg tres veces al día		[225][Grado de comprobación: I]
	parche de lidocaína (Lidoderm)	Un parche de 5% contiene 700 mg; aplicar parche durante 12 horas, retirarlo durante 12 horas		[226][Grado de comprobación: II]
Corticosteroides	dexametasona (Decadron)	Ver texto		
	prednisona	Ver texto		
Bisfosfonatos	clodronata	Ver texto		
	pamidronato (Aredia)	Ver texto		
	ácido zoledrónico(Zometa)	Ver texto	[227][Grado de comprobación: II]	
AINE	Para mayor información, consultar el Cuadro 1 ⁶ .			
Misceláneos	baclofeno (Lioresal)	5 mg tres veces al día 20 mg tres veces al día		[228][Grado de comprobación: I]
	calcitonina (Calcimar)	100–200 IU (subcutánea o intranasal)		
	clonidina (Catapres)	0,1 mg dos veces al día 0,3 mg dos		[229]

Clase	Fármaco	Dosis diaria ^a	Estudios llevados a cabo en:	
			Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer
		veces al día		
	metilpenidata (Ritalin)	2,5 mg dos veces al día 20 mg dos veces al día	[230][Grado de comprobación: I]	[231][Grado de comprobación: II]
	ketamina (Ketalar)	Para mayor información consultar la sección de este sumario sobre Receptores Antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) ²⁸ .		

^aLas dosis iniciales deben incorporar la dosis más baja posible.

Antidepresivos

- Los beneficios analgésicos de los antidepresivos tricíclicos han sido bien establecidos y generalmente se les consideran como la terapia de primera línea para muchos de los dolores neuropáticos.[202-205,232][[Grado de comprobación: IV](#)] Las pruebas dan apoyo a la amitriptilina y la desipramina, y se ha endosado el uso de otros antidepresivos nuevos como la maprotilina y la paroxetina. Los pacientes con dolor neuropático que se caracteriza por disestesias continuas, generalmente se cree que son quienes tienen mayores probabilidades de beneficiarse del manejo antidepresivo; sin embargo, un estudio aleatorio controlado mediante placebo de la amitriptilina para el dolor neuropático en los pacientes de cáncer, encontró solo un ligero beneficio analgésico con mucho peores efectos secundarios.[207][[Grado de comprobación: I](#)]
- Entre los efectos secundarios más comunes de los antidepresivos tricíclicos están los siguientes:
 - Estreñimiento.
 - Resequedad en la boca.
 - Visión borrosa.
 - Cambios cognitivos.
 - Taquicardia.
 - Retención urinaria.

Se ha recomendado tener cuidado en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardíacas y generalmente se recomienda un electrocardiograma como una medida prudente. Una titulación lenta ascendente es indicada como una buena forma de evitar los efectos secundarios.[214][[Grado de comprobación: I](#)]

Anticonvulsivos

- El grupo de anticonvulsivos comúnmente usados como analgésicos adyuvantes para el dolor neuropático incluye la carbamazepina, valproato, fenitoína y clonazepam.[202-205,232][[Grado de comprobación: IV](#)]

La experiencia clínica con la carbamazepina es amplia, pero el uso de este fármaco está limitado en la población con cáncer debido a la preocupación de que causa supresión de la médula ósea y, en particular, leucopenia. Otros efectos secundarios comunes incluyen el nistagmus, mareos, diplopia, trastornos cognitivos y trastorno del sueño y el humor.

Las pautas para la dosificación de la fenitoína son similares a aquellas para el tratamiento de las convulsiones.[202] Estos medicamentos se pueden administrar utilizando una dosis de carga que puede resultar particularmente útil en los pacientes con dolor grave.

Se dice que la gabapentina es un fármaco que ha ido aumentando su uso y que es útil en el manejo del dolor neuropático relacionado con el cáncer y su tratamiento.[219][[Grado de comprobación: I](#)];[220,233][[Grado de comprobación: II](#)];[234][[Grado de comprobación: III](#)];[235,236][[Grado de comprobación: IV](#)] Los efectos secundarios más comunes incluyen la somnolencia, mareos, ataxia y fatiga.[205,234] Un ensayo no enmascarado aleatorizado de gabapentina combinada con un opioide (n = 38) frente a un opioide solo (n = 37) para el manejo del dolor canceroso neuropático indica que el grupo de combinación logró mejor alivio que aquellos que recibieron monoterapia opioide.[237][[Grado de comprobación: I](#)]

Clonazepam es un anticonvulsivo de la clase de la benzodiacepina y, comúnmente, se utiliza para el tratamiento del dolor neuropático paroxismal o lancinado.[202] El paciente se debe vigilar cuidadosamente en caso de un trastorno cognitivo así como somnolencia.

Anestesia local

- El uso de mexiletina se ha descrito para el dolor neuropático crónico.[202,203,205] Los efectos secundarios son comunes e incluyen toxicidad gastrointestinal, en particular náusea, así como trastorno del SNC. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y aquellos que reciben dosis más altas corren un mayor riesgo de presentar efectos adversos y se recomienda que reciban una evaluación cardíaca apropiada, incluso un electrocardiograma.

Corticosteroides

- Estos fármacos tienen una amplia aceptación en el manejo de pacientes con dolor por cáncer. Estos se indican como analgésicos adyuvantes para el dolor de cáncer con origen óseo visceral o neuropático. Los efectos adversos incluyen síndromes neuropsiquiátricos, trastornos gastrointestinales, miopatía proximal, hiperglucemia, necrosis aséptica, fragilidad capilar e inmunodepresión. El riesgo de efectos adversos aumenta con la duración de su uso. Como resultado su uso es frecuentemente restringido a pacientes con un tiempo de vida limitado; además una vez se logra un control de dolor efectivo, se recomienda que se disminuya la dosis lo más posible. Las dosis recomendadas varían de un ensayo de dosis baja como la dexametasona de 1 a 2 mg o prednisona de 5 a 10 mg una o dos veces al día [202] a una dosis inicial de dexametasona 10 mg dos veces al día, con una subsiguiente disminución a una dosis efectiva mínima.[238]

Otro uso de los corticosteroides es utilizarlos en altas dosis por períodos breves en pacientes con dolores graves. Este enfoque empírico recomienda un régimen de un solo bolo de dexametasona 100 mg de forma IV seguida de una cantidad pequeña cuatro veces por día y luego disminuirla durante las próximas semanas.[202]

A pesar de haber una amplia aceptación de la terapia con esteroides, generalmente por vía oral, pero también de forma subcutánea e intravenosa, los datos recogidos permanecen siendo inadecuados para llegar a una conclusión definitiva en cuanto a la eficacia y las pautas a seguir en cuanto dosis.[239][Grado de comprobación: I];[202,204,205,238,240-243][Grado de comprobación: IV]

Bisfosfonatos

- Estos fármacos se recomiendan para el manejo del dolor óseo, al igual que en la prevención de complicaciones esqueléticas en los pacientes con enfermedad ósea metastásica.[244][Grado de comprobación: II];[202-205,245-247][Grado de comprobación: IV] Su uso en un estudio de pacientes con cáncer de mama, resultó en una mejoría en la calidad de vida comparada con la de pacientes que no usan bisfosfonatos.[248][Grado de comprobación: I] Los bisfosfonatos utilizados con mayor frecuencia son clodronato, pamidronato [249] y ácido zoledrónico.[250][Grado de comprobación: I]
- El clodronato puede administrarse de forma oral o intravenosa. Las recomendaciones para las dosis son: el clodronato oral 1.600 mg por día o IV de 600 a 1.500 mg cada dos a tres semanas. El clodronato no está disponible en los Estados Unidos.
- El pamidronato se recomienda en dosis que van de 60 a 90 mg de forma IV por dos horas cada 3 a 4 semanas; sin embargo, la combinación de los resultados de dos ensayos multicéntricos, doble ciegos, aleatorios, controlado mediante placebo (n = 350) utilizando pamidronato (90 mg cada 3 semanas) no pudo demostrar beneficio alguno en cuanto al dolor óseo.[251][Grado de comprobación: I]
- El ácido zoledrónico es un bisfosfonato potente que puede administrarse mediante bolo IV de 15 a 30 minutos en dosis que varían de 4 a 8 mg; sin embargo, la dosis de 8 mg se ha relacionado con un deterioro en la función renal.[252-255][Grado de comprobación: I] Los pocos estudios hasta la fecha indican una administración con intervalos de 3 a 4 semanas.[256][Grado de comprobación: IV]

- El ibandronato se puede administrar por vía oral o intravenosa. Las recomendaciones de dosificación son 50 mg diarios por vía oral o 6 mg por vía intravenosa, cada 3 o 4 semanas.[257][[Grado de comprobación: I](#)]
- El denosumab es un anticuerpo monoclonal contra el ligando del receptor activador del factor nuclear k B (RANKL), el cual es una forma de la superfamilia del factor de necrosis tumoral. La inhibición de RANKL previene la presentación y activación osteoclástica, lo que resulta en una disminución de la reabsorción ósea, aumento de la densidad ósea y reducción del riesgo de fracturas.[258]
- La FDA ha resaltado la posibilidad de dolores en los huesos, las coyunturas o los músculos que pueden ser graves y algunas veces incapacitar al paciente que consume [bisfosfonatos](#)²⁹ (esta información solo está disponible en inglés). El dolor musculoesquelético puede presentarse en cuestión de días, meses o años una vez se inicia el tratamiento con bisfosfonato. Este dolor contrasta con la respuesta de la fase aguda que se caracteriza por fiebre, escalofríos, dolor óseo, mialgias y artralgias que pudieran algunas veces acompañar la administración inicial del bisfosfonato intravenoso. La FDA recomienda que se considere al bisfosfonato como causa posible de dolor musculoesquelético grave en los pacientes que presentan estos síntomas y los profesionales de la atención médica deberían tomar en consideración la discontinuación temporal o permanente del fármaco. Todavía se desconocen los factores de riesgo y la incidencia de estos dolores musculoesqueléticos relacionados con los bisfosfonatos.[259]
- El uso de bisfosfonatos conlleva un riesgo de presentar osteonecrosis relacionada con los bisfosfonatos (BON). (Para mayor información consultar la sección [Toxicidades orales no relacionadas con la radioterapia o la quimioterapia](#)³⁰ del sumario del PDQ sobre [Complicaciones orales de la terapia y la quimioterapia a la cabeza y el cuello](#)³¹.)

Misceláneos

- Baclofeno
 - Este medicamento se utiliza generalmente para la espasticidad, pero puede utilizarse para el tratamiento del dolor neuropático.[202,203,205][[Grado de comprobación: IV](#)] Los efectos secundarios constan de somnolencia, mareos, ataxia, confusión y náusea y vómito.

Calcitonina

- Aunque se desconoce el mecanismo mediante el cual la calcitonina produce analgesia, tradicionalmente se le recomienda tanto para el dolor neuropático como óseo.[202,203,205,245,246] Sin embargo, una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios doble ciego, en los que se evalúa la eficacia de la calcitonina para el control del dolor óseo metastásico, no recomienda su utilización.[260][[Grado de comprobación: IV](#)] Debido a que solo dos de estos estudios fueron evaluados como bien diseñados, aún se necesita más investigación. No está del todo claro la utilidad de la calcitonina en el dolor óseo.

Clonidina

- Este antihipertensivo tradicional se puede administrar por vía oral, epidural o percutánea y se le ha recomendado a manera de ensayo en el manejo del dolor neuropático. Entre los efectos secundarios están: sequedad bucal, mareos, hipotensión, efecto sedante y estreñimiento.[202,203,205][[Grado de comprobación: IV](#)] La máxima dosis recomendada es 2,4 mg por día.

Psicoestimulantes

- Los psicoestimulantes como la dextroanfetamina, metilfenidato y modafenil pueden mejorar los efectos analgésicos de los opioides.[183][Grado de comprobación: I];[184][Grado de comprobación: II];[204][Grado de comprobación: IV] También pueden utilizarse para disminuir los efectos sedantes cuando no es posible reducir la dosis.

Receptor antagonista NMDA

- Hay pruebas crecientes de la importancia de los receptores NMDA y la posibilidad de que los antagonistas NMDA pueden jugar un papel en el manejo del dolor de cáncer resistente al tratamiento.[202,261][Grado de comprobación: III] La ketamina en dosis subanestésicas ya se ha utilizado en este entorno.[262][Grado de comprobación: II] Los graves efectos adversos psicimiméticos relacionados con este tratamiento tales como alucinaciones vívidas, impide que su utilización sea amplia. La coadministración de un neuroléptico o benzodiacepina es recomendada para limitar el surgimiento de estos efectos. La ketamina se administra de forma subcutánea con dosis inicial baja como 0,1 mg/kg de peso corporal por hora con incremento gradual. La ketamina oral puede ser un potente analgésico y goza de un perfil más favorable en cuanto a sus efectos secundarios que la ketamina parenteral.[247][Grado de comprobación: IV] Un estudio indica una terapia breve de infusión subcutánea continua de ketamina de 3 a 5 días. La dosis inicial es 100 mg por día y si el control del dolor no es adecuado, puede incrementarse a 300 mg por día hasta una dosis máxima de 500 mg por día. El tratamiento se continúa por tres días ya sea a la menor dosis que sea eficaz o 500 mg por día y luego discontinuarse.[261] Una revisión sistemática de las ventajas y desventajas de la ketamina en el manejo del dolor de cáncer reveló una carencia general de estudios y muy pocos pacientes,[263,264][Grado de comprobación: IV] evitando así una conclusión definitiva sobre las ventajas y desventajas.
- La metadona, particularmente la mezcla racémica, parece poseer propiedades antagonistas NMDA significativas.[265] El isómero-d bloquea el receptor NMDA y, como resultado, puede rendir efectos analgésicos independientes y quizás revertir alguna tolerancia analgésica a los opioides.[266][Grado de comprobación: II] Esta puede ser la explicación a la frecuentemente no anticipada alta potencia de la metadona.
- El dextrometorfano (DM), un antitusivo recetado con frecuencia, puede tener también propiedades antibloqueantes NMDA.[266][Grado de comprobación: II] Sin embargo, no resulta claro el significado clínico de este efecto y los estudios no han podido determinar las dosis específicas en que estos efectos pueden manifestarse. El DM oral en dosis de 60 a 90 mg administrado de forma pre y posoperatoria ha mostrado capacidad en reducir la intensidad del dolor y el uso de opioides después de una operación oncoortopédica.[267,268][Grado de comprobación: I] Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado mediante placebo con 65 pacientes evaluó la eficacia e inocuidad de DM o placebo frente a la morfina de liberación lenta. La dosis de DM fueron de 60 mg cuatro veces al día, que se aumentaron después de siete días a 120 mg cuatro veces al día si era tolerado. Mientras el grupo de DM mostró algo más de mejoría que el grupo de placebo, las diferencias no fueron significativas; además, el grupo de DM experimentó efectos más tóxicos, en particular mareo.[269][Grado de comprobación: I] Los autores llegaron a la conclusión de que el DM no mejora

lo suficiente la analgesia opioide o modula la tolerancia a los opioides en los pacientes con cáncer para justificar su uso continuo.

Octreotida

- Los datos de una serie de casos con 16 pacientes con metástasis hepática sintomática de una variedad de sitios primarios no neuroendocrinos, indican que la octreotida sirve como paliativo para el dolor y mejora una variedad de índices de calidad de vida según las medidas del cuestionario EORTC QLQ-C30.[270][[Grado de comprobación: II](#)]

Bajo investigación

- Tetrodotoxina
 - Un estudio aleatorizado, controlado con placebo de la tetrodotoxina subcutánea se llevó a cabo en 77 pacientes con cáncer en 22 centros en Canadá. A pesar de que los resultados no alcanzaron importancia estadística, hubo una tendencia hacia la mejoría en el control del dolor. Este fármaco sigue siendo de experimental y no se encuentra disponible comercialmente.[271][[Grado de comprobación: I](#)]

Canabinoides

- Cannabis contiene más de 60 canabinoides y se ha propuesto su uso como tratamiento potencial contra el dolor ocasionado por el cáncer. Un estudio multicéntrico doble ciego, aleatorizado, controlado mediante placebo incluyó a 177 pacientes de cáncer en un ensayo sobre un modulador del sistema endocanabinoide. Se observaron efectos analgésicos positivos que ameritan estudios ulteriores.[272][[Grado de comprobación: I](#)]

Bibliografía

1. World Health Organization.: Cancer Pain Relief. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.
2. Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al.: Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Clin Oncol 22 (16): 3389-94, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
3. Oneschuk D, Bruera E: The "dark side" of adjuvant analgesic drugs. Progress in Palliative Care 5(1): 5-13, 1997.
4. Caraceni A, Gorni G, Zecca E, et al.: More on the use of nonsteroidal anti-inflammatory in the management of cancer pain. J Pain Symptom Manage 21 (2): 89-91, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
5. Jenkins CA, Bruera E: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients. Palliat Med 13 (3): 183-96, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
6. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. J Clin Oncol 22 (10): 1975-92, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]

7. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A: A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer* 38 (10): 1358-63, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Fitzgerald GA: Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 351 (17): 1709-11, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Rømsing J, Møiniche S: A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 48 (5): 525-46, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. Sibbald B: Rofecoxib (Vioxx) voluntarily withdrawn from market. *CMAJ* 171 (9): 1027-8, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Whitcomb LA, Kirsh KL, Passik SD: Substance abuse issues in cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 6 (3): 183-90, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al.: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 84 (5): 587-93, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al.: Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 19 (9): 2542-54, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Bruera E, Schoeller T, Fainsinger RL, et al.: Custom-made suppositories of methadone for severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 7 (6): 372-4, 1992. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Hunt G, Bruera E: Respiratory depression in a patient receiving oral methadone for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 10 (5): 401-4, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
16. Crews JC, Sweeney NJ, Denson DD: Clinical efficacy of methadone in patients refractory to other mu-opioid receptor agonist analgesics for management of terminal cancer pain. Case presentations and discussion of incomplete cross-tolerance among opioid agonist analgesics. *Cancer* 72 (7): 2266-72, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. Sjøgren P, Jensen NH, Jensen TS: Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain* 59 (2): 313-6, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)
18. Leng G, Finnegan MJ: Successful use of methadone in nociceptive cancer pain unresponsive to morphine. *Palliat Med* 8 (2): 153-5, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)
19. Thomas Z, Bruera E: Use of methadone in a highly tolerant patient receiving parenteral hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 10 (4): 315-7, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
20. Manfredi PL, Borsook D, Chandler SW, et al.: Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone: clinical observations. *Pain* 70 (1): 99-101, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)

21. Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, et al.: Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain* 62 (2): 141-6, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
22. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, et al.: Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 78 (4): 852-7, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
23. Vigano A, Fan D, Bruera E: Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain* 67 (1): 115-9, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
24. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, et al.: Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 19 (11): 2898-904, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
25. Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, et al.: Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev* 22 (Suppl A): 131-6, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
26. Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E: Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain* 52 (2): 137-47, 1993. [[PUBMED Abstract](#)]
27. Ripamonti C, Zecca E, Bruera E: An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain* 70 (2-3): 109-15, 1997. [[PUBMED Abstract](#)]
28. Ripamonti C, Bianchi M: The use of methadone for cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am* 16 (3): 543-55, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
29. Mathew P, Storey P: Subcutaneous methadone in terminally ill patients: manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage* 18 (1): 49-52, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
30. Gutstein A: Opioid analgesics. In: Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, et al.: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001, pp 596-7.
31. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al.: Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 22 (1): 185-92, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
32. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G: Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 8 (3): 149-54, 2003 Fall. [[PUBMED Abstract](#)]
33. Walker PW, Klein D, Kasza L: High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain* 103 (3): 321-4, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
34. Reddy S, Fisch M, Bruera E: Oral methadone for cancer pain: no indication of Q-T interval prolongation or torsades de pointes. *J Pain Symptom Manage* 28 (4): 301-3, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]

35. Martell BA, Arnsten JH, Ray B, et al.: The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users. *Ann Intern Med* 139 (2): 154-5, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
36. Reddy S, Hui D, El Osta B, et al.: The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 13 (1): 33-8, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
37. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, et al.: QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain* 105 (3): 499-506, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
38. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al.: Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 16 (10): 3216-21, 1998. [[PUBMED Abstract](#)]
39. Fisch MJ, Cleeland CS: Managing cancer pain. In: Skeel RT, ed.: *Handbook of Cancer Chemotherapy*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 663.
40. Morley JS, Watt JW, Wells JC, et al.: Methadone in pain uncontrolled by morphine. *Lancet* 342 (8881): 1243, 1993. [[PUBMED Abstract](#)]
41. Nauck F, Ostgathe C, Dickerson ED: A German model for methadone conversion. *Am J Hosp Palliat Care* 18 (3): 200-2, 2001 May-Jun. [[PUBMED Abstract](#)]
42. Mercadante S, Sapió M, Serretta R, et al.: Patient-controlled analgesia with oral methadone in cancer pain: preliminary report. *Ann Oncol* 7 (6): 613-7, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
43. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L: Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol* 17 (10): 3307-12, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
44. Derby S, Chin J, Portenoy RK: Systemic opioid therapy for chronic cancer pain: practical guidelines for converting drugs and routes of administration. *CNS Drugs* 9 (2): 99-109, 1998.
45. O'Rourke MA, Shalabi A, Webb S: Methadone for treatment of cancer pain. *JAMA* 275 (7): 519, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
46. Wade WE, Spruill WJ: Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 31 (12): 2804-18, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
47. Prommer EE: Tapentadol: an initial analysis. *J Opioid Manag* 6 (3): 223-6, 2010 May-Jun. [[PUBMED Abstract](#)]
48. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al.: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 132 (3): 237-51, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]

49. Arbaiza D, Vidal O: Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 27 (1): 75-83, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
50. Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, et al.: Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain--an open multicenter trial. *Support Care Cancer* 9 (1): 48-54, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
51. Mercadante S, Arcuri E, Fusco F, et al.: Randomized double-blind, double-dummy crossover clinical trial of oral tramadol versus rectal tramadol administration in opioid-naive cancer patients with pain. *Support Care Cancer* 13 (9): 702-7, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
52. Negro S, Martín A, Azuara ML, et al.: Stability of tramadol and haloperidol for continuous subcutaneous infusion at home. *J Pain Symptom Manage* 30 (2): 192-9, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
53. Butrans (buprenorphine) Transdermal System for transdermal administration. Stamford, Conn: Purdue Pharma L.P., 2010. [Available online](#)³². Last accessed April 20, 2012.
54. Paice JA, Noskin GA, Vanagunas A, et al.: Efficacy and safety of scheduled dosing of opioid analgesics: a quality improvement study. *J Pain* 6 (10): 639-43, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
55. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al.: Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage* 27 (4): 352-9, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
56. Ryan M, Moynihan TJ, Loprinzi CL: As-needed morphine: yes, but at what dose and at what interval? *J Clin Oncol* 23 (16): 3849-52, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
57. Miaskowski C, Dodd MJ, West C, et al.: Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 19 (23): 4275-9, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
58. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al.: Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 28 (5): 505-10, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
59. Kornick CA, Santiago-Palma J, Schulman G, et al.: A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. *Cancer* 97 (12): 3121-4, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
60. De Conno F, Ripamonti C, Fagnoni E, et al.: The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during 'titration phase' in patients with cancer pain. *Palliat Med* 22 (3): 214-21, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
61. Quigley C, Joel S, Patel N, et al.: Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side

effects in patients with cancer-related pain. *Palliat Med* 17 (2): 185-90, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)

62. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al.: Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 101 (1-2): 193-8, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
63. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, et al.: Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 14 (2): 111-9, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
64. Ahmedzai S, Brooks D: Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 13 (5): 254-61, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
65. Heiskanen T, Kalso E: Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 73 (1): 37-45, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
66. Curtis GB, Johnson GH, Clark P, et al.: Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 55 (6): 425-9, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
67. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al.: Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 16 (10): 3222-9, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
68. Hagen NA, Babul N: Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 79 (7): 1428-37, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
69. van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, et al.: Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* 19 (6): 457-69, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
70. Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, et al.: Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* 49 (1): 87-91, 1992. [\[PUBMED Abstract\]](#)
71. Sjøgren P, Jonsson T, Jensen NH, et al.: Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous intravenous morphine. *Pain* 55 (1): 93-7, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
72. Fainsinger RL, Bruera E: Is this opioid analgesic tolerance? *J Pain Symptom Manage* 10 (7): 573-7, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
73. MacDonald N, Der L, Allan S, et al.: Opioid hyperexcitability: the application of alternate opioid therapy. *Pain* 53 (3): 353-5, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)

74. Fainsinger R, Schoeller T, Boiskin M, et al.: Palliative care round: cognitive failure and coma after renal failure in a patient receiving captopril and hydromorphone. *J Palliat Care* 9 (1): 53-5, 1993 Spring. [\[PUBMED Abstract\]](#)
75. Bruera E, Schoeller T, Montejo G: Organic hallucinosis in patients receiving high doses of opiates for cancer pain. *Pain* 48 (3): 397-9, 1992. [\[PUBMED Abstract\]](#)
76. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al.: Opioid plasma concentrations during a switch from transdermal fentanyl to methadone. *J Palliat Med* 10 (2): 338-44, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
77. Drake R, Longworth J, Collins JJ: Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med* 7 (3): 419-22, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
78. Pereira J, Lawlor P, Vigano A, et al.: Equianalgesic dose ratios for opioids. a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 22 (2): 672-87, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
79. Indelicato RA, Portenoy RK: Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 21 (Suppl 9): 87-91, 2003.
80. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, et al.: Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain* 4 (8): 441-7, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
81. Morita T, Takigawa C, Onishi H, et al.: Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 30 (1): 96-103, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
82. Riley J, Ross JR, Rutter D, et al.: No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 14 (1): 56-64, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
83. Fallon M: Opioid rotation: does it have a role? *Palliat Med* 11 (3): 177-8, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
84. Mercadante S: Pathophysiology and treatment of opioid-related myoclonus in cancer patients. *Pain* 74 (1): 5-9, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
85. Mercadante S: Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 86 (9): 1856-66, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
86. Hanks GW, Hoskin PJ, Aherne GW, et al.: Explanation for potency of repeated oral doses of morphine? *Lancet* 2 (8561): 723-5, 1987. [\[PUBMED Abstract\]](#)
87. Pasternak GW, Bodnar RJ, Clark JA, et al.: Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. *Life Sci* 41 (26): 2845-9, 1987. [\[PUBMED Abstract\]](#)

88. Sjøgren P, Dragsted L, Christensen CB: Myoclonic spasms during treatment with high doses of intravenous morphine in renal failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 37 (8): 780-2, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
89. Potter JM, Reid DB, Shaw RJ, et al.: Myoclonus associated with treatment with high doses of morphine: the role of supplemental drugs. *BMJ* 299 (6692): 150-3, 1989. [\[PUBMED Abstract\]](#)
90. Sear JW, Hand CW, Moore RA, et al.: Studies on morphine disposition: influence of general anaesthesia on plasma concentrations of morphine and its metabolites. *Br J Anaesth* 62 (1): 22-7, 1989. [\[PUBMED Abstract\]](#)
91. McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, et al.: Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clin Pharmacol Ther* 48 (3): 236-44, 1990. [\[PUBMED Abstract\]](#)
92. Glare PA, Walsh TD, Pippenger CE: Normorphine, a neurotoxic metabolite? *Lancet* 335 (8691): 725-6, 1990. [\[PUBMED Abstract\]](#)
93. Hagen NA, Foley KM, Cerbone DJ, et al.: Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage* 6 (3): 125-8, 1991. [\[PUBMED Abstract\]](#)
94. Bowsher D: Paradoxical pain. *BMJ* 306 (6876): 473-4, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
95. Goucke CR, Hackett LP, Ilett KF: Concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide in serum and cerebrospinal fluid following morphine administration to patients with morphine-resistant pain. *Pain* 56 (2): 145-9, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)
96. Smith M, Cramond T: Comments on Goucke et al., *PAIN*, 56 (1994) 145-149. *Pain* 59 (1): 155-6, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)
97. Smith GD, Smith MT: Morphine-3-glucuronide: evidence to support its putative role in the development of tolerance to the antinociceptive effects of morphine in the rat. *Pain* 62 (1): 51-60, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
98. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, et al.: Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain* 61 (1): 47-54, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
99. Nugent M, Davis C, Brooks D, et al.: Long-term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 21 (5): 385-91, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
100. Muijsers RB, Wagstaff AJ: Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 61 (15): 2289-307, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)

101. Solassol I, Caumette L, Bressolle F, et al.: Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol Rep* 14 (4): 1029-36, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
102. Van Nimmen NF, Poels KL, Menten JJ, et al.: Fentanyl transdermal absorption linked to pharmacokinetic characteristics in patients undergoing palliative care. *J Clin Pharmacol* 50 (6): 667-78, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
103. Paice JA, Von Roenn JH, Hudgins JC, et al.: Morphine bioavailability from a topical gel formulation in volunteers. *J Pain Symptom Manage* 35 (3): 314-20, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
104. Poulain P, Denier W, Douma J, et al.: Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 36 (2): 117-25, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
105. Payne R, Coluzzi P, Hart L, et al.: Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 22 (1): 575-83, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
106. Hanks GW, Nugent M, Higgs CM, et al.: Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliat Med* 18 (8): 698-704, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
107. Rauck RL, Tark M, Reyes E, et al.: Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 25 (12): 2877-85, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
108. Christie JM, Simmonds M, Patt R, et al.: Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 16 (10): 3238-45, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
109. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al.: Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 79 (2-3): 303-12, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
110. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al.: A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 22 (9): 805-11, 2006 Nov-Dec. [\[PUBMED Abstract\]](#)
111. Rauck R, North J, Gever LN, et al.: Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 21 (6): 1308-14, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
112. Kress HG, Orońska A, Kaczmarek Z, et al.: Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 31 (6): 1177-91, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)

113. Taylor D, Galan V, Weinstein SM, et al.: Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. *J Support Oncol* 8 (4): 184-90, 2010 Jul-Aug. [\[PUBMED Abstract\]](#)
114. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, et al.: Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag* 6 (5): 319-28, 2010 Sep-Oct. [\[PUBMED Abstract\]](#)
115. Elsner F, Radbruch L, Loick G, et al.: Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med* 8 (4): 743-50, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
116. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, et al.: The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Palliat Med* 24 (1): 9-16, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
117. Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, et al.: A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. *J Palliat Med* 11 (4): 570-4, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
118. Dudgeon DJ, Lertzman M: Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 16 (4): 212-9, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
119. Davis C: The role of nebulised drugs in palliating respiratory symptoms of malignant disease. *European Journal of Palliative Care* 2(1): 9-15, 1995.
120. Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, et al.: An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management (CMM). *Ann Oncol* 16 (5): 825-33, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
121. Smith TJ, Coyne PJ: Implantable drug delivery systems (IDDS) after failure of comprehensive medical management (CMM) can palliate symptoms in the most refractory cancer pain patients. *J Palliat Med* 8 (4): 736-42, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
122. Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al.: Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 20 (19): 4040-9, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
123. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, et al.: Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 67 (2-3): 443-9, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
124. Derby S, Portenoy RK: Assessment and management of opioid-induced constipation. In: Portenoy RK, Bruera E, eds.: *Topics in Palliative Care*. Volume 1. New York, NY: Oxford University Press, 1997, pp 95-112.

125. Bruera E, Suarez-Almazor M, Velasco A, et al.: The assessment of constipation in terminal cancer patients admitted to a palliative care unit: a retrospective review. *J Pain Symptom Manage* 9 (8): 515-9, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)
126. Mancini I, Bruera E: Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 6 (4): 356-64, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
127. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, et al.: Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 16 (4): 1588-93, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
128. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al.: Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 11 (3): 492-501, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
129. Daeninck PJ, Bruera E: Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. *J Pain Symptom Manage* 18 (4): 303-9, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
130. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, et al.: Continuous Sc infusion of metoclopramide for treatment of narcotic bowel syndrome. *Cancer Treat Rep* 71 (11): 1121-2, 1987. [\[PUBMED Abstract\]](#)
131. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, et al.: Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 84 (1): 105-9, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
132. Sykes NP: An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 10 (2): 135-44, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
133. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al.: Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 35 (5): 458-68, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
134. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al.: Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 358 (22): 2332-43, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
135. Foss JF: A review of the potential role of methylnaltrexone in opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 182 (5A Suppl): 19S-26S, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
136. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, et al.: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 347 (8995): 143-7, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
137. Aparasu R, McCoy RA, Weber C, et al.: Opioid-induced emesis among hospitalized nonsurgical patients: effect on pain and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 18 (4): 280-8, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)

138. Hanks G, Cherny N: Opioid analgesic therapy. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds.: Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1998, pp 331-355.
139. Mannix KA: Palliation of nausea and vomiting. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds.: Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1998, pp 489-499.
140. Bruera E, Seifert L, Watanabe S, et al.: Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen. *J Pain Symptom Manage* 11 (3): 147-53, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
141. Pereira J, Bruera E: Successful management of intractable nausea with ondansetron: a case study. *J Palliat Care* 12 (2): 47-50, 1996 Summer. [[PUBMED Abstract](#)]
142. Kalso E, Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47 (5): 639-46, 1990. [[PUBMED Abstract](#)]
143. Cherny NJ, Chang V, Frager G, et al.: Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 76 (7): 1283-93, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
144. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al.: Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 12 (3): 182-9, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
145. Drexel H, Dzien A, Spiegel RW, et al.: Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. *Pain* 36 (2): 169-76, 1989. [[PUBMED Abstract](#)]
146. Pereira J, Bruera E: Chronic nausea. In: Bruera E, Higginson I, eds.: *Cachexia-Anorexia in Cancer Patients*. New York, NY: Oxford University Press, 1996, pp 23-37.
147. Mao J: Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 100 (3): 213-7, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
148. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, et al.: Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage* 26 (2): 769-75, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
149. Lawlor PG, Bruera E: Side-effects of opioids in chronic pain treatment. *Current Opinion in Anaesthesiology* 11 (5): 539-45, 1998.
150. Hagen N, Swanson R: Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration: treatment strategies. *J Pain Symptom Manage* 14 (1): 51-8, 1997. [[PUBMED Abstract](#)]

151. Daeninck PJ, Bruera E: Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand* 43 (9): 924-38, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
152. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, et al.: Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 346 (8976): 667-70, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
153. Sjogren P, Thomsen AB, Olsen AK: Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 19 (2): 100-8, 2000. [[PUBMED Abstract](#)]
154. Zacny JP, Lichtor JL, Flemming D, et al.: A dose-response analysis of the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 268 (1): 1-9, 1994. [[PUBMED Abstract](#)]
155. Ersek M, Cherrier MM, Overman SS, et al.: The cognitive effects of opioids. *Pain Manag Nurs* 5 (2): 75-93, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
156. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, et al.: The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 39 (1): 13-6, 1989. [[PUBMED Abstract](#)]
157. Galski T, Williams JB, Ehle HT: Effects of opioids on driving ability. *J Pain Symptom Manage* 19 (3): 200-8, 2000. [[PUBMED Abstract](#)]
158. Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, et al.: The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 6 (1): 31-41, 1998 Winter. [[PUBMED Abstract](#)]
159. Mussi C, Ferrari R, Ascari S, et al.: Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12 (2): 82-6, 1999 Summer. [[PUBMED Abstract](#)]
160. Mach JR Jr, Dysken MW, Kuskowski M, et al.: Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 43 (5): 491-5, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
161. Eisendrath SJ, Goldman B, Douglas J, et al.: Meperidine-induced delirium. *Am J Psychiatry* 144 (8): 1062-5, 1987. [[PUBMED Abstract](#)]
162. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al.: The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 272 (19): 1518-22, 1994. [[PUBMED Abstract](#)]
163. Bartlett SE, Cramond T, Smith MT: The excitatory effects of morphine-3-glucuronide are attenuated by LY274614, a competitive NMDA receptor antagonist, and by midazolam, an agonist at the benzodiazepine site on the GABAA receptor complex. *Life Sci* 54 (10): 687-94, 1994. [[PUBMED Abstract](#)]

164. Smith GD, Smith MT: The excitatory behavioral and antianalgesic pharmacology of normorphine-3-glucuronide after intracerebroventricular administration to rats. *J Pharmacol Exp Ther* 285 (3): 1157-62, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
165. Wright AW, Nocente ML, Smith MT: Hydromorphone-3-glucuronide: biochemical synthesis and preliminary pharmacological evaluation. *Life Sci* 63 (5): 401-11, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
166. Ashby M, Fleming B, Wood M, et al.: Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *J Pain Symptom Manage* 14 (3): 157-67, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
167. Faura CC, Collins SL, Moore RA, et al.: Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. *Pain* 74 (1): 43-53, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
168. Osborne R, Joel S, Grebenik K, et al.: The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 54 (2): 158-67, 1993. [\[PUBMED Abstract\]](#)
169. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al.: Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 160 (6): 786-94, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
170. Fainsinger RL, Tapper M, Bruera E: A perspective on the management of delirium in terminally ill patients on a palliative care unit. *J Palliat Care* 9 (3): 4-8, 1993 Autumn. [\[PUBMED Abstract\]](#)
171. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, et al.: A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 10 (5): 348-55, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
172. Lipowski ZJ: Delirium (acute confusional states). *JAMA* 258 (13): 1789-92, 1987. [\[PUBMED Abstract\]](#)
173. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al.: A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 153 (2): 231-7, 1996. [\[PUBMED Abstract\]](#)
174. Breitbart W, Bruera E, Chochinov H, et al.: Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 10 (2): 131-41, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
175. Burke AL, Diamond PL, Hulbert J, et al.: Terminal restlessness--its management and the role of midazolam. *Med J Aust* 155 (7): 485-7, 1991. [\[PUBMED Abstract\]](#)

176. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al.: Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 23 (4): 346-50, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
177. Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al.: A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 94 (11): 3049-56, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
178. Portenoy RK, Lesage P: Management of cancer pain. *Lancet* 353 (9165): 1695-700, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
179. Portenoy RK: Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv* 21: 49-65, 1994. [[PUBMED Abstract](#)]
180. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M: Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 10 (5): 378-84, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
181. Lawlor P, Turner K, Hanson J, et al.: Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 72 (1-2): 79-85, 1997. [[PUBMED Abstract](#)]
182. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, et al.: Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage* 10 (4): 287-91, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
183. Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, et al.: Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain* 48 (2): 163-6, 1992. [[PUBMED Abstract](#)]
184. Bruera E, Fainsinger R, MacEachern T, et al.: The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain* 50 (1): 75-7, 1992. [[PUBMED Abstract](#)]
185. Stiefel F, Bruera E: Psychostimulants for hypoactive-hypoalert delirium? *J Palliat Care* 7 (3): 25-6, 1991 Autumn. [[PUBMED Abstract](#)]
186. Bruera E, Strasser F, Shen L, et al.: The effect of donepezil on sedation and other symptoms in patients receiving opioids for cancer pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 26 (5): 1049-54, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
187. Estfan B, Mahmoud F, Shaheen P, et al.: Respiratory function during parenteral opioid titration for cancer pain. *Palliat Med* 21 (2): 81-6, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
188. O'Mahony S, Coyle N, Payne R: Current management of opioid-related side effects. *Oncology (Huntingt)* 15 (1): 61-73, 77; discussion 77-8, 80-2, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]

189. Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, et al.: Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 292 (17): 882-7, 1975. [\[PUBMED Abstract\]](#)
190. Wang C, Chan V, Yeung RT: The effect of heroin addiction on pituitary-testicular function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 9 (5): 455-61, 1978. [\[PUBMED Abstract\]](#)
191. Chan V, Wang C, Yeung RT: Effects of heroin addiction on thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin secretion in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 10 (6): 557-65, 1979. [\[PUBMED Abstract\]](#)
192. Spagnolli W, Torboli P, Mattarei M, et al.: Calcitonin and prolactin serum levels in heroin addicts: study on a methadone treated group. *Drug Alcohol Depend* 20 (2): 143-8, 1987. [\[PUBMED Abstract\]](#)
193. De Leon G, Wexler HK: Heroin addiction: its relation to sexual behavior and sexual experience. *J Abnorm Psychol* 81 (1): 36-8, 1973. [\[PUBMED Abstract\]](#)
194. Pelosi MA, Sama JC, Caterini H, et al.: Galactorrhea-amenorrhea syndrome associated with heroin addiction. *Am J Obstet Gynecol* 118 (7): 966-70, 1974. [\[PUBMED Abstract\]](#)
195. Paice JA, Penn RD, Ryan WG: Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage* 9 (2): 126-31, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)
196. Paice JA, Penn RD: Amenorrhea associated with intraspinal morphine. *J Pain Symptom Manage* 10 (8): 582-3, 1995. [\[PUBMED Abstract\]](#)
197. Lemieux L, Kaiser S, Pereira J, et al.: Sexuality in palliative care: patient perspectives. *Palliat Med* 18 (7): 630-7, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
198. Mercadante S, Portenoy RK: Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage* 21 (4): 338-54, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
199. Davis MP, Homsy J: The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *Support Care Cancer* 9 (6): 442-51, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
200. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al.: Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 93 (3): 247-57, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
201. Kloke M, Rapp M, Bosse B, et al.: Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer* 8 (6): 479-86, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)

202. Portenoy RK, Frager G: Pain management: pharmacological approaches. In: von Gunten CF, ed.: Palliative Care and Rehabilitation of Cancer Patients. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers, 1999, pp 1-29.
203. Portenoy RK: Adjuvant analgesic agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 10 (1): 103-19, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
204. Breitbart W: Psychotropic adjuvant analgesics for pain in cancer and AIDS. *Psychooncology* 7 (4): 333-45, 1998 Jul-Aug. [[PUBMED Abstract](#)]
205. Guay DR: Adjunctive agents in the management of chronic pain. *Pharmacotherapy* 21 (9): 1070-81, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
206. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ: Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 64 (2): 293-302, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
207. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al.: Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 88 (3): 239-42, 2002 May-Jun. [[PUBMED Abstract](#)]
208. Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 36 (1): 27-36, 1989. [[PUBMED Abstract](#)]
209. Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH, et al.: A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology* 7 (4): 291-300, 1998 Jul-Aug. [[PUBMED Abstract](#)]
210. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al.: Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 45 (1): 3-9; discussion 1-2, 1991. [[PUBMED Abstract](#)]
211. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al.: A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 13 (4): 313-23, 1997. [[PUBMED Abstract](#)]
212. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al.: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 6 (5): 346-56, 2005 Sep-Oct. [[PUBMED Abstract](#)]
213. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al.: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 59 (7): 1015-21, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
214. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E: Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 6 (1): 17-24, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
215. Reuben SS, Makari-Judson G, Lurie SD: Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *J Pain Symptom Manage* 27 (2): 133-9, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]

216. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al.: Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 110 (3): 697-706, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
217. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, et al.: The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 92 (2): 488-95, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
218. Kochar DK, Garg P, Bumb RA, et al.: Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 98 (1): 29-34, 2005. [[PUBMED Abstract](#)]
219. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al.: Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 22 (14): 2909-17, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
220. Ross JR, Goller K, Hardy J, et al.: Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: a prospective, open-label study. *J Palliat Med* 8 (6): 1118-26, 2005. [[PUBMED Abstract](#)]
221. Levendoglu F, Ogün CO, Ozerbil O, et al.: Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29 (7): 743-51, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
222. Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A: Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 26 (6): 1073-4, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
223. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, et al.: Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology* 60 (9): 1508-14, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
224. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al.: Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 63 (11): 2104-10, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
225. Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE: Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care* 20 (10): 1594-7, 1997. [[PUBMED Abstract](#)]
226. Meier T, Wasner G, Faust M, et al.: Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 106 (1-2): 151-8, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
227. Polascik TJ, Given RW, Metzger C, et al.: Open-label trial evaluating the safety and efficacy of zoledronic acid in preventing bone loss in patients with hormone-sensitive prostate cancer and bone metastases. *Urology* 66 (5): 1054-9, 2005. [[PUBMED Abstract](#)]

228. Dapas F, Hartman SF, Martinez L, et al.: Baclofen for the treatment of acute low-back syndrome. A double-blind comparison with placebo. *Spine* 10 (4): 345-9, 1985. [\[PUBMED Abstract\]](#)
229. Lavand'homme PM, Eisenach JC: Perioperative administration of the alpha2-adrenoceptor agonist clonidine at the site of nerve injury reduces the development of mechanical hypersensitivity and modulates local cytokine expression. *Pain* 105 (1-2): 247-54, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
230. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al.: Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep* 71 (1): 67-70, 1987. [\[PUBMED Abstract\]](#)
231. Cantello R, Aguggia M, Gilli M, et al.: Analgesic action of methylphenidate on parkinsonian sensory symptoms. Mechanisms and pathophysiological implications. *Arch Neurol* 45 (9): 973-6, 1988. [\[PUBMED Abstract\]](#)
232. George RM, Ahmedzai SH: The management of neuropathic pain in cancer: clinical guidelines for the use of adjuvant analgesics. *Indian J Cancer* 37 (1): 4-9, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
233. Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al.: Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 17 (6): 441-5, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
234. Oneschuk D, al-Shahri MZ: The pattern of gabapentin use in a tertiary palliative care unit. *J Palliat Care* 19 (3): 185-7, 2003 Fall. [\[PUBMED Abstract\]](#)
235. Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al.: Differences in gabapentin efficacy for cancer pain more apparent than real? *J Pain Symptom Manage* 21 (2): 93-4, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
236. Chandler A, Williams JE: Gabapentin, an adjuvant treatment for neuropathic pain in a cancer hospital. *J Pain Symptom Manage* 20 (2): 82-6, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
237. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I: Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 34 (2): 183-9, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
238. Watanabe S, Bruera E: Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 9 (7): 442-5, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)
239. Hardy J, Ling J, Mansi J, et al.: Pitfalls in placebo-controlled trials in palliative care: dexamethasone for the palliation of malignant bowel obstruction. *Palliat Med* 12 (6): 437-42, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
240. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 9 (5): 571-91, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)

241. Hardy J: Corticosteroids in palliative care. *European Journal of Palliative Care* 5(2): 46-50, 1998.
242. Feuer DJ, Broadley KE: Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD001219, 2000. [[PUBMED Abstract](#)]
243. Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC: Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology (Huntingt)* 15 (2): 225-34; discussion 234-6, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
244. Rodrigues P, Hering F, Campagnari JC: Use of bisphosphonates can dramatically improve pain in advanced hormone-refractory prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 7 (4): 350-4, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
245. Ripamonti C, Fulfaro F: Malignant bone pain: pathophysiology and treatments. *Curr Rev Pain* 4 (3): 187-96, 2000. [[PUBMED Abstract](#)]
246. Ripamonti C, Fulfaro F: Pathogenesis and pharmacological treatment of bone pain in skeletal metastases. *Q J Nucl Med* 45 (1): 65-77, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
247. McDonnell FJ, Sloan JW, Hamann SR: Advances in cancer pain management. *Curr Pain Headache Rep* 5 (3): 265-71, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
248. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al.: Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 40 (11): 1704-12, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
249. Lucas LK, Lipman AG: Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management. *Cancer Pract* 10 (Suppl 1): S14-20, 2002 May-Jun. [[PUBMED Abstract](#)]
250. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, et al.: Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 17 (6): 986-9, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
251. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al.: Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21 (23): 4277-84, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
252. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 91 (7): 1191-200, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
253. Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al.: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 7 (5): 377-87, 2001 Sep-Oct. [[PUBMED Abstract](#)]
254. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al.: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors:

- a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21 (16): 3150-7, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
255. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94 (19): 1458-68, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
256. Neville-Webbe H, Coleman RE: The use of zoledronic acid in the management of metastatic bone disease and hypercalcaemia. *Palliat Med* 17 (6): 539-53, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
257. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al.: Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 111 (3): 306-12, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
258. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 361 (8): 745-55, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
259. US Food and Drug Administration.: FDA Alert (January 7, 2008): Information on Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). Rockville, Md: Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2008. [Available online](#) ²⁹. Last accessed April 20, 2012.
260. Martinez MJ, Roqué M, Alonso-Coello P, et al.: Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD003223, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
261. Jackson K, Ashby M, Martin P, et al.: "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 22 (4): 834-42, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
262. Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body JJ: Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 13 (3): 188-93, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
263. Bell R, Eccleston C, Kalso E: Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD003351, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
264. Bell RF, Eccleston C, Kalso E: Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 26 (3): 867-75, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
265. Shimoyama N, Shimoyama M, Elliott KJ, et al.: d-Methadone is antinociceptive in the rat formalin test. *J Pharmacol Exp Ther* 283 (2): 648-52, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
266. Elliott K, Hynansky A, Inturrisi CE: Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain* 59 (3): 361-8, 1994. [\[PUBMED Abstract\]](#)

267. Weinbroum AA, Gorodetzky A, Nirkin A, et al.: Dextromethorphan for the reduction of immediate and late postoperative pain and morphine consumption in orthopedic oncology patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Cancer* 95 (5): 1164-70, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
268. Weinbroum AA, Bender B, Bickels J, et al.: Preoperative and postoperative dextromethorphan provides sustained reduction in postoperative pain and patient-controlled epidural analgesia requirement: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in lower-body bone malignancy-operated patients. *Cancer* 97 (9): 2334-40, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
269. Dudgeon DJ, Bruera E, Gagnon B, et al.: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating dextromethorphan plus slow-release morphine for chronic cancer pain relief in terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 33 (4): 365-71, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
270. Pistevou-Gombaki K, Eleftheriadis N, Plataniotis GA, et al.: Octreotide for palliative treatment of hepatic metastases from non-neuroendocrine primary tumours: evaluation of quality of life using the EORTC QLQ-C30 questionnaire. *Palliat Med* 17 (3): 257-62, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
271. Hagen NA, du Souich P, Lapointe B, et al.: Tetrodotoxin for moderate to severe cancer pain: a randomized, double blind, parallel design multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 35 (4): 420-9, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
272. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al.: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 39 (2): 167-79, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Intervenciones físicas, integrales, cognitivas conductuales y psicosociales

Se deberá alentar a los pacientes a que se mantengan activos y que participen en su propio cuidado cuando sea posible. Se puede usar modalidades físicas, integrales (tratamientos complementarios o alternativos), cognitivas conductuales y psicosociales no invasoras se usan por lo general conjuntamente con farmacoterapia para controlar el dolor durante todas las fases del tratamiento. Estas intervenciones cuentan con el potencial de mejorar directamente el control del dolor, pero también de forma indirecta al aumentar en el paciente el sentido de control de la situación. La eficacia de estas modalidades depende de la participación del paciente y de la comunicación sobre los métodos que alivian mejor el dolor. Se ha notado que los pacientes que pertenecen a diferentes minorías étnicas, presentan un control más precario del dolor que puede ser el resultado de una comunicación deficiente con el entorno médico. En un análisis post hoc de un ensayo clínico, los pacientes de cáncer pertenecientes a minorías (de

diversas etnias) (n = 15) y blancos (n = 52) fueron asignados de forma aleatoria ya sea a una sesión educativa de entrenamiento individual de 20 minutos sobre cómo manejar el dolor (incluyendo cómo discutir sus preocupaciones con su médico) o fueron asignados al cuidado usual. En un principio, los pacientes minoritarios se quejaron de mayor dolor que los pacientes blancos (6,0 vs. 5,0), mientras que al dárselos seguimiento, las diferencias habían sido eliminadas en el grupo de intervención (4,0 vs. 4,3) pero permanecieron en el grupo de control (6,4 vs. 4,7).[1][[Grado de comprobación: I](#)]

Modalidades físicas

La debilidad generalizada, la falta de condicionamiento y el dolor musculoesquelético asociados con el diagnóstico y la terapia del cáncer pueden ser tratados con:

Calor

- Evite las quemaduras envolviendo la fuente de calor (por ejemplo, compresa o bolsa caliente) en una toalla. Un instrumento para medir el tiempo es útil para evitar las quemaduras causadas por una bolsa caliente eléctrica. El uso del calor en el tejido recién irradiado está contraindicado y no se recomienda usar la diatermia ni el ultrasonido en sitios tumorosos.

Frío

- Aplique compresas flexibles de hielo que se conforman a los contornos del cuerpo por períodos que no excedan 15 minutos. El tratamiento de frío reduce la inflamación y puede proporcionar un alivio más duradero que el calor pero deberá usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica o en tejido dañado por radioterapia.

Ejercicio

- El ejercicio da fuerza a los músculos débiles, moviliza las articulaciones entumecidas, ayuda a restaurar la coordinación y el equilibrio y proporciona condicionamiento cardiovascular. Los terapeutas, los parientes capacitados y otras personas que lo cuidan pueden asistir al paciente que esté limitado funcionalmente usando ejercicios dentro de su grado de movilidad para ayudarlo a preservar la fuerza y la función de las articulaciones. Durante los episodios de dolor agudo, se debe limitar el ejercicio al un grado de movilidad establecido por el propio paciente. Se deben evitar los ejercicios de levantamiento de peso cuando es sea posible una fracturar de hueso.

Cambio de posición

- Cambie frecuentemente la posición de un paciente inmovilizado para mantener la alineación correcta del cuerpo, evitar o aliviar el dolor y para evitar las llagas.

Inmovilización

- Use la restricción de movimientos para controlar dolores agudos o para estabilizar fracturas, extremidades o articulaciones que pudieran estar afectadas. Use abrazaderas elásticas o termoplásticas ajustables para ayudar a mantener la alineación correcta del cuerpo. Mantenga las articulaciones en posiciones de máxima función en vez de posiciones de máximo grado. Evite la inmovilización prolongada.

Técnicas de estimulación

- Estimulación eléctrica percutánea de los nervios (TENS): estimulación controlada eléctrica de bajo voltaje aplicada a grandes fibras nerviosas periféricas mielinizadas por medio de electrodos cutáneos para inhibir la transmisión del dolor. Los pacientes con dolores leves o moderados se pueden beneficiar de una prueba de TENS para ver si es eficaz en reducir el dolor. TENS es una intervención de poco riesgo. Un estudio cruzado, pequeño (N = 41) encontró que el 72% de los usuarios calificaron a la TENS igual de eficaz o muy eficaz en comparación con aquellos que utilizaban la intervención de comparación (27%) o la intervención placebo (36%). Más aún, un número de participantes clínicamente importantes continuaron usando TENS un año después (n = 10), en contraste con las otras dos afecciones (combinado n = 5). Los tres grupos de tratamiento fueron bien tolerados, pero no se dispone de pruebas concluyentes que muestren beneficio alguno de la TENS o la electroanalgesia espinal percutánea (EET) sobre el placebo en esta población con dolor a causa del cáncer.[2][[Grado de comprobación: I](#)]

Modalidades integrales

Masaje, presión y vibración

- Las técnicas de estimulación física tienen efectos mecánicos directos en los tejidos y mejoran la relajación cuando se aplican con suavidad. Las masas tumorales no deben manipularse con intensidad.

La terapia de masaje constituye una modalidad integral que ha sido investigada como complemento auxiliar de las intervenciones de apoyo durante el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer. Ensayos clínicos y preclínicos han observado que el masaje reduce el dolor mediante la reducción de las concentraciones de cortisol, aumentando las concentraciones de serotonina y dopamina, estimulando la emisión de endorfinas y estimulando la circulación linfática y sanguínea. El masaje puede mejorar los efectos de los medicamentos analgésicos y disminuir la inflamación y el edema. Existen pruebas amplias que sustentan la función del masaje en la reducción del dolor relacionado con afecciones musculares tales como espasmos musculares y tensión.[3-6] El masaje puede también ejercer una función en el tratamiento del dolor que podrían ocasionar ciertos procedimientos.

En uno de los ensayos aleatorizados más numerosos, 380 adultos con cáncer avanzado recibieron seis ciclos de terapia de masaje o toque durante 30 minutos por un período de dos semanas.[3] Si bien los beneficios inmediatos de la terapia de masaje fueron significativamente mayores que los de la terapia de toque, los beneficios no permanecieron, según el Brief Pain Inventory. Sin embargo, un gran número de

pacientes no fueron incluidos en la evaluación de resultados inmediatos o resultados permanentes. Los que recopilaban los datos, tampoco estuvieron blindados ante ese brazo del estudio, lo que pudo conllevar cierta exageración de los efectos de la terapia de masaje o de toque.

Se han publicado varios análisis que exploran la función del masaje en el tratamiento del dolor por cáncer u otras áreas de los cuidados de apoyo. En un análisis de Cochrane sobre la función de la terapia de masaje con aromaterapia o sin esta como componente del cuidado de apoyo,[7] tres estudios observaron una reducción del dolor luego de la intervención y se dio cuenta de reducciones en los puntajes de dolor entre 30 y 39% luego de la terapia de masaje en comparación con el tratamiento usual. Otro estudio informó sobre la función del masaje dentro del contexto de los cuidados de apoyo en el cáncer, se resaltó el dolor y se concluyó que las pruebas son alentadoras pero su efecto es pequeño.[5] Se necesitan ensayos adicionales.

Si bien los beneficios de la terapia de masaje en el cáncer pueden ser mixtos, los ensayos actuales indican que la terapia de masaje es inocua para los pacientes de cáncer. Sin embargo, se deben tomar ciertas precauciones cuando se aplica terapia de masaje a los pacientes de cáncer:

- Evite aplicar masajes directamente en una herida abierta, hematomas o áreas con abrasiones cutáneas.
- Evite aplicar masajes en el sitio del tumor.
- Evite aplicar masajes en sitios con trombosis venosa profunda.
- Evite aplicar masajes en el tejido blando irradiado.[8]

Acupuntura

- La acupuntura aplica agujas, calor, presión y otros tratamientos a uno o más sitios de la piel conocidos como puntos de acupuntura y, con frecuencia, es solicitada por pacientes de cáncer para el control del dolor. (Para mayor información en inglés, consultar el sumario del PDQ [Acupuntura](#)³³ para un análisis integral de las pruebas que sustentan el desempeño de la acupuntura en el tratamiento del dolor).

Intervenciones de conducta cognitiva

Las intervenciones de la conducta cognitiva son una parte importante de una estrategia multimodal para el control del dolor. Ayudan a dar al paciente un sentido de control y a desarrollar habilidades para lidiar con la enfermedad y sus síntomas. Las guías hechas por un grupo de expertos en evaluación de los Institutos Nacionales de Salud indican que una integración de estrategias farmacológicas y del comportamiento para el tratamiento del dolor y del insomnio.[9] Otros estudios indican que una intervención conductual enfocada en síntomas específicos, como el dolor y la fatiga, pueden reducir de forma significativa la carga que representan los síntomas en sí y mejorar la calidad de vida de los pacientes de cáncer.[10][Grado de comprobación: I] Se necesita de expectativas realistas para llevar a cabo intervenciones conductuales cognitivas. Un estudio [11][Grado de comprobación: I] de intervención de conducta cognitiva para el manejo del dolor, asignó de forma aleatoria a 57 pacientes (la mayoría de las cuales tenían cáncer metastásico de mama y se mantenían con

dosis diarias de opioides para el dolor) a tres intervenciones de 20 minutos realizadas mediante una cinta de audio magnetofónica (relajamiento muscular progresivo [RMP], inducción positiva del humor o una forma de distracción) o a un control de no intervención. Una enfermera de investigación proveyó a los pacientes de cintas de audio, les dio unas instrucciones breves y les pidió que escucharan las cintas por lo menos cinco veces por semana durante dos semanas; más de la mitad de los pacientes dijeron haber cumplido con el mandato. El elemento de relajación y el de "distracción" (cintas de información autoseleccionadas) produjeron efectos inmediatos significativos en el dolor, pero las cintas de inducción a un humor positivo no mostraron efecto alguno. Los efectos, sin embargo, ni se sostuvieron durante el manejo de los síntomas en general, ni afectaron el manejo del dolor en otros momentos. Una conclusión de este estudio es que idealmente, las intervenciones deben parearse con las preferencias del paciente; para un efecto más duradero, puede necesitarse de instrucciones adicionales y apoyo según indican otros estudios.

Las intervenciones que se introducen temprano en el curso de la enfermedad tienen más posibilidades de éxito porque los pacientes las pueden aprender y practicar mientras tienen suficiente energía y fuerzas. Se deberá dar información sobre esto a los pacientes y a sus familias y animarlos a que prueben varias estrategias y que escojan una o más de estas técnicas de la conducta cognitiva para usarlas con regularidad:

Relajación e imaginación

- Se deberá usar técnicas sencillas de relajación (vea los ejemplos más adelante) para episodios de dolor breve (por ejemplo, durante procedimientos). Se prefiere las técnicas sencillas y breves cuando la capacidad del paciente para concentrarse está afectada por el dolor grave, por un alto grado de ansiedad o por el cansancio.

Hipnosis

- Las técnicas hipnóticas se pueden usar para inducir la relajación y combinar con otras estrategias de la conducta cognitiva.[12][[Grado de comprobación: I](#)] La hipnosis es eficaz en aliviar el dolor en individuos que se pueden concentrar bien, puede usar imágenes mentales y están motivados a practicar. Un estudio aleatorizado no ciego sobre la hipnosis preoperatoria en mujeres que estaban siendo sometidas a una biopsia de mama escisional o a tioletomía reveló que las mujeres que se sometieron a hipnosis requirieron un menor uso de propofol y lidocaina durante la cirugía y obtuvieron una puntuación menor en las mediciones del dolor, náusea, fatiga, incomodidad y disgusto al momento de dárseles de alta.[13][[Grado de comprobación: I](#)]

Distracción cognitiva y cambio de panorama

- El enfoque de la atención en otros estímulos que no sean el dolor ni las emociones negativas que lo acompañan puede implicar distracciones internas (por ejemplo, contar, orar o hacer autoafirmaciones como "Yo puedo soportarlo") y externas (por ejemplo, escuchar música, ver televisión, conversar, escuchar la lectura de alguien o el uso de un punto de enfoque visual). En otra técnica relacionada llamada la reevaluación cognitiva, los pacientes aprenden a vigilar sus pensamientos negativos, evaluarlos y reemplazarlos con imágenes y pensamientos más positivos.

Educación del paciente y la familia

- Se deberá proporcionar información e instrucciones orales y escritas acerca del dolor, la evaluación del dolor y el uso de fármacos y otros métodos para aliviar el dolor.[14-16][[Grado de comprobación: I](#)] La educación del paciente deberá hacer énfasis en que casi todo dolor puede ser controlado efectivamente. Se deberá discutir las principales barreras para el control efectivo del dolor (véase la lista sobre las [Barreras para el control eficaz del dolor relacionado con el cáncer](#)³⁴ en la sección titulada [Descripción](#)³⁵ de este sumario) para corregir los conceptos erróneos del paciente y la familia. Los proveedores de la salud necesitan tomar en cuenta la interpretación de los miembros de la familia sobre el dolor del paciente cuando proveen servicios de educación sobre el control del dolor ya que muchas de las personas que se encargan de los cuidados del paciente tienden a sobreestimar los episodios de dolor del paciente.[17][[Grado de comprobación: II](#)] Se ha descrito programas de intervención educativa para ayudar a aquellos pacientes que tienen cáncer y sus familias a manejar el dolor y el mismo puede mejorar los resultados clínicos.[18][[Grado de comprobación: II](#)] Estos programas se basan en principios de aprendizaje en adultos e incorporan estrategias claves que incluyen la disponibilidad de información mediante detalle académico, edificación de habilidades con la ayuda en curso de un adiestramiento por una enfermera y apoyo interactivo del cuidado.[19][[Grado de comprobación: IV](#)];[20][[Grado de comprobación: I](#)] La capacitación de la pareja para participar en el tratamiento del dolor en el cáncer aumenta su propia eficacia para controlar el dolor y otros síntomas en el ser querido.[21][[Grado de comprobación: II](#)]

Psicoterapia y apoyo estructurado

- Algunos pacientes se benefician de la psicoterapia a corto plazo que proporcionan los profesionales capacitados. Los pacientes cuyo dolor es particularmente difícil de controlar y que desarrollan síntomas de depresión clínica o trastornos de adaptación deberán ser enviados a un psiquiatra o psicólogo para que les haga un diagnóstico. No se debe desatender la relación entre un dolor mal controlado, la depresión y los pensamientos de suicidio.

Grupos de apoyo y consejo pastoral

- Debido a que muchos pacientes se pueden beneficiar de los grupos de apoyo integrados por otras personas que están en la misma situación, los médicos deberán estar al tanto de grupos activos localmente y ofrecer esta información a los pacientes y a sus familias. Los miembros del consejo pastoral del equipo al cuidado de la salud deberán participar en reuniones para discutir las necesidades y el tratamiento de los pacientes. Deben ser también una fuente de información sobre los recursos comunitarios que ofrecen atención espiritual y apoyo social.

Ejercicios de relajación [Nota: Adaptado y reproducido con permiso del McCaffery M, Beebe A: Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. St. Louis, Mo: CV Mosby Co, 1989.]

- Ejercicio 1. Respiración rítmica lenta para relajarse

- aspire lenta y profundamente, manteniendo el estómago y los hombros relajados.
- Al exhalar lentamente, sienta que usted mismo está empezando a relajarse; sienta la tensión salir de su cuerpo.
- Ahora aspire y exhale lenta y regularmente, al ritmo que sea cómodo para usted. Tal vez quiera intentar la respiración abdominal.
- Para ayudarle a concentrar en su respiración y respirar lenta y rítmicamente: (a) aspire al mismo tiempo que se dice a sí mismo en silencio, "inhale, dos, tres"; (b) exhale al mismo tiempo que se dice a sí mismo en silencio, "afuera, dos, tres" o cada vez que exhale, dígame a sí mismo una palabra como "calma" o "relájate".
- Haga los pasos del 1 al 4 una sola vez o repita los pasos 3 y 4 hasta por 20 minutos.
- Termine con una respiración lenta y profunda. Al exhalar, dígame a sí mismo, "Me siento alerta y relajado".

Ejercicio 2. Toques sencillos, masaje o calor para la relajación

- Los toques y el masaje son métodos seculares para ayudar a otros a relajarse. Ver los siguientes ejemplos:
 - Toques breves o masaje (por ejemplo, tomar las manos o tocar o frotar brevemente el hombro de una persona).
 - Remojar los pies en una vasija con agua caliente o envolver los pies en una toalla mojada, caliente.
 - Un masaje (de 3 a 10 minutos) puede darse a todo el cuerpo o limitarse a la espalda, los pies o las manos. Si el paciente es recatado o no se puede mover o voltear fácilmente en la cama, piense en un masaje de manos y pies.
- Use un lubricante caliente (por ejemplo, un tazón pequeño de loción para las manos se puede calentar en el horno de microondas o una botella de loción se puede calentar poniéndola en un lavamanos con agua caliente por unos 10 minutos).
- El masaje para relajar generalmente se da al pasar la mano con movimientos suaves, largos y lentos. (Los movimientos rápidos, circulares y los apretones de los tejidos tienden a estimular la circulación y a aumentar la excitación.) Sin embargo, trate diversos grados de presión junto con diferentes tipos de masaje (por ejemplo, sobando y frotando suavemente). Determine cuál se prefiere.
- Especialmente para las personas ancianas, el frotar la espalda para producir efectivamente relajación puede consistir en un máximo de 3 minutos de toques lentos y rítmicos (cerca de 60 golpes por minuto) a ambos lados de la espina dorsal, desde la coronilla hasta la parte baja de la espalda. Las manos se mantienen en contacto continuo con la espalda al empezar con una mano hacia abajo de la espalda al mismo tiempo que la otra mano se detiene en la parte baja de la espalda y se levanta. Dedique tiempo al masaje con regularidad. Esto le ofrece al paciente la oportunidad de poder anticipar y depender de algo.

Ejercicio 3. Experiencias pasadas apacibles

Quizás le ha pasado algo hace tiempo que le produjo paz y calma. Puede aprovechar esa experiencia pasada para que le proporcione paz o calma ahora. Piense en estas preguntas:

- ¿Recuerda alguna situación, hasta en su infancia, en la que sintió calma, paz, seguridad, esperanza, tranquilidad?
- ¿Ha soñado alguna vez despierto acerca de algo apacible? ¿En qué pensaba?
- ¿Cuando escucha música, percibe una sensación de estar soñando? ¿Cuál es su música favorita?
- ¿Tiene alguna poesía favorita que le parece alentadora o tranquilizadora?
- ¿Ha participado alguna vez en alguna religión en forma activa? ¿Tiene lecturas, oraciones o cantos favoritos? Aun cuando no las haya oído o haya pensado en ellas por muchos años, las experiencias religiosas de su infancia todavía pueden resultar muy tranquilizantes.

Puntos adicionales: algunas de las cosas de las que recuerda como respuesta a estas preguntas, como su música u oración favorita, puedan ser grabadas. Luego, puede escuchar la grabación cuando lo desee. Si tiene buena memoria, puede cerrar simplemente los ojos y recordar los acontecimientos o las palabras.

Ejercicio 4. Escuchar activamente música grabada

- Obtenga lo siguiente:
 - Grabadora de casete o de cintas. (Las máquinas pequeñas, de baterías son más convenientes.)
 - Audífonos o juego de auriculares. (Este es un estímulo más exigente que tener un altavoz a unos cuantos pies de distancia y evita molestar a otros).
 - Casetes grabados con la música que le gusta. (La mayoría de las personas prefiere música rápida, viva, pero algunas eligen escoge música relajante. Otras opciones son las rutinas cómicas, actividades deportivas, programas viejos de radio o narraciones.)
- Marque el ritmo de la música; por ejemplo, siga el ritmo tamborileando con los dedos o moviendo la cabeza. Esto le ayuda a concentrarse en la música y no en su malestar.
- Mantenga abiertos los ojos y enfóquelos continuamente en un punto u objeto fijos. Si desea cerrar los ojos, imagínese algo sobre la música.
- Escuche la música a un volumen cómodo. Si aumenta el malestar, trate de aumentar el volumen; disminuya el volumen cuando disminuya el malestar.
- Si estos pasos no son suficientemente eficaces, trate de añadir o cambiar uno o varios de los siguientes: hágase un masaje al ritmo de la música; pruebe otra música; marque el ritmo de la música en más de una forma (por ejemplo, golpee con el pie y con el dedo al mismo tiempo).

Puntos adicionales: muchos pacientes han encontrado que esta técnica les ayuda. Tiende a ser muy popular, probablemente porque, por lo general, el equipo es fácil de conseguir y es algo de la vida diaria. Otras ventajas son que es fácil de aprender y no es exigente ni física ni mentalmente. Si usted tiene mucho cansancio, puede simplemente escuchar la música y omitir marcar el ritmo o concentrarse en un punto.

Bibliografía

1. Kalauokalani D, Franks P, Oliver JW, et al.: Can patient coaching reduce racial/ethnic disparities in cancer pain control? Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Pain Med* 8 (1): 17-24, 2007 Jan-Feb. [\[PUBMED Abstract\]](#)
2. Robb KA, Newham DJ, Williams JE: Transcutaneous electrical nerve stimulation vs. transcutaneous spinal electroanalgesia for chronic pain associated with breast cancer treatments. *J Pain Symptom Manage* 33 (4): 410-9, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
3. Kutner JS, Smith MC, Corbin L, et al.: Massage therapy versus simple touch to improve pain and mood in patients with advanced cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149 (6): 369-79, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. Calenda E: Massage therapy for cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 10 (4): 270-4, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Ernst E: Massage therapy for cancer palliation and supportive care: a systematic review of randomised clinical trials. *Support Care Cancer* 17 (4): 333-7, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Hughes D, Ladas E, Rooney D, et al.: Massage therapy as a supportive care intervention for children with cancer. *Oncol Nurs Forum* 35 (3): 431-42, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S: Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD002287, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Geccedi RA: Massage therapy for patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 6 (1): 52-4, 2002 Jan-Feb. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Integration of behavioral and relaxation approaches into the treatment of chronic pain and insomnia. NIH Technology Assessment Panel on Integration of Behavioral and Relaxation Approaches into the Treatment of Chronic Pain and Insomnia. *JAMA* 276 (4): 313-8, 1996 Jul 24-31. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. Given B, Given CW, McCorkle R, et al.: Pain and fatigue management: results of a nursing randomized clinical trial. *Oncol Nurs Forum* 29 (6): 949-56, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Anderson KO, Cohen MZ, Mendoza TR, et al.: Brief cognitive-behavioral audiotape interventions for cancer-related pain: Immediate but not long-term effectiveness. *Cancer* 107 (1): 207-14, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Butler LD, Koopman C, Neri E, et al.: Effects of supportive-expressive group therapy on pain in women with metastatic breast cancer. *Health Psychol* 28 (5): 579-87, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Montgomery GH, Bovbjerg DH, Schnur JB, et al.: A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *J Natl Cancer Inst* 99 (17): 1304-12, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)

14. Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, et al.: Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. J Clin Oncol 19 (8): 2206-12, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Miaskowski C, Dodd M, West C, et al.: Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. J Clin Oncol 22 (9): 1713-20, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
16. Miaskowski C, Dodd M, West C, et al.: The use of a responder analysis to identify differences in patient outcomes following a self-care intervention to improve cancer pain management. Pain 129 (1-2): 55-63, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. Redinbaugh EM, Baum A, DeMoss C, et al.: Factors associated with the accuracy of family caregiver estimates of patient pain. J Pain Symptom Manage 23 (1): 31-8, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
18. Aubin M, Vézina L, Parent R, et al.: Impact of an educational program on pain management in patients with cancer living at home. Oncol Nurs Forum 33 (6): 1183-8, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
19. West CM, Dodd MJ, Paul SM, et al.: The PRO-SELF(c): Pain Control Program--an effective approach for cancer pain management. Oncol Nurs Forum 30 (1): 65-73, 2003 Jan-Feb. [\[PUBMED Abstract\]](#)
20. Lin CC, Chou PL, Wu SL, et al.: Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain. Pain 122 (3): 271-81, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
21. Keefe FJ, Ahles TA, Sutton L, et al.: Partner-guided cancer pain management at the end of life: a preliminary study. J Pain Symptom Manage 29 (3): 263-72, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Radioterapia

La radioterapia (RT) se ha establecido como un tratamiento eficaz contra el dolor ocasionado por la metástasis ósea. La radioterapia local, de medio cuerpo o cuerpo entero refuerza la eficacia de los fármacos analgésicos y otros tratamientos no invasivos afectando directamente la causa del dolor (es decir, reduce la masa del tumor primario metastásico).[1][[Grado de comprobación: I](#)] La RT reduce tanto el dolor y su interferencia con el funcionamiento de aquellos pacientes ambulatorios de cáncer con metástasis ósea sintomática.[2]

Radiación de haz externo para la metástasis ósea

La radioterapia de haz externo (RTHE) produce una reducción significativa del dolor óseo en un 50 a 80% de los pacientes, con un alivio completo del dolor entre 30 y 50% de los

pacientes.[3] Los programas de dosis fraccionadas que se utilizan para las metástasis óseas dolorosas varían considerablemente. Los esquemas de fraccionamiento común incluyen 30 Gy en diez fracciones, 24 Gy en seis 20Gy en cinco fracciones, fracciones y 8 Gy en una fracción. Los regímenes con RTHE de una o múltiple fracciones son igualmente eficaces cuando la RT se administra a fin de aliviar el dolor; sin embargo, la repetición del tratamiento se necesita con mayor frecuencia luego de una RT de fracción única.[4][[Grado de comprobación: I](#)];[2] Los cursos de RT fraccionada se han relacionado con la necesidad de repetir el tratamiento en 8% de los pacientes contra la necesidad de repetir el tratamiento en 20% de los pacientes luego de una fracción única.[3-8][[Grado de comprobación: I](#)]

La selección de la dosis y el fraccionamiento debe lograr un equilibrio entre la cantidad de RT que se requiere para eliminar las células tumorales y la cantidad que afectaría de manera adversa las células normales o que permitirían la reparación del tejido dañado. Los datos provenientes de varios ensayos prospectivos aleatorizados no han logrado mostrar aumento alguno en las tasas de toxicidad a largo plazo con el uso de RT paliativa de una sola fracción en comparación con una terapia multifraccionada. Además de las consideraciones para el control del dolor, su incidencia en el paciente y las personas encargadas de su cuidado con relación al número de tratamientos administrados es algo que debe tomarse en cuenta ya que muchos pacientes encuentran que el tratamiento de una sola fracción es conveniente. Otro asunto a tomar en cuenta es el costo del tratamiento, ya que los regímenes de un solo fraccionamiento resultan menos costosos por el número reducido de tratamientos con RT que se efectúan.

La RT corporal estereotáctica (RTCE) se utiliza para el tratamiento de las metástasis óseas mediante la administración de dosis altas de RT de forma sumamente conformal. Por lo general se usa para el tratamiento de la enfermedad metastásica de la columna vertebral, la RTCE administra dosis grandes con un gradiente inclinado de dosificación, por tanto evadiendo presuntamente las estructuras neurológicas adyacentes. La mayoría de los datos sobre la RTCE vienen de estudios retrospectivos de una sola institución. La complejidad de delinear el objetivo, dosis total y fraccionamiento está aún por definirse totalmente. La RTCE se puede usar también cuando se requiere volver a aplicar el tratamiento en áreas que habían sido previamente irradiadas. Los datos relacionados con la dosis de RT o la selección de pacientes para el tratamiento de la RTCE con metástasis ósea, dolorosa y recidivante de la columna vertebral, aún no son definitivos.[9]

La exacerbación del dolor, la cual se define como un aumento del dolor luego de la RT paliativa, es algo que se puede presentar aunque su incidencia no está bien documentada. Un ensayo controlado relativamente pequeño, prospectivo, aleatorizado en el que se comparó 8 Gy en una sola fracción con 20 Gy en cinco fracciones, informó que hubo exacerbación del dolor en 15 de 44 pacientes (34%) para una mediana de duración de 3 días. La exacerbación se presentó en 10 de 23 pacientes (44%) en el grupo de 8 Gy y en 5 de 21 pacientes (24%) en el grupo de 20 Gy. [10][[Grado de comprobación: I](#)] Un estudio multicéntrico incluyó tres clínicas para pacientes ambulatorios con 111 pacientes a fin de determinar la incidencia de la exacerbación del dolor luego de una RT paliativa. La exacerbación del dolor se describió como un aumento de la gravedad del dolor antes de lograr la mejoría lo que se distingue del avance del dolor al requerir el peor puntaje del dolor y su regreso al grado inicial de dolor con la toma de analgésicos luego de aumentar la exacerbación. La mayoría de los pacientes recibieron 8 Gy en una sola fracción (64%) o 20Gy en cinco fracciones (25%). La incidencia total de exacerbación del dolor fue 40% (39% con 8 Gy y 41% con fracciones múltiples).[11][[Grado de comprobación: II](#)]

El uso de RT con bisfosfonatos se ha evaluado en varios ensayos prospectivos. La combinación de ácido zolendróico ya sea con dosis de RT paliativa más altas (30 Gy en diez fracciones) o dosis más bajas de RT (15 Gy en cinco fracciones) para el tratamiento de la metástasis óseas osteolíticas u osteoblásticas dolorosas de carácter únicas o múltiples en pacientes de cáncer de mama se evaluó en un ensayo aleatorizado, controlado en fase IVI.[12] Se administró ácido zolendróico, 4 mg, cada 28 días comenzando con RT. No hubo diferencia en los puntajes analgésicos o de dolor entre los dos regímenes. Sin embargo, no se ha mostrado que la combinación de estos fármacos con la RT sea superior a la RT sola para el alivio del dolor. Se necesitan ensayos prospectivos adicionales.

Radiofármacos

También se utilizan radiofármacos en la paliación de la metástasis ósea dolorosas. Las inyecciones intravenosas solas con radiofármacos de rayos beta como el yodo 131, ortofosfato de fósforo 32 y estroncio 89 al igual que radiofármacos nuevos como el retenio 186 y el samario 153 pueden reducir el dolor en las metástasis óseas diseminadas.[13,14][Grado de comprobación: II];[15,16] Las tasas de respuesta oscilan de 20 a 85% , dependiendo del radiofármaco que se utilice.

Estos radiofármacos se usan por lo general para el tratamiento de metástasis osteoblásticas cuando hay varios sitios sintomáticos o cuando el número de sitios exceden el tratamiento razonable con RTHE. La metástasis osteolítica de volumen pequeño podría responder ante los radiofármacos, pero la enfermedad osteolítica de volumen grande por lo general no responde. En los pacientes que no cuentan con un alivio del dolor adecuado, los estudios muestran que aproximadamente la mitad de los pacientes que se tratan con radiofármacos responden ante un segundo tratamiento. Un ensayo prospectivo multicéntrico, abierto con samario indicó que las dosis múltiples (es decir, más de dos dosis) se pueden administrar a los pacientes de cáncer avanzado y metástasis ósea con beneficios repetidos e inocuidad adecuada si hubo una respuesta inicial a la dosis inicial de samario.[17][Grado de comprobación: II]

Los datos disponibles no indican que estos radiofármacos eliminaran la necesidad de administrar RTHE.[9] Estudios limitados comparan la eficacia de un radiofármaco con otro. En un ensayo aleatorizado pequeño en el que se comparó estroncio con samario en pacientes con metástasis ósea dolorosa, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el grado de analgesia observado. La toxicidad, principalmente hematológica, fue de igual manera similar.[18]

Ablación por radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia (ARF) es un método relativamente nuevo para el tratamiento de la metástasis ósea sintomática. A través del uso de la energía electromagnética, la ARF induce a la energía térmica que daña los tejidos circundantes al electrodo insertado. La destrucción del tejido depende tanto de la temperatura lograda como de la duración del calor. Mediante el uso de guiamiento por imagenología, la meta de la ARF es mantener una temperatura entre 55°C y 100°C de 4 a 6 minutos para lograr la eliminación de células. Dado lo lento de la conducción térmica a través del tejido, la duración del tratamiento puede aumentar hasta 30 minutos. Los informes preliminares indican que la ARF puede lograr la paliación en pacientes de metástasis ósea dolorosas.[19-22],[23][Level of evidence: III]

En un período de 27 meses no consecutivos, 43 pacientes se sometieron a una ARF. De los 43 pacientes, 41 (95%) presentaron una disminución del peor de los dolores (en por lo menos 2 puntos en una escala de 11 puntos) y que se mantuvo por hasta 24 horas. Luego de alcanzar su punto pico en la primera semana la dosis diaria equivalente a la morfina disminuyó significativamente durante la octava y la duodécima semana antes de aumentar de nuevo en la semana número 24. Tres pacientes presentaron efectos adversos como quemaduras de segundo grado en la piel en el lugar del parche que hizo tierra, incontinencia de la vejiga y los intestinos luego de un tratamiento de la lesión sacra, y una fractura acetabular 6 semanas luego de la ARF de una lesión pélvica.[22] Otros informes de casos no controlados confirman estos hallazgos. Se necesitan más estudios para determinar los riesgos y beneficios potenciales.

Bibliografía

1. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al.: Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (3): 765-75, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
2. Wu JS, Monk G, Clark T, et al.: Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: a quality assurance study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18 (7): 539-44, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
3. Chow E, Harris K, Fan G, et al.: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 25 (11): 1423-36, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al.: Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97 (11): 798-804, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, et al.: Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol* 89 (2): 150-5, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Sande TA, Ruenes R, Lund JA, et al.: Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomised multicentre trial. *Radiother Oncol* 91 (2): 261-6, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al.: Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 79 (3): 278-84, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al.: Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 75 (1): 54-63, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)

9. Lutz S, Berk L, Chang E, et al.: Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 (4): 965-76, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P, et al.: Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy--a nested randomized control trial. *Support Care Cancer* 15 (4): 451-5, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Hird A, Chow E, Zhang L, et al.: Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75 (1): 193-7, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Atahan L, Yildiz F, Cengiz M, et al.: Zoledronic acid concurrent with either high- or reduced-dose palliative radiotherapy in the management of the breast cancer patients with bone metastases: a phase IV randomized clinical study. *Support Care Cancer* 18 (6): 691-8, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Cheng A, Chen S, Zhang Y, et al.: The tolerance and therapeutic efficacy of rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in advanced cancer patients with painful osseous metastases. *Cancer Biother Radiopharm* 26 (2): 237-44, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Liepe K, Runge R, Kotzerke J: Systemic radionuclide therapy in pain palliation. *Am J Hosp Palliat Care* 22 (6): 457-64, 2005 Nov-Dec. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al.: Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 63 (5): 940-5, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
16. Coronado M, Redondo A, Coya J, et al.: Clinical role of Sm-153 EDTMP in the treatment of painful bone metastatic disease. *Clin Nucl Med* 31 (10): 605-10, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al.: Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexicidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 109 (3): 637-43, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
18. Baczyk M, Czepczyński R, Milecki P, et al.: ⁸⁹Sr versus ¹⁵³Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun* 28 (4): 245-50, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
19. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al.: Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 116 (4): 989-97, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
20. Callstrom MR, Charboneau JW: Image-guided palliation of painful metastases using percutaneous ablation. *Tech Vasc Interv Radiol* 10 (2): 120-31, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)

21. Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, et al.: Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation--prospective trial interim analysis. *Radiology* 241 (2): 572-80, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
22. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al.: Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 22 (2): 300-6, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
23. Thacker PG, Callstrom MR, Curry TB, et al.: Palliation of painful metastatic disease involving bone with imaging-guided treatment: comparison of patients' immediate response to radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol* 197 (2): 510-5, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]

Intervenciones paliativas invasoras

Nota: algunas referencias bibliográficas en el texto de esta sección van seguidas de un grado de comprobación científica. Los Consejos Editoriales del PDQ utilizan un sistema de clasificación formal para ayudar al lector a juzgar la solidez de las pruebas relacionadas con los resultados observados en una estrategia terapéutica. (Para mayor información, consultar el sumario del PDQ sobre [Grados de comprobación científica](#) ³⁶.)

Las propuestas analgésicas menos invasoras deben preceder las propuestas paliativas invasoras. Sin embargo, para una minoría de pacientes para los cuales la terapia de la conducta, la terapia física y la de fármacos no alivian el dolor, la terapia invasora puede ser útil.

Bloqueo nervioso

El dolor que es intratable por otros medios se puede controlar por la aplicación de un anestésico local o de un fármaco neuroléptico. El bloqueo nervioso se efectúa por varias razones:

- **Diagnóstico:** para determinar la fuente del dolor (por ejemplo, vías somáticas en vez de simpáticas).
- **Terapéutica:** para tratar condiciones dolorosas que responden a los bloqueos nerviosos (por ejemplo, bloqueo celíaco para el dolor del cáncer pancreático).
- **Pronóstico:** para predecir el resultado de intervenciones de larga duración (por ejemplo, infusiones, neurólisis, rizotomía).
- **Anticipación:** para evitar dolor relacionado con el procedimiento.

Una inyección única de un fármaco no destructor tal como la lidocaína o la bupivacaína, solas o en combinación con un corticosteroide antiinflamatorio para producir un efecto de larga duración, puede proporcionar alivio local de la compresión de un nervio o una raíz. La colocación de un catéter de infusión en un ganglio simpático extiende el bloqueo simpático de horas a días o semanas. Se puede usar fármacos destructores tales como el etanol o el fenol para efectuar una neurólisis en sitios identificados por anestesia local como apropiados para el alivio

permanente del dolor y también para destruir las estructuras del sistema nervioso central. La eficacia de los bloqueos simpáticos neurolépticos pueden variar según los mecanismos de dolor subyacentes que participen. En pacientes con mecanismos de dolor múltiple, los bloqueos simpáticos neurolépticos pueden servir como técnicas adyuvantes de los medicamentos analgésicos.[1][[Grado de comprobación: II](#)]

Intervenciones neurológicas

Se puede utilizar la neurocirugía para implantar dispositivos que suministran fármacos o para estimular por electricidad estructuras neurales. La ablación quirúrgica de las vías del dolor debería reservarse, así como el bloqueo neuroléptico, para situaciones en las cuales otras terapias son ineficaces o poco toleradas. En general, la elección de un procedimiento neuroquirúrgico está basada en la ubicación y el tipo del dolor (somático, visceral, desaferente), la condición general del paciente y su expectativa de vida y la pericia y el tratamiento de los cuales se dispone.

Control del dolor a causa de los procedimientos

Muchos procedimientos de diagnóstico y terapéuticos son dolorosos para los pacientes. Trate profilácticamente el dolor que se espera esté relacionado con un procedimiento e integre las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas de manera complementaria.

Use anestésicos locales y opioides de acción corta para controlar los dolores relacionados con una intervención quirúrgica, dejando tiempo suficiente para que el fármaco alcance el efecto terapéutico completo. Los ansiolíticos y sedantes se pueden usar para reducir la ansiedad o para producir sedación.

Las intervenciones del comportamiento y cognitivas, tales como la imaginación o la relajación, son útiles para controlar el dolor y la ansiedad relacionados con un procedimiento. (Por ejemplos de ejercicios de relajación, ver la sección sobre [Intervenciones de conducta cognitiva](#)³⁷.) Por lo general, los pacientes toleran mejor los procedimientos cuando tienen conocimiento sobre lo que pueden esperar de estos.

Ofrezca la opción de que un familiar o amigo acompañe al paciente para brindarle apoyo.

Bibliografía

1. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A: Pain mechanisms involved and outcome in advanced cancer patients with possible indications for celiac plexus block and superior hypogastric plexus block. Tumori 88 (3): 243-5, 2002 May-Jun. [[PUBMED Abstract](#)]

Plan para dar de alta al paciente

Es posible que el paciente y los familiares tengan dificultad en recordar los detalles del plan para controlar el dolor. Por eso, se les deberá entregar un plan escrito para el control del dolor. El paciente y la familia deben recibir instrucciones claras para saber con quién se deben comunicar por teléfono si tienen preguntas más urgentes relacionadas con el manejo del dolor.

Tratamiento de pacientes de edad avanzada

Como otros adultos, los pacientes de edad avanzada requieren una evaluación completa y un control intensivo del dolor. Sin embargo, estos pacientes corren el riesgo de no recibir suficiente tratamiento para el dolor debido a que se subestima su sensibilidad al dolor, se espera que ellos toleren bien el dolor y debido a conceptos erróneos acerca de su capacidad de beneficiarse del uso de los opioides. Los puntos para evaluar y tratar el dolor de cáncer en pacientes de más edad incluyen:

- Enfermedades crónicas y múltiples fuentes del dolor.

La edad y los complejos regímenes de medicación los pone en mayor riesgo de sufrir de la acción recíproca de un fármaco con otro y de un fármaco con una enfermedad.

- Impedimentos visuales, auditivos, motores y cognitivos.

Es posible que esté impedido el uso de instrumentos análogos sencillos descriptivos, numéricos y visuales de evaluación del dolor. Los pacientes impedidos cognitivamente pueden requerir escalas más simples y evaluaciones más frecuentes del dolor.

- Efectos secundarios de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Aunque sean eficaces solos o como adjuntos a los opioides, es más probable que los AINE causen toxicidad renal y gástrica y otras reacciones de fármacos como son el impedimento cognitivo, el estreñimiento y los dolores de cabeza en pacientes de edad avanzada. Se debe tener en cuenta los otros AINE (por ejemplo, el trisalicilato de colina y magnesio) o la administración conjunta de los AINE con misoprostol para reducir la toxicidad gástrica.

- Eficacia de los opioides.

Las personas de edad avanzada tienden a ser más sensibles a los efectos analgésicos y depresivos del sistema nervioso central característicos de los opioides. Por lo general, el efecto máximo de los opioides es más elevado y el alivio del dolor puede durar más tiempo.

- Analgesia controlada por el paciente.

La eliminación más lenta del fármaco y una mayor sensibilidad a los efectos indeseables del fármaco (por ejemplo, deterioro cognitivo) indican la necesidad de una dosificación inicial cautelosa y de valoración y vigilancia subsiguientes de infusiones parenterales continuas.

- Otras vías alternas de administración.

Aunque es útil para los pacientes que tienen náuseas y vómito, la vía rectal puede ser inapropiada para pacientes de edad avanzada o débiles que son físicamente incapaces de ponerse el supositorio en el recto.

- Control posoperatorio del dolor.

Después de la cirugía, los cirujanos y otros miembros del equipo médico deberán mantener un contacto directo frecuente con el paciente anciano para volver a evaluar la calidad del control del dolor.

- Cambio de situación.

Cada vez que se mueva al paciente de edad avanzada (por ejemplo, del hospital a la casa o al asilo de ancianos) se debe reevaluar las estrategias para el control del dolor y hacer los ajustes apropiados.

Modificaciones a este sumario (04/06/2012)

Los sumarios del PDQ con información sobre el cáncer se revisan con regularidad y se actualizan en la medida en que se obtiene nueva información. Esta sección describe los cambios más recientes introducidos en este sumario a partir de la fecha arriba indicada.

[Evaluación del dolor](#)³⁸

Se añadió a Mañas et al. como [referencia 6](#)³⁹.

Se añadió a Black et al. como [referencia 16](#)⁴⁰.

Preguntas u opiniones sobre este sumario

Si tiene preguntas o algún comentario sobre este sumario, por favor envíelas a través del [formulario de opinión](#)⁴¹ disponible en nuestro portal de Internet, Cancer.gov/espanol.

Información sobre este sumario del PDQ

Propósito de este sumario

Este sumario del PDQ con información sobre el cáncer para profesionales de la salud provee información integral, revisada por expertos, con base en los datos probatorios sobre la fisiopatología y el tratamiento del dolor. Su propósito es servir como fuente de información y ayuda para los médicos que atienden a pacientes de cáncer. No provee pautas o recomendaciones formales para la toma de decisiones relacionadas con la atención de la salud.

Revisores y actualizaciones

El [Consejo Editorial sobre Cuidados Médicos de Apoyo del PDQ](#) ⁴² revisa y actualiza regularmente este sumario a medida que es necesario, el cual es editorialmente independiente del Instituto Nacional del Cáncer. El sumario refleja un revisión independiente de la literatura médica y no representa la política del Instituto Nacional del Cáncer o los Institutos Nacionales de la Salud.

Los miembros de este Consejo revisan mensualmente los artículos recién publicados para determinar si un artículo debería:

- discutirse en una reunión,
- citarse incluyendo el texto, o
- sustituir o actualizar un artículo ya citado.

Los cambios en los sumarios se deciden por medio de un proceso de consenso durante el que los miembros del Consejo evalúan la solidez de los datos probatorios en los artículos publicados y determinan la forma en que se debe incluir el artículo en el sumario.

Cualquier comentario o pregunta sobre el contenido de este sumario se debe enviar a la página del Internet Cancer.gov/espanol del NCI utilizando el [Formulario de comunicación](#) ⁴¹ (*Contact Form*). Se solicita no comunicarse con los miembros del Consejo para presentar preguntas o comentarios sobre los sumarios. Los miembros del Consejo no responderán preguntas individuales.

Grados de comprobación científica

Algunas referencias bibliográficas en este sumario vienen seguidas de un grado de comprobación científica. Estas designaciones tienen el propósito de ayudar al lector a evaluar la solidez de los hechos científico-estadísticos que sustentan el uso de intervenciones o abordajes específicos. El Consejo Editorial sobre Cuidados Médicos de Apoyo del PDQ utiliza un [sistema formal de jerarquización de la medicina factual](#) ³⁶ para establecer las designaciones del grado de comprobación científica.

Permisos para el uso de este sumario

PDQ es una marca registrada. Aunque el contenido de los documentos del PDQ se puede usar libremente como texto, este no se puede identificar como un sumario de información sobre cáncer del PDQ del NCI a menos que se reproduzca en su totalidad y se actualice regularmente. Sin embargo, se permitirá que un autor escriba una oración como, por ejemplo, “El sumario con información sobre el cáncer del PDQ del NCI sobre prevención del cáncer de mama indica los siguientes riesgos de manera sucinta: [incluir fragmento del sumario]”.

El formato preferido para una referencia bibliográfica de este sumario del PDQ es el siguiente:

National Cancer Institute: PDQ® Dolor. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última actualización: <MM/DD/YYYY>. Disponible en: <http://cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional>. Fecha de acceso: <MM/DD/YYYY>.

Las imágenes incluidas en este sumario se usan con permiso del autor, el artista o la casa editorial para su sola inclusión en los sumarios del PDQ. El permiso para usar las imágenes fuera del contexto de información del PDQ se debe obtener del propietario; el Instituto Nacional del Cáncer no lo puede otorgar. Para mayor información sobre el uso de las gráficas de este sumario, así como de muchas otras imágenes relacionadas con el cáncer, consultar [Visual Online](#)⁴³, una colección de más de 2.000 imágenes científicas.

Cláusula sobre el descargo de responsabilidad

La información en estos sumarios no se debe utilizar como base para determinar reembolsos por cuenta de las aseguradoras. Para mayor información sobre cobertura de seguros, consultar la página [Cómo hacer frente al cáncer](#)⁴⁴ disponible en Cancer.gov.

Para mayor información

En Cancer.gov/espanol, se ofrece más información sobre cómo comunicarse o recibir ayuda en la página [¿En qué podemos ayudarle?](#)⁴⁵. Las preguntas también se pueden enviar por correo electrónico utilizando el [Formulario de comunicación](#)⁴¹.

Obtenga más información del NCI

Llame al 1-800-4-CANCER begin_of_the_skype_highlighting 1-800-4-CANCER end_of_the_skype_highlighting

Para obtener más información, las personas que residen en los Estados Unidos pueden llamar gratis al Servicio de Información del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) al 1-800-4-CANCER begin_of_the_skype_highlighting 1-800-4-CANCER end_of_the_skype_highlighting (1-800-422-6237 begin_of_the_skype_highlighting 1-800-422-6237 end_of_the_skype_highlighting), de lunes a viernes de 8:00 a. m. a 8:00 p. m, hora del Este. Un especialista en información sobre el cáncer estará disponible para responder a sus preguntas.

Escribanos

Para obtener información del NCI, sírvase escribir a la siguiente dirección:

NCI Public Inquiries Office
Suite 3036A
6116 Executive Boulevard, MSC8322
Bethesda, MD 20892-8322

Busque en el portal de Internet del NCI

El [portal de Internet del NCI](#)⁴⁶ provee acceso en línea a información sobre el cáncer, ensayos clínicos, y otros portales de Internet u organizaciones que ofrecen servicios de apoyo y recursos para los pacientes con cáncer y sus familias. Para una búsqueda rápida, use la casilla de búsqueda en la esquina superior derecha de cada página Web. Los resultados de una gama

amplia de términos buscados incluirán una lista de las “Mejores Opciones,” páginas web que son escogidas de forma editorial que se asemejan bastante al término que usted busca.

Hay muchos lugares donde las personas pueden obtener materiales e información sobre tratamientos para el cáncer y servicios. Los hospitales pueden tener información sobre instituciones o regionales que ofrecen información sobre ayuda financiera, transporte de ida y vuelta para recibir tratamiento, atención en el hogar y sobre cómo abordar otros problemas relacionados con el tratamiento del cáncer.

Publicaciones

El NCI tiene folletos y otros materiales para pacientes, profesionales de la salud y el público en general. Estas publicaciones describen los diferentes tipos de cáncer, los métodos para tratarlo, pautas para hacerle frente e información sobre ensayos clínicos. Algunas publicaciones proveen información sobre las diferentes pruebas de detección del cáncer, sus causas y cómo prevenirlo, además de estadísticas e información sobre actividades de investigación llevadas a cabo en el NCI. Los materiales del NCI sobre estos y otros temas, se pueden solicitar en línea al [Servicio de Localización de Publicaciones del Instituto Nacional del Cáncer](#)⁴⁷ (National Cancer Institute Publications Locator) o imprimirse directamente. Estos materiales también se pueden solicitar con una llamada gratuita al Servicio de Información sobre el Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute's Cancer Information Service) al 1-800-4-CANCER `begin_of_the_skype_highlighting 1-800-4-CANCER end_of_the_skype_highlighting` (1-800-422-6237 `begin_of_the_skype_highlighting 1-800-422-6237 end_of_the_skype_highlighting`).

Glossary Terms

Glosario

Grado de comprobación científica I

Ensayos clínicos prospectivos, controlados, aleatorizados y metanálisis de ensayos prospectivos, controlados, aleatorizados. Para mayor información, consultar [Grados de comprobación científica de los estudios de cuidados médicos de apoyo](#) (PDQ®).

Grado de comprobación científica II

Ensayos prospectivos, controlados, no aleatorizados; estudios prospectivos de cohortes; series de casos clínicos; y estudios transversales. Para mayor información, consultar [Grados de comprobación científica de los estudios de cuidados médicos de apoyo](#) (PDQ®).

Grado de comprobación científica III

Estudios retrospectivos. Para mayor información, consultar [Grados de comprobación científica de estudios de cuidados médicos de apoyo](#) (PDQ®).

Grado de comprobación científica IV

Opiniones de autoridades respetables con base en la experiencia clínica, declaración de consenso de los comités conformados por expertos o análisis autorizados. Para mayor información, consultar [Grados de comprobación científica de los estudios de cuidados médicos de apoyo](#) (PDQ®).

Lista de Enlaces

- ¹ <http://www.iasp-pain.org/terms-p.html#Pain>
- ² <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>
- ³ <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm163647.htm>
- ⁴ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_404
- ⁵ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_164
- ⁶ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_348
- ⁷ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Table1>
- ⁸ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_570
- ⁹ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_116
- ¹⁰ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_464
- ¹¹ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Table2>
- ¹² <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Table3>
- ¹³ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_87
- ¹⁴ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_443
- ¹⁵ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_350
- ¹⁶ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Table4>
- ¹⁷ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_514
- ¹⁸ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_515
- ¹⁹ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Table5>
- ²⁰ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Table6>
- ²¹ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_161
- ²² <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/complicacionesgastrointestinales/HealthProfessional>
- ²³ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/nausea/HealthProfessional>

- ²⁴ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/nutricion/HealthProfesional>
- ²⁵ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/delirio/HealthProfesional>
- ²⁶ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/sexualidad/HealthProfesional>
- ²⁷ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Tabl7>
- ²⁸ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_419
- ²⁹ <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm101551.htm>
- ³⁰ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/complicacionesorales/HealthProfessional/Page14#Section_444
- ³¹ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/complicacionesorales/HealthProfessional>
- ³² <http://www.purduepharma.com/pi/prescription/ButransPI.pdf>
- ³³ <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/acupuncture/healthprofessional>
- ³⁴ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/#Section_6
- ³⁵ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/#Section_1
- ³⁶ <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/grados-comprobacion-cuidados-apoyo/HealthProfessional>
- ³⁷ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page4#Section_247
- ³⁸ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page2#Section_32
- ³⁹ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page2#Section_36
- ⁴⁰ http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page2#Section_43
- ⁴¹ <http://www.cancer.gov/espanol/instituto/correo-electronico>
- ⁴² <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/consejo-cuidados-medicos-de-apoyo>
- ⁴³ <http://visualsonline.cancer.gov>
- ⁴⁴ <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/sobrellevar/financiera-legal>
- ⁴⁵ <http://www.cancer.gov/espanol/contactenos>
- ⁴⁶ <http://www.cancer.gov/espanol>
- ⁴⁷ <https://cissecure.nci.nih.gov/ncipubs>