

---

# ICO-ICS

---

# PRAXIS

---

ICO-ICSPraxis para el tratamiento del dolor oncológico

Actualización julio 2022

**Actualización:** julio de 2022

**Revisión interna:** mayo de 2021

**Revisión externa:** septiembre de 2021

**Ediciones anteriores:**

2ª edición: diciembre de 2012

**ISBN:**

978-84-123506-7-8 ICO-ICSPraxis para el tratamiento del dolor oncológico

**Creative Commons:**



Con el aval de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos



y de la Societat Catalano-Balear de Cures Pal·liatives



# ICO-ICSPraxis para el tratamiento del dolor oncológico

## Justificación y objetivos

Actualmente, se están produciendo importantes cambios en el ámbito del tratamiento oncológico, con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por esta razón, debemos asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles en base a la mejor evidencia posible. El gran reto actual consiste en la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia, conjuntamente con un esfuerzo continuo de evaluación de los resultados.

En este caso, es clave conseguir un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre los diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) constituyen un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia clínica y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por tanto, el desarrollo, la implantación y la evaluación de los resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen una herramienta fundamental para el diálogo terapéutico con el paciente que permite alcanzar una toma compartida de decisiones. En nuestro ámbito las denominamos ICO-ICSPraxis.

Los principales objetivos de esta ICO-ICSPraxis son los siguientes:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar los resultados de la ICO-ICSPraxis en el tratamiento del dolor oncológico.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los centros de esta red.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con dolor oncológico tratados según las recomendaciones de esta Guía.

## Descripción de la entidad clínica objeto de esta Guía

La experiencia dolorosa es un fenómeno considerablemente complejo con implicaciones fisiológicas, conductuales, cognitivas, emocionales y afectivas, espirituales, socioculturales e interpersonales. Esta multidimensionalidad del dolor se deberá considerar, tanto en la evaluación como en el tratamiento de los pacientes con dolor oncológico.<sup>1</sup>

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a la presencia de una lesión tisular real o potencial, o descrita como si esta lesión estuviera presente”. A esta definición, se añadieron las siguientes consideraciones:

- El dolor es una experiencia subjetiva. El paciente es quien mejor puede informarle sobre su dolor.
- La verbalización del dolor se aprende. La expresión frente a una experiencia desagradable (dolor) está modulada por el aprendizaje en el entorno donde crece el individuo.
- Durante la experiencia dolorosa no siempre es posible determinar una lesión tisular, ya que pueden existir motivos estrictamente psicológicos.

## Epidemiología

El dolor es uno de los síntomas más invalidantes en pacientes con cáncer y contribuye a un empeoramiento del estado físico y/o emocional.<sup>2</sup>

La prevalencia del dolor en pacientes oncológicos oscila entre el 33% en pacientes que se han sometido a un tratamiento curativo, el 59% en pacientes con tratamiento activo contra el cáncer, o el 64% en pacientes con una enfermedad oncológica metastásica, avanzada o en situación final de vida.<sup>3</sup> En ciertos tipos de cáncer, el dolor tiene una prevalencia elevada ya desde el inicio de la enfermedad (p. ej.: el cáncer de páncreas en un 44% o el cáncer de cabeza y cuello en un 40%).<sup>4</sup> El dolor también tiene una elevada prevalencia en pacientes con enfermedades hematológicas, tanto en el momento del diagnóstico como durante el tratamiento específico, así como durante el último mes de vida.<sup>5</sup>

Además, el aumento progresivo de la supervivencia de los pacientes o de pacientes que han recibido tratamiento curativo ha provocado un aumento del número de pacientes que experimentan dolor persistente a causa de un tratamiento recibido, de la misma enfermedad o bien de una combinación de ambos motivos. Aunque las estimaciones son variables, se ha reportado una prevalencia del dolor en pacientes con cáncer de hasta el 40%.<sup>6</sup> Aproximadamente, entre el 5% y el 10% de los supervivientes de cáncer presentan dolor crónico que interfiere de forma significativa en las actividades diarias.<sup>7</sup>

## Etiología

El dolor oncológico no se trata de una entidad homogénea<sup>8</sup>, siendo un problema frecuente y complejo, tanto en las fases iniciales como en las fases avanzadas de la enfermedad. El dolor en pacientes oncológicos está provocado por diferentes causas (la progresión de la enfermedad, su tratamiento u otros factores concurrentes), así como por distintos mecanismos fisiopatológicos. Y, en ocasiones, se produce de forma sincrónica. El dolor oncológico suele tener un componente etiopatogénico mixto, que influye en su evaluación y tratamiento, habitualmente de carácter multimodal.

Dadas estas características específicas del dolor oncológico, así como el tratamiento inadecuado habitual de este síntoma, el primer factor a tener en cuenta para conseguir un tratamiento apropiado e individualizado del dolor oncológico es su correcta evaluación.<sup>9</sup>

## Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos con alguna enfermedad oncológica o hematológica con dolor asociado al cáncer.

## Equipo de desarrollo de la Guía

### Autores

**Ana Álvarez Gracia.** Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

**Margarita Álvaro Pardo.** Geriatra. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. ICO-Badalona.

**Pierluigi Bavestrello.** Oncólogo radioterápico. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. ICO-Hospitalet.

**Elisabeth Barbero Biedma.** Trabajadora social. Unidad de Trabajo Social Sanitario. ICO-Hospitalet.

**Agnès Calsina Berna.** Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Badalona.

**Blanca Corcoy de Febrer.** Enfermera. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Roser Cuadros Margarit.** Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Paula Cuenca Casbas.** Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Badalona.

**Anna Duran Adán.** Enfermera. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Esmeralda Fernández Mariscal.** Médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario de Bellvitge.

**Adela Fernández Ortega.** Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Hospitalet.

**Francisco Luis Gil Moncayo.** Psicólogo clínico/Psicooncólogo. Servicio de Psicooncología. ICO-Hospitalet.

**Jesús González Barboteo.** Geriatra. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Cristina Ibáñez Collado.** Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Hospitalet.

**José María Izquierdo Gómez.** Enfermero. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Girona

**Joaquín Julià Torras.** Internista. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Badalona.

**Maria Labori Trias.** Internista. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Silvia Llorens Torromé.** Enfermera. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Alicia Lozano Borbalas.** Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Hospitalet.

**Josep Majó Llopart.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Girona.

**Jorge Maté Méndez.** Psicólogo clínico/Psicooncólogo. Servicio de Psicooncología. ICO-Hospitalet.

**Víctor Mayoral Rojals.** Anestesiólogo. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario de Bellvitge.

**Jennifer Milla Terarrosa.** Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**María del Mar Monerri Tabasco.** Anestesióloga. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

**María Montserrat Olmo Plaza.** Internista. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Francisco Moreno Roldán.** Enfermero. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Carmen Muñoz Sanchez.** Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Hospitalet.

**José Antonio Narváez García.** Radiólogo. Servicio de Radiología. Hospital Universitario de Bellvitge.

**Óscar Pablos González.** Traumatólogo. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario de Bellvitge

**Maria Àngels Pera Jambrina.** Fisioterapeuta. ICO-Hospitalet.

**Ricardo Pérez Andrés.** Radiólogo. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

**Nuri Quer Margall.** Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Girona.

**Gemma Riera Tornes.** Trabajadora social. Unidad de Trabajo Social. ICO-Girona.

**Javier Jesús Robles Barba.** Especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Bellvitge. IDI Metropolitana Sur. Barcelona.

**Anna Rodríguez Morera.** Psicóloga clínica/Psicooncóloga. Servicio de Psicooncología. Unidad de Psicooncología. ICO-Girona.

**Gala Serrano Bermúdez.** Oncóloga radioterápica. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

**Jordi Trelis y Navarro.** Director Transversal de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia.

**Marta Val León.** Farmacéutica. Servicio de Farmacia. ICO-Hospitalet.

**Meritxell Vidal Borràs.** Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

**Josep Vilaplana Birba.** Anestesiólogo. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Josep Trueta.

### Coordinación

**Consuelo Jordán de Luna.** Cordinadora de proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO

**Cristina Ibáñez Collado.** Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO.

**Gala Serrano Bermúdez.** Oncóloga radioterápica. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-Hospitalet.

### Apoyo editorial

**Marta Fontanet Bassas**

### Colaboradores

#### Grupo de Diagnóstico por imagen:

**Miembros:** **Carlos Andrés Tapias Mesa**, especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Josep Trueta. IDI Gerona. **Ana Benítez Segura**, especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Bellvitge. IDI Metropolitana Sur. Barcelona. **Silvia Fuertes Cabero**, especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **Elena Llinares Tello**, especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Bellvitge. IDI Metropolitana Sur. Barcelona. **Elsa Pérez Gómez**, radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Josep Trueta. IDI Gerona. **Laia Pérez Tapia**, radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDI Metropolitana Sur. Barcelona. **Mercè Reñé Reñé**, radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. IDI Lérida. **Ana Maria Rodriguez Arana**, radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **Alzane Valdivielso Ortiz**, radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDI Metropolitana Sur. Barcelona.

#### Red Atención Farmacéutica

**Miembros:** **IAS** (Dolors Malla y Rosa Sacrest). **ICO Gerona** (David Gallardo, María López, Nuri Quer, Jordi Rubió, Núria Sabater y Francesc Soler). **Hospital d'Olot** (Irina Aguilar y Pilar Alemany). **Hospital de Campdevàrol** (Gemma Basagaña y Leonor Munell). **Hospital Municipal de Badalona** (L. Andreu, Júlia Ayats, Rafael Ibeas, Isabel Moreno, Nieves Muro y Begoña Pascual). **Hospital de l'Esperit Sant** (Eva Fernández y Míriam Maroto). **Hospital de Mataró** (Teresa Gurrera, Pilar Lianes y Esther Plensa). **ICO Badalona** (Marta Munné, Joaquim Julià, Ricard Mesía y Josep Maria Ribera). **Hospital del Garraf** (Glòria Alba, Antoni Asensio, Yolanda Calafell y Roser Castany). **Hospital de Vilafranca** (Cristina Cardells). **Hospital d'Igualada** (Marcela Camps y Fermí Capdevila). **CSI-Moisès Broggi** (Berta Gràcia y Ferran Losa). **ICO-Dir** (Maica Galán, Sandra Fontanals, Ramón Salazar y Anna Sureda). **Hospital de Martorell** (Mónica Estelrich, Marta Martí y Eva Sánchez). **Hospital Joan XXIII** (Laura Canadell, Dolça Cortasa, Josep Sarrà y María Vuelta). **Hospital de Tortosa** (Esther Julián). **Pius Hospital de Valls** (Josep Torrent). **Plan director de oncología** (Josep Alfons Espinàs). **CatSalut** (Imma Moix, Noelia Paco, Jordi Peláez y Ariadna Pérez). **ICO Corporativo** (Ana Clopés, Cristina Ibáñez, Consuelo Jordán de Luna, Javier Martínez y Jordi Trelis).

#### Comisión Farmacoterapéutica del ICO.

#### Comisión de Radioterapia del ICO.

#### Revisores externos:

**Alberto Alonso Babarro.** Coordinador Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario La Paz. Madrid.  
**Judith Serna Mont-Ros.** Médica especialista en Medicina familiar y Comunitaria y en Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

### Responsables del área de evidencia científica:

Anna Clopés Estela. Jefe de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Ricardo Mesía Nin. Jefe de Servicio de Oncología. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Trelis y Navarro. Dirección Transversal de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia.

### Responsable Dirección:

Ramon Salazar Soler. Dirección General. Institut Català d'Oncologia.

Vicent Valentí Moreno. Dirección Asistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia

### Conflicto de intereses

Los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses.

No ha habido ningún tipo de financiación externa y las entidades que financian el ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta Guía.

### Revisión de la literatura: fuentes consultadas

Guíasalud	<a href="#">Enlace a Guíasalud</a>
Guidelines International Network (GIN)	<a href="#">Enlace a Guidelines International Network</a>
GPC del NICE	<a href="#">Enlace a GPC del NICE</a>
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	<a href="#">Enlace a The Scottish Intercollegiate Guidelines</a>
Tripdatabase	<a href="#">Enlace a Tripdatabase</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<a href="#">Enlace a National Comprehensive Cancer Network</a>
Cancer Care Ontario	<a href="#">Enlace a Cancer Care Ontario</a>
ESMO	<a href="#">Enlace a ESMO</a>
ASCO	<a href="#">Enlace a ASCO</a>
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	<a href="#">Enlace a Agency for Health Research and Quality</a>
Scottish Palliative Care Guidelines	<a href="#">Enlace a Scottish Palliative Care Guidelines</a>
WHO Guidelines	<a href="#">Enlace a WHO Guidelines</a>

### Bases de dades

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

## Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

Las distintas preguntas clínicas de la patología se distribuyen entre los autores.

Por lo general, preferimos describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas: una que describe el nivel de evidencia científica y la otra, el grado de la recomendación.

### Niveles de evidencia según la ESMO<sup>10</sup>

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia, al menos, de un ensayo clínico de calidad metodológica, aleatorizado, controlado, con poco potencial de sesgo o de metaanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metaanálisis de este tipo de ensayos o ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos-control.
V	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.

### Grados de recomendación según la ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto en cuanto a eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado en cuanto a eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente en cuanto a la eficacia o el beneficio no compensa los riesgos o desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional.
D	Nivel de evidencia moderado por carencia de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. Nunca se debe recomendar.

## Listado de abreviaciones

A <sub>1</sub>	Conducta adictiva presente
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACA	Ensayo clínic aleatorizado
Adm.	Administración
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
A <sub>0</sub>	Ausencia de conducta adictiva
ASCO	Societat Americana de Oncología Clínica
A <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar
BN	Bloqueos neurolíticos
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
BPI-IS	<i>Brief Pain Inventory Interference Scale</i>
C <sub>0</sub>	Ausencia de deterioro
C <sub>1</sub>	Deterioro parcial
C <sub>2</sub>	Deterioro completo
CAD	Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor
CAD-R	Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor (versión reducida)
CAGE	Cribado para detectar problemas de alcoholismo
CAGE-AID	<i>CAGE Adapted to Include Drugs</i>
CAM	<i>Confusion Assessment Method</i>
ClCr	Aclaramiento de creatinina
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019
CSP	Cantidad suficiente para
C <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar
CYP3A4	Citocrom P450
DE	Dosis extra
DEMOD	Dosis equivalente de morfina oral diaria
DIO	Dolor irruptivo oncológico
ECA 2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ECG	Electrocardiograma
ECS-CP	<i>Edmonton Classification System for Cancer Pain</i>
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ENET	Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea
ENV	Escala Numérica Verbal
ERE	Acontecimientos relacionados con el esqueleto
ESAS	<i>Edmonton Symptom Assessment System</i>
ESCEO	<i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases</i>

EV	Escala Verbal
EVA	Escala Visual Analógica
Fc	Factor de conversión
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
H-3-G	Hidromorfona-3-glucurónido
HCL	Servicio de Hematología Clínica
HTA	Hipertensión arterial
I1	Dolor incidental presente
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
Ic	Dolor incidental presente
ICIV	Infusión continua intravenosa
ICO	Institut Català d'Oncologia
ICSC	Infusión continua subcutánea
IgG	Inmunoglobulina G
IGRT	Radioterapia guiada por imágenes
IH	Insuficiencia hepática
IM	Intramuscular
IMAO	Inhibidores de la monoamino-oxidasa
Io	Ausencia de dolor incidental
IR	Insuficiencia renal
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
IV	Intravenosa
Ix	Información insuficiente para clasificar
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LI	Liberación inmediata
LR	Liberación retardada
M-3-G	Morfina-3-glucurónido
M-6-G	Morfina-6-glucurónido
MDAS	<i>Delirium assessment Scale</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire</i>
MTD	Mejor terapia disponible
N <sub>0</sub>	Ausencia de dolor
N <sub>1</sub>	Cualquier combinación de dolor visceral y/o óseo o partes blandas
N <sub>2</sub>	Dolor neuropático con o sin combinación de dolor nociceptivo
NMDA	<i>N-methyl-D-Aspartate</i>
N <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONC	Servicios de Oncología
ORL-1	<i>Opioid receptor like 1</i>

ORT	<i>Opioid Risk Tool</i>
P <sub>1</sub>	Distrés psicológico presente
PAMORA	<i>Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists</i>
Perf.	Perfusión
PET-Colina	Tomografía por emisión de positrones con colina
PET-FDG	Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
PET-PSMA	Tomografía por emisión de positrones con antígeno prostático específico de membrana
P <sub>o</sub>	Ausencia de distrés psicológico
P <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar
QTc	Intervalo QT corregido
RANKL	Ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa B
RDFc	Radiofrecuencia convencional
RDFp	Radiofrecuencia pulsada
RM	Resonancia magnética
ROP	Rotación de opioides
SARS-CoV- s	Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave
SBRT	Radioterapia estereotáctica corporal
SC	Subcutánea
SCP	Servicio de Cuidados Paliativos
SF-MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire short-form</i>
SNA	Sistema nervioso autónomo
SOAPP	<i>Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain</i>
SPECT-TAC	Tomografía computada por emisión de fotón simple – Tomografía axial computada
TAI	Técnicas anestésicas intervencionistas
TCC	Terapia cognitiva conductual
TRPV1	Agonista de potencial transitorio vaniloide de tipo 1
TTS	Parche transdérmico
V	Voltio

# Índice

<b>A. El dolor oncológico como experiencia multidimensional</b>	<b>14</b>
<b>A.1. Evaluación estandarizada del dolor oncológico</b>	<b>14</b>
A.1.1. Aspectos relacionados con el dolor	14
A.1.2. Características del dolor	14
A.1.3. Aspectos relacionados con el cáncer y otras enfermedades	15
A.1.4. Aspectos relacionados con el paciente	16
<b>A.2. Seguimiento evolutivo del dolor y pronóstico</b>	<b>16</b>
<b>A.3. Evaluación del dolor en pacientes con deterioro cognitivo o dificultades para comunicarse</b>	<b>17</b>
<b>A.4. Aspectos psicológicos y sociofamiliares que modulan el control del dolor oncológico</b>	<b>19</b>
A.4.1. Aspectos psicosociales	19
A.4.2. Evaluación psicológica del paciente con dolor oncológico.	22
A.4.3. Intervención psicológica en el paciente con dolor oncológico y su familia	23
A.4.4. Aspectos sociofamiliares del paciente con dolor	27
<b>B. Tratamiento del dolor oncológico</b>	<b>31</b>
<b>B.1. Estrategia terapéutica general frente al dolor oncológico</b>	<b>31</b>
<b>B.2. Tratamiento farmacológico del dolor oncológico</b>	<b>32</b>
B.2.1. Analgésicos	32
B.2.2. Analgesia adyuvante en el dolor oncológico	54
B.2.3. Dolor irruptivo oncológico	67
<b>B.3. Rotación de opioides</b>	<b>71</b>
<b>B.4. Abordaje de los efectos secundarios asociados al tratamiento con opioides</b>	<b>79</b>
B.4.1. Constipación	79
B.4.2. Náuseas y vómitos	82
B.4.3. Efectos adversos a nivel de SNC	83
B.4.4. Prurito	85
B.4.5. Depresión respiratoria	85
<b>B.5. Radioterapia antiálgica en el tratamiento de metástasis óseas</b>	<b>86</b>
B.5.1. Metástasis óseas sintomáticas	87
B.5.2. Radioterapia posoperatoria	90
B.5.3. La SBRT ósea en pacientes oligometastásicos	90

<b>B.6. Otras medidas terapéuticas</b>	<b>92</b>
B.6.1 Técnicas analgésicas intervencionistas	92
B.6.2 Técnicas quirúrgicas	98
B.6.3. Crioterapia o crioablación percutánea	100
B.6.4. Técnicas intervencionistas percutáneas de cementación vertebral	100
B.6.5. Radioisótopos	102
B.6.6. Rehabilitación oncológica y del dolor	102
<b>Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados</b>	<b>105</b>
<b>Anexo 1. <i>Brief Pain Inventory</i></b>	<b>107</b>
<b>Anexo 2. <i>Edmonton Classification System for Cancer Pain</i> (ECS-CP)</b>	<b>108</b>
<b>Anexo 3. Escala PAINAD (<i>Pain assessment in advanced dementia</i>)</b>	<b>109</b>
<b>Anexo 4. Cuestionario para la evaluación del dolor oncológico.</b>	<b>110</b>
<b>Anexo 5. Procedimiento general para una rotación de opioide en función de la vía de administración.</b>	<b>112</b>
<b>Anexo 6. Recomendaciones para el uso de analgésicos en pacientes afectados por la COVID-19</b>	<b>117</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>120</b>

## A. El dolor oncológico como experiencia multidimensional

### A.1. Evaluación estandarizada del dolor oncológico

El dolor es un síntoma subjetivo y, por tanto, el médico es quien debe decidir la estrategia terapéutica basándose en la descripción del dolor reportada por el propio paciente. A menudo, los pacientes oncológicos presentan de forma simultánea distintos mecanismos de generación de dolor que requieren diferentes estrategias de tratamiento.

La expresión del dolor y, en consecuencia, su evaluación, están ampliamente influenciadas por distintos factores personales, tanto psicológicos, personales, sociales y espirituales, así como los estrictamente físicos. Una evaluación sistemática y multidimensional, además de permitir la evaluación de las características del dolor, la etiología y su posible mecanismo de acción, también identificará factores que puedan modular la expresión del dolor, como las preocupaciones del paciente, el impacto del dolor en la calidad de vida, conocer los objetivos del paciente sobre el abordaje del dolor, el uso previo y actual de opioides, así como la identificación de factores de riesgo o barreras para conseguir un óptimo control del dolor.<sup>11,12</sup>

En el momento de evaluar el dolor será necesario tener en cuenta los aspectos relacionados con el dolor y sus características, el tipo de cáncer y otras enfermedades que presente el paciente, así como las características de cada paciente.

#### A.1.1. Aspectos relacionados con el dolor

El dolor oncológico no es un fenómeno uniforme. Hay que diferenciar dos tipos de dolor: el dolor basal, ese dolor que puede experimentar el paciente de forma continua y prolongada, y el dolor episódico o irruptivo, definido como una exacerbación transitoria del dolor que aparece, ya sea espontáneamente o bien relacionado con un desencadenante concreto, tanto predecible como impredecible. Aquí se incluye el dolor irruptivo (breakthrough pain) cuando aparece en contexto de dolor basal controlado (*ver el apartado del dolor irruptivo oncológico*) y el dolor episódico, cuando aparece sin un dolor de base o con un dolor basal no controlado.<sup>13</sup> El dolor irruptivo se clasifica en tres grandes subgrupos: el dolor espontáneo, el dolor incidental (volitivo y no volitivo) y el dolor por efecto de final de dosis (aunque no todos los autores están de acuerdo en considerar esta categoría como dolor irruptivo).

En cuanto a la fisiopatología, el dolor oncológico puede clasificarse en dolor nociceptivo (somático o visceral), neuropático o mixto. La identificación del componente neuropático es importante, puesto que está asociado a un peor pronóstico, una mayor intensidad del dolor y requiere un tratamiento específico coadyuvante.<sup>14</sup>

#### A.1.2. Características del dolor

En una revisión sistemática de la literatura, un grupo de expertos identificó 10 dimensiones del dolor oncológico (*ver Tabla 1*). Para realizar una evaluación global, tanto en un escenario clínico como de investigación, se consideró oportuno recomendar la exploración de las 5 primeras dimensiones. Sin embargo, en esta revisión no se especificaba si era necesario evaluar estas 5 dimensiones óptimas del dolor oncológico en todas las situaciones.<sup>15</sup>

Tabla 1. Dimensiones del dolor oncológico

Dimensión	Descripción
<b>Intensidad</b>	¿Cuál es el grado de dolor? → Uso de escalas EVA-I, ENV-I, EV-I, ESAS. <sup>16</sup> Valorar la intensidad actual, mínima y máxima durante las últimas 24 horas y la intensidad media.
<b>Patrón temporal</b>	Fluctuaciones del dolor, variaciones en intensidad y frecuencia. → El tiempo transcurrido y la aparición de episodios de dolor (dolor episódico o irruptivo, <i>ver apartado de dolor irruptivo oncológico</i> ).
<b>Factores que lo empeoran o alivian</b>	Farmacológicos (mejora o no con fármacos pautados) y no farmacológicos (posiciones antiálgicas, precipitantes de dolor).
<b>Localización</b>	Zona donde duele, en caso de existir irradiación.
<b>Interferencia</b>	Aspectos relacionados con la calidad de vida que están afectados por el dolor, como la funcionalidad, el descanso nocturno y el estado de ánimo. → Escala más utilizada: BPI-IS ( <i>ver Anexo 1</i> ). <sup>17</sup>
<b>Calidad</b>	Sensación física específica asociada al dolor descrito por el paciente. → Puede orientarse sobre la fisiopatología: dolor nociceptivo somático o visceral, neuropático y mixto.
<b>Efecto</b>	Componente emocional del dolor, malestar y significado del dolor. → Escala empleada: MPQ <sup>18</sup> o SF-MPQ. <sup>19</sup>
<b>Duración</b>	Tiempo transcurrido desde que el paciente tiene dolor, duración del dolor.
<b>Creencias</b>	Actitudes, estrategias de afrontamiento, creencias en cuanto a causas, consecuencias y tratamiento (por ejemplo: la opiofobia) que pueden modificar la conducta y tolerancia al dolor.
<b>Historia</b>	Las experiencias dolorosas previas, ya sean oncológicas o no, pueden ayudar a comparar y analizar mejor el dolor evaluado.

EVA-I = Escala Visual Analógica; ENV-I = Escala Numérica Verbal; EV-I = Escala Verbal; ESAS = *Edmonton Symptom Assessment System*; BPI-IS = *Brief Pain Inventory Interference Scale* (validada en castellano); MPQ = *McGill Pain Questionnaire*; SF-MPQ = *McGill Pain Questionnaire short-form*.

### A.1.3. Aspectos relacionados con el cáncer y otras enfermedades

Además, es necesario evaluar los siguientes aspectos:

- Relacionados con el cáncer: tumor primario, alcance de la enfermedad o de la progresión. Tratamientos específicos de la enfermedad
- Comorbilidades: insuficiencias orgánicas. Deterioro cognitivo (MMSE: *Mini Mental State Examination*)<sup>20</sup> o presencia de delirium (CAM: *Confusion Assessment Method*)<sup>21</sup>
- Tratamiento farmacológico actual y alergias.
- Es necesario evaluar si ha habido una administración previa de opioides o de otros analgésicos, cuál ha sido su eficacia en el tratamiento del dolor, si se han observado efectos secundarios y preguntar sobre los posibles miedos u obstáculos para poder iniciar el tratamiento con opioides.

### A.1.4. Aspectos relacionados con el paciente

Hay que valorar si existe la posibilidad de riesgo por un mal uso de opioides sin finalidad médica en todos los pacientes que tengan que iniciar un tratamiento con opioides, ya que puede provocar mayor susceptibilidad a efectos adversos neurotóxicos, de abuso de sustancias, sobredosis y/o muerte.<sup>22-24</sup>

Se han identificado diferentes factores de riesgo de abuso (ver tabla 2) y se dispone de escalas de evaluación: CAGE (cribado para detectar problemas de alcoholismo)<sup>25</sup>, CAGE-AID (CAGE Adapted to Include Drugs), SOAPP (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain)<sup>26</sup> y ORT (Opioid Risk Too)<sup>27</sup>.

Es necesario realizar una reevaluación y seguimiento del riesgo, para detectar la posible aparición de conductas anómalas, así como para aplicar estrategias educativas y de reducción del daño.<sup>28</sup>

**Tabla 2. Principales factores identificados de riesgo por un mal uso de opioides.**

Historial de alcoholismo o abuso de consumo de drogas actual o previo	La nicotina, el cannabis, el alcohol, los opioides y otras sustancias pueden influir en la decisión sobre el plano terapéutico. El cuestionario CAGE sirve para realizar un cribado para detectar problemas de alcoholismo (factor más habitualmente asociado).
Antecedente psicopatológico.	Diagnosticado o sintomatología compatible con ansiedad o depresión.

### A.2. Seguimiento evolutivo del dolor y pronóstico

En cuanto se haya evaluado el dolor o un cambio en sus características, se podrá identificar un probable síndrome doloroso que permitirá establecer la etiología del dolor (hay que realizar una exploración física y exploraciones complementarias, si fuera necesario, para establecer el mecanismo fisiopatológico), su pronóstico y la intervención terapéutica más adecuada.<sup>14</sup>

La rápida naturaleza de la evolución del cáncer requiere de una evaluación continua del dolor y de su tratamiento con el objetivo de identificar las variaciones en el dolor percibido después de aplicar el plan terapéutico. Es adecuado utilizar escalas de intensidad (EVA, ENV, EV) para evaluar la respuesta a los analgésicos.

Por otra parte, desde una perspectiva de pronóstico, es necesario identificar aquellos factores con valor pronóstico conocido. Se ha validado, mediante el método Delphi, la evolución del conocido sistema Edmonton Staging System, proponiéndose la utilización del *Edmonton Classification System for Cancer Pain* (ECS-CP) (ver Anexo 2).<sup>29</sup> La presencia de dolor neuropático, dolor irruptivo, distrés psicológico, historial de adicción a las drogas y deterioro cognitivo se han propuesto como factores de mal pronóstico para el control del dolor.<sup>11</sup>

En este sentido, es importante compartir con el paciente el pronóstico y definir un plan personalizado de objetivo de intensidad del dolor, con una reevaluación periódica según la evolución de la enfermedad, las comorbilidades y otros factores concurrentes.<sup>30</sup>

### A.3. Evaluación del dolor en pacientes con deterioro cognitivo o dificultades para comunicarse

En los pacientes con grave deterioro cognitivo, el dolor podrá ser evaluado mediante preguntas sencillas, observando la conducta del paciente y valorando la información facilitada por el cuidador principal del paciente.<sup>11</sup>

Las escalas de intensidad recomendadas en este caso serían las Escalas Verbales con los siguientes descriptores: ausencia de dolor, leve, moderado e intenso. Se trata de escalas con buena correlación con las escalas numéricas verbales, según las equivalencias recogidas en la Tabla 3.<sup>31</sup>

**Tabla 3. Correlación entre escalas de valoración de intensidad de dolor.**

Escala Verbal (EV)	Escala Numérica Verbal (ENV)
<b>Ausencia de dolor</b>	0
<b>Leve</b>	1-4
<b>Moderado</b>	5-6
<b>Intenso</b>	7-10

Para poder identificar el dolor en pacientes con imposibilidad para comunicarse, se han desarrollado varias escalas observacionales, entre las que destacan la escala DOLOPLUS-2<sup>33</sup>, la escala PASLAC<sup>34</sup> o la escala PAINAD<sup>35</sup> (ver Anexo 3).<sup>32</sup> Esta última, ayuda a diagnosticar el dolor en pacientes con demencia avanzada mediante la observación y valoración de la respiración, la expresión facial, el lenguaje corporal, las verbalizaciones y el nivel de consuelo.

Sin embargo, ninguna de estas escalas ha sido validada en la población oncológica con deterioro cognitivo.

## Recomendaciones

Es necesario realizar una evaluación sistemática y multidimensional del dolor.

En cuanto a las características del dolor oncológico, es necesario diferenciar el dolor basal y, si existe, el dolor irruptivo o episódico.

En cuanto al dolor basal, es necesario evaluar los siguientes parámetros:

- 1) Localización del dolor.
- 2) Intensidad actual, mínima, máxima y media de los últimos dos días
- 3) Mediana del número de crisis de dolor (máximo) al día en los últimos dos días.
- 4) Interferencia con la actividad, el sueño y el estado de ánimo.
- 5) Efecto del tratamiento analgésico basal y de rescate.
- 6) La causa más probable del dolor.
- 7) Pronóstico (ver Anexo 1).
- 8) Objetivo de intensidad de dolor asumible.

En cuanto al dolor irruptivo, es necesario evaluar los siguientes parámetros:

- 1) Localización del dolor.
- 2) Número de episodios por día o semana.
- 3) Intensidad.
- 4) Factores que desencadenan y alivian el dolor.
- 5) Tiempo de instauración y alivio.
- 6) Posibles efectos secundarios de la medicación.
- 7) Interferencia con la actividad, el sueño y el estado de ánimo.
- 8) La causa más probable.

En el ICO, se propone un cuestionario para la evaluación de las características del dolor oncológico (ver Anexo 4).

## A.4. Aspectos psicológicos y sociofamiliares que modulan el control del dolor oncológico

### A.4.1. Aspectos psicosociales

#### A.4.1.1 Factores psicosociales en los pacientes con dolor oncológico

Los términos “dolor” y “sufrimiento” se emplean habitualmente como sinónimos, pero tienen significados distintos. Sin embargo, el grado de amenaza percibido o de daño a la integridad de la persona condiciona la aparición de sufrimiento, que a su vez dependerá principalmente de la interpretación subjetiva de cada persona.<sup>36</sup>

Los estudios realizados muestran un mayor impacto del dolor en el paciente oncológico, en comparación con el paciente no oncológico, y se ha observado una diversidad en el distrés psicológico experimentado por el paciente según las diferencias individuales, los factores médicos, el soporte social percibido, la capacidad de afrontamiento o los rasgos de personalidad. Los pacientes con elevada extraversión y afrontamientos activos suelen referir menos intensidad del dolor. En cambio, los pacientes con elevada introversión y estrategias de afrontamiento más pasivas suelen tener una percepción más intensa del dolor. Sin embargo, las estrategias basadas en el locus de control interno y el autocontrol parecen ser más adaptativas frente al afrontamiento del dolor.<sup>37</sup>

El paciente oncológico no solo necesita que la medicina trate de curarle la enfermedad, sino que también requiere ser atendido en términos de “ser cuidado”. De acuerdo con esta consideración, la construcción del concepto “cuidar” contempla todas aquellas acciones dirigidas a reducir o aliviar el dolor en el sentido más amplio de la palabra, incluyendo el sufrimiento y el abandono, respondiendo a las necesidades específicas y priorizadas por el paciente y su familia.<sup>38</sup>

A continuación, se detallan factores psicosociales a considerar ante el dolor en el paciente oncológico:

- **La analgesia no siempre es suficiente para conseguir un control adecuado del dolor:** el uso exclusivo del tratamiento farmacológico analgésico no siempre consigue reducir la sintomatología dolorosa.<sup>39</sup> Así pues, será recomendable que las terapias psicológicas y somáticas se utilicen de forma simultánea en el abordaje interdisciplinar del dolor en el cáncer.<sup>40</sup>
- **La atribución del dolor por parte del paciente es otro de los factores moduladores:** el nivel de afectación emocional es variable y depende de factores médicos, del apoyo social, de la forma de afrontar situaciones y de la personalidad de cada paciente. Algunos autores destacan que en los pacientes con cáncer, aquellos que atribuyen la aparición del dolor a una causa benigna presentan menos interferencia en su vida diaria que aquellos pacientes que creen que la aparición del dolor se asocia a la progresión de la enfermedad.<sup>41</sup> Las creencias relacionadas con las causas del dolor y la presencia de trastornos emocionales o sintomatología psicológica predicen de forma más ajustada el nivel de dolor del paciente.<sup>42</sup>
- **Los siguientes estresores psicosociales modulan negativamente la experiencia del dolor:** las dificultades en la vida diaria, los pensamientos negativos en relación con las competencias sociales y personales que se atribuye el paciente, un inadecuado afrontamiento de la enfermedad y de los síntomas que la acompañan, los bajos niveles de autoestima del paciente y el malestar emocional asociado a los tratamientos médicos y/o la progresión de la enfermedad, pueden aumentar la intensidad del dolor.<sup>43-44</sup>

- **Ver cómo alguien sufre, produce sufrimiento:** debido a su componente multidimensional, el distrés que experimenta el paciente con dolor oncológico genera al mismo tiempo distrés emocional en sus familiares.<sup>45</sup> Ver a alguien experimentando dolor nos hace sentir vulnerables, y afecta directamente a nuestros sentimientos.
- **Empatía y relación de confianza médico-paciente:** cuando un paciente expresa su malestar producido por un dolor físico, puede temer no ser suficientemente comprendido por los profesionales que le atienden, y desencadenar una situación de desconfianza cuando no se alcanzan sus expectativas de aliviar este síntoma.
- **"Dolor total":** la persona es un ser complejo porque su realidad está formada por dimensiones interrelacionadas entre sí (física, emocional, cognitiva, social y espiritual). Atender al paciente de forma integral requiere el abordaje de todas sus dimensiones que, aunque forman un todo indivisible en la persona, suelen diferenciarse de manera artificiosa para poder entenderlo mejor. Cicely Saunders, fundadora del movimiento "Hospice" y de la especialidad médica de los Cuidados Paliativos, desarrolló el concepto de "dolor total" y explica que "la experiencia total del paciente comprende la ansiedad, la depresión y la miedo; la preocupación por la pena que aquejará a su familia y, a menudo, la necesidad de encontrar un sentido a la situación, una realidad más profunda en la que confiar".<sup>46</sup>

Desafortunadamente, la mayoría de guías clínicas actuales no incluyen los tratamientos psicológicos en el tratamiento multidimensional del dolor oncológico.

Las guías SIGN y MOHM recomiendan el tratamiento psicológico en el apartado de tratamiento no farmacológico del dolor oncológico.<sup>1,47</sup> No obstante, el profesional de salud mental (psiquiatra o psicólogo clínico) es el último profesional sanitario a quien se consulta en relación con los pacientes oncológicos con dolor.<sup>48-49</sup>

#### A.4.1.2 Alteraciones psicológicas en los pacientes con dolor oncológico

Ante la clínica de dolor, la sintomatología psicológica del paciente debe considerarse detenidamente para hacer un adecuado diagnóstico diferencial entre las reacciones proporcionadas y congruentes, y las reacciones que son desproporcionadas e incongruentes y, por tanto, que pueden ser psicopatológicas.

El dolor es uno de los síntomas que provoca más distrés emocional en los pacientes con cáncer y es el producto final de un proceso complejo que incluye componentes emocionales, cognitivos y sensoriales.<sup>50-51</sup> La incertidumbre aumenta cuando el paciente no dispone de información o de comprensión de sus síntomas, cuando los resultados son impredecibles o cuando los recursos (apoyo social, cuidados médicos y educación) son insuficientes y el paciente pierde el control de su enfermedad o situación médica.<sup>52</sup>

Los pacientes con cáncer avanzado utilizan una variedad de conductas de afrontamiento del dolor que pueden incluir desde prácticas religiosas, autoafirmaciones positivas, distracción, imaginación agradable, expresión de sentimientos, evitar el movimiento, represión, catastrofismo y llanto con gemidos. Los pacientes que utilizan un enfoque basado en el catastrofismo o la indefensión refieren mayor intensidad del dolor y más distrés emocional y rabia, con un aumento de la intensidad de los síntomas dolorosos. En cambio, la autoeficacia frente al control del dolor está asociada a una disminución de la intensidad del dolor, menor interferencia y mejora de la calidad de vida.<sup>52-53</sup>

Los estudios han mostrado un aumento de la frecuencia de trastornos mentales en pacientes oncológicos con dolor.<sup>4</sup> Un estudio del *Psychosocial Collaborative Oncology Group* evaluó la prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con cáncer. De los 101 pacientes con algún tipo de trastorno mental, el 39% presentaba dolor; mientras que de los 114 pacientes sin diagnóstico de trastorno mental, el 19% presentaba dolor. El trastorno adaptativo con ansiedad o ánimo depresivo y el trastorno depresivo mayor fueron los trastornos mentales más comunes observados en pacientes con cáncer. La evidencia de la mayoría de estudios reafirma la idea de que cuando la enfermedad avanza, la intensidad del dolor y su interferencia en la vida cotidiana se asocian a un mayor distrés emocional, más depresión, más ansiedad y una mayor sensación de desesperanza.<sup>52</sup>

#### A.4.1.3 Ansiedad

Los síntomas de dolor en los pacientes con cáncer están fuertemente relacionados con el distrés emocional y la ansiedad. Los pacientes con ansiedad se quejan de tensión, cansancio, inquietud, insomnio, déficit de atención, dificultades respiratorias, entumecimiento, aprensión y preocupaciones recurrentes. Con frecuencia, los síntomas físicos y somáticos ocultan los síntomas psicológicos o cognitivos.<sup>54</sup>

Algunos de los aspectos a considerar son:

- Un mayor número de casos de clínica depresiva y ansiosa, que exclusivamente ansiosa: los estudios de ansiedad en pacientes con cáncer muestran una mayor prevalencia de sintomatología depresiva y ansiosa, en comparación con una prevalencia de sintomatología ansiosa aislada.<sup>55</sup>
- La prevalencia de la ansiedad aumenta en caso de la enfermedad avanzada.<sup>56</sup>
- La ansiedad y los trastornos adaptativos: los trastornos adaptativos con ansiedad suelen relacionarse con el desarrollo de crisis existenciales y con estados de incertidumbre frente al pronóstico y el futuro.<sup>54</sup>

#### A.4.1.4. Depresión

Cuando se habla de “depresión” nos referimos a un síndrome incapacitante que puede afectar al 15-25% de los pacientes con enfermedad oncológica y que, en general, cursa con síntomas específicos relacionados con las emociones, el pensamiento y la conducta.<sup>57</sup>

La prevalencia de depresión en pacientes con cáncer es muy variable, aumentando en presencia de elevados niveles de incapacidad funcional, enfermedad avanzada y dolor.<sup>58-61</sup>

#### A.4.1.5. Suicidio, ideación suicida y deseo de adelantar la muerte

El sufrimiento es inherente a la condición humana y puede evidenciarse significativamente ante situaciones límite como padecer un cáncer, especialmente en situaciones de dolor, progresión de la enfermedad y en situaciones de final de vida.

En estas circunstancias, el deseo de adelantar la muerte, a veces se convierte en la respuesta que gana más peso en el paciente para huir de la experiencia del sufrimiento.

En este caso, hay que considerar el riesgo de suicidio, ya que los pacientes con cáncer presentan un mayor riesgo de suicidio, en comparación con la población general, especialmente en las fases avanzadas de la enfermedad, siendo la presencia de dolor un claro factor de ideación suicida y de riesgo de suicidio.<sup>62-64</sup>

La gran mayoría de los pacientes que cometieron suicidio presentaban un dolor no controlado y una gran incapacidad para tolerarlo, a la vez que los pacientes con cáncer que desean morir presentan mayores niveles de dolor y menos apoyo social que aquellos que no lo desean.<sup>65-66</sup>

#### A.4.1.6. Alteraciones disfuncionales del entorno familiar del paciente con dolor oncológico

Hay que considerar los siguientes aspectos en relación al entorno familiar del paciente oncológico con dolor:

- **El paciente y la familia, “unidad a tratar”:** la familia, definida como unidad biopsicosocial, constituye en nuestro marco cultural el contexto más importante en el que nos desarrollamos como individuos, crecemos como personas y del que recibimos apoyo emocional y práctico.<sup>67</sup> El paciente y la familia son la unidad a tratar. La familia es el núcleo fundamental del apoyo al paciente, tiene especial relevancia en la atención domiciliaria y requiere medidas específicas de ayuda y formación.<sup>68</sup>
- **La familia puede sufrir tanto o más que el paciente:** según los postulados de Chapman y Gavrin y de Bayés *et al.* sobre el sufrimiento una persona sufre cuando se convierte en algo que percibe como una amenaza importante para su existencia, personal y/u orgánica, y considera que no dispone de recursos para hacer frente a esta amenaza.<sup>69-70</sup> Por tanto, se podría deducir que la presencia de dolor, ya sea real o potencial, en el paciente oncológico, puede generar un sufrimiento (también en ausencia de dolor) similar e incluso superior en su familia y seres queridos.
- **Hay que tener cuidado a la hora de cuestionar a la familia y hacer prejuicios:** es importante escuchar a la familia para que ésta pueda transmitir también su información y su punto de vista. De este modo, el equipo creará un clima de confianza que permita al paciente sentirse cómodo expresando su lamento y a la familia, unirse a la expresión del mismo, estableciendo así una red de cooperación. El paciente y la familia pueden sentirse cuestionados en el caso de ser interrogados con preguntas del tipo : “¿seguro que le duele tanto?”, “¿ya se ha tomado la medicación tal y como se la prescribieron?”.
- **La intensidad del dolor y del sufrimiento familiar:** la intensidad del dolor del paciente suele ser proporcional al sufrimiento familiar, que tiene varios componentes que lo harán ser más o menos agudo, al igual que sucede con el dolor.
- **El grado de bienestar del paciente simboliza un termómetro que pronostica el grado de sufrimiento de su familia o del entorno cercano:** el dolor oncológico mal controlado tiene un impacto profundamente negativo en la calidad de vida del paciente y de sus familiares, quienes experimentan a menudo sentimientos de gran impotencia y una abrumadora carga física y emocional.<sup>71</sup>

#### A.4.2. Evaluación psicológica del paciente con dolor oncológico.

La evaluación psicológica del dolor oncológico tiene una gran complejidad, puesto que se trata de una experiencia subjetiva con aspectos multidimensionales y cambiantes. La información sobre el dolor parte, siempre que sea posible, de la propia autoevaluación del paciente, reforzando los informes complementarios de los familiares y/o cuidadores.<sup>72</sup>

Los estudios muestran que determinadas estrategias de afrontamiento que utilizan los pacientes oncológicos con dolor, inciden en su estado de ánimo y en las limitaciones funcionales que sufren. Cuando el dolor es percibido más bien como una amenaza que como un reto, como en caso de cáncer, condiciona el tipo de estrategia de afrontamiento.<sup>73</sup> Las estrategias de afrontamiento pasivas parecen ser menos efectivas en el paciente con dolor crónico oncológico.<sup>74</sup>

Uno de los instrumentos empleados para evaluar el dolor crónico en pacientes de cáncer es el Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor (CAD) con subescalas que valoran la religión, la catarsis o la búsqueda de soporte social emocional, la distracción, el autocontrol mental, la autoafirmación y la búsqueda de información o soporte social instrumental. La versión reducida de este instrumento (CAD-R) intenta acotar aquellas estrategias de afrontamiento hacia el dolor crónico más adaptativas y también diferenciarlas dependiendo de si son activas o pasivas.<sup>73</sup> Otros instrumentos empleados para medir el dolor pueden ser:

- Escalas unidimensionales: p. ej. la escala visual analógica (EVA) o la escala numérica
- Escalas multidimensionales: p. ej. el cuestionario de dolor McGill (*McGill Pain Questionnaire*, MPQ)<sup>18</sup>
- Métodos de evaluación psicológica del dolor: p. ej. *Psychosocial Pain Inventory* (por lo general, pretenden valorar en qué medida los factores afectivos, cognitivos y conductuales contribuyen a la percepción y registro del dolor del paciente).<sup>75</sup>

### A.4.3. Intervención psicológica en el paciente con dolor oncológico y su familia

#### A.4.3.1. Intervención psicológica en el paciente

Los métodos que han mostrado eficacia en el tratamiento psicológico del dolor en el cáncer son: la educación con entrenamiento de estrategias de afrontamiento, la hipnosis, las técnicas cognitivas conductuales y la relajación con imaginación guiada.<sup>3</sup> Por otra parte, una reciente revisión sistemática demuestra que no existen diferencias en cuanto a la disminución del dolor utilizando técnicas como la relajación, la terapia cognitiva conductual, el soporte con música, el *mindfulness*, la terapia de la aceptación y los grupos de apoyo. Sin embargo, se observa que estas técnicas son más efectivas si se focalizan y van dirigidas exclusivamente a la disminución del dolor, y se complementan con el tratamiento farmacológico y médico, contribuyendo a disminuir directamente el dolor y/o reduciendo el estrés psicológico asociado.<sup>76-77</sup>

#### Técnicas cognitivas conductuales:

Las técnicas cognitivas-conductuales son útiles como tratamiento adyuvante del dolor en pacientes con cáncer,<sup>3</sup> sobre todo cuando se combinan principalmente con la relajación muscular pasiva con imaginación guiada, la distracción cognitiva o la focalización de la atención, la relajación muscular progresiva, la biorretroalimentación, la hipnosis, la desensibilización sistemática, el abordaje de contingencia o el soporte con música.<sup>3,78-81</sup>

Uno de los objetivos de estas técnicas cognitivas conductuales es proporcionar al paciente los recursos, herramientas o guías necesarias para crear una percepción subjetiva del control del dolor. Algunas de estas técnicas son de naturaleza cognitiva, centradas en los procesos de pensamiento o percepción del dolor a partir de la modificación de pensamientos y/o actitudes negativas por otras más positivas, mientras que otras están dirigidas a modificar los patrones de conducta con el fin de ayudar al paciente a afrontar la sintomatología dolorosa de una forma más efectiva.

Las técnicas de imaginería de transformación del dolor cambian la sensación dolorosa o el contexto en sí mismo de forma que el paciente puede llegar a transformar de forma imaginada, como por ejemplo el dolor de su brazo, en una sensación de calor o frío. Por otra parte, las técnicas de imaginería disociativa emplean la imaginación para desconectarse o disociarse de la sensación dolorosa, con lo que un paciente puede experimentar que deja el dolor en la cama y camina libre de éste unos 5 o 10 minutos, o puede llegar a desconectar una parte del cuerpo del resto, sin llegar a sentir dolor.<sup>82</sup>

### Terapia basada en el *mindfulness*

La reducción del estrés basada en el *mindfulness* ha demostrado su eficacia en el control del dolor de intensidad leve y moderado. Estas intervenciones se han relacionado con la mejora del dolor y la sintomatología depresiva, así como de la calidad de vida en personas con dolor crónico, cáncer o esclerosis múltiple.<sup>77,83-86</sup> Uno de los aspectos que mejora el *mindfulness* es el afrontamiento con catastrofismo, un tipo de cognición estrechamente relacionada con el aumento del dolor, haciendo que disminuya el distrés emocional que siente el paciente, generando un aumento de su bienestar.<sup>53,87</sup>

### Hipnosis

Existe evidencia comprobada de que una intervención de sólo cuatro sesiones con hipnosis junto con técnicas cognitivas conductuales aporta mejoras significativas en el dolor de los pacientes, en comparación con grupos que sólo reciben un soporte educativo.<sup>88</sup> En una revisión exhaustiva sobre la hipnosis en pacientes con cáncer, Montgomery et al. documentan la evidencia de múltiples metaanálisis y ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que concluyen que la hipnosis tiene una eficacia moderada cuando se emplea para mejorar el dolor y la angustia relacionados con numerosos aspectos del tratamiento oncológico.<sup>89</sup>

### Modelos psicoeducativos

Estos modelos han mostrado su eficacia en base al aumento de la información que promueve el conocimiento sobre el dolor, los tratamientos, así como de los mecanismos de acción, como elementos que mejoran el control del dolor. Estos programas educativos han mostrado eficacia cuando se aplican a pacientes y sus familiares, con resultados que mejoran el control del dolor y una disminución de los miedos asociados al uso de determinados analgésicos como los opioides.<sup>37</sup>

### Psicoterapia de soporte

El objetivo de la psicoterapia en pacientes oncológicos que presentan dolor es ofrecerles soporte emocional, así como conocimientos y habilidades para su abordaje. La función del terapeuta es evaluar los recursos del paciente, reforzar las estrategias de afrontamiento de la sintomatología dolorosa, dotarle de nuevas estrategias de desafío, como la relajación, las estrategias cognitivas, el uso de analgésicos, así como proporcionarle documentación e información sobre el dolor, entre otros. El objetivo principal de este tipo de terapia, desarrollada de forma individual o grupal, es que el paciente pueda integrar la experiencia de la enfermedad y su sintomatología, por lo que se favorecerá la expresión emocional.<sup>37</sup>

A continuación, se muestran las intervenciones psicológicas para reducir el dolor en el cáncer desde el diagnóstico, durante el tratamiento, así como en los supervivientes de cáncer (ver Tabla 4) y en la situación de enfermedad avanzada y de fin de vida (ver Tabla 35).<sup>52</sup>

**Tabla 4.** Intervenciones psicológicas para reducir el dolor en el cáncer desde el diagnóstico, durante el tratamiento, así como en los supervivientes de cáncer (adaptación de Syrjala, et al.).<sup>52</sup>

Tipo de tratamiento	Objetivo principal	Nivel de evidencia según Syrjala et al.
<b>Terapia cognitiva conductual (TCC)</b>	La TCC, cuando incluye relajación con imaginería, reduce el dolor y el estrés durante el tratamiento en pacientes con distintos diagnósticos de cáncer.	Elevado
<b>Relajación con imaginería</b>	Reduce el dolor asociado a los tratamientos del cáncer.	Elevado
<b>Hipnosis</b>	Reduce múltiples tipos de dolor durante el tratamiento oncológico, en distintos tipos de cáncer, incluyendo los procesos de diagnóstico y el dolor asociado a los tratamientos.	Elevado
<b>Educación con TCC</b>	La educación con TCC (p. ej.: entrenamientos en habilidades de afrontamiento) mejora el dolor durante el tratamiento oncológico.	Elevado
<b>Programas de actividad física</b>	La actividad física combinada con grupos de soporte y TCC es efectiva para reducir el dolor en los supervivientes de cáncer.	Moderado

TCC = Terapia cognitiva conductual

**Tabla 5. Intervenciones psicológicas para reducir el dolor en pacientes con cáncer en la etapa de la enfermedad avanzada y en situación final de vida (adaptación de Syrjala, et al.).<sup>52</sup>**

Tipo de tratamiento	Objetivo principal	Nivel de evidencia según Syrjala et al.
<b>Terapia cognitiva conductual (TCC). Entrenamiento en habilidades de afrontamiento</b>	El entrenamiento en habilidades de afrontamiento para controlar el dolor, como la educación con TCC y la relajación con imaginación, mejoran la intensidad y la interferencia que provoca el dolor en la vida cotidiana.	Elevado
<b>Hipnosis</b>	Actividad en formato grupal de apoyo a mujeres con cáncer metastático que pueden estar en situación final de vida.	Elevado

Un metaanálisis de 97 ensayos demostró que la música reducía significativamente el dolor, la angustia emocional asociada al síntoma, el uso de anestésicos y la ingesta de opioides en la población general.<sup>90</sup>

#### A.4.3.2. Intervención psicológica en la familia y el entorno

La intervención precoz, ya sea en pacientes con dolor oncológico como en sus cuidadores, puede prevenir el distrés psicológico y emocional.<sup>48</sup> Las revisiones más recientes muestran que incluso los programas de formación de duración reducida dirigidos a los cuidadores principales sirven para reforzar y empoderar el rol del cuidador, mejorar el control de los síntomas del paciente y mantener una mejor calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.<sup>91</sup>

Los tres tipos de intervenciones de soporte a los familiares de los pacientes con dolor oncológico son: educativas, cognitivas conductuales y basadas en la tecnología.

Las intervenciones educativas y las cognitivas conductuales han mostrado su eficacia en algunos estudios, pero todavía no existe una evidencia consistente en estudios aleatorizados.<sup>91-92</sup> El programa “CaringPals” es un ejemplo, ya que ha evidenciado su eficacia tanto en pacientes como en sus cuidadores, mostrando mejoras en la autoeficacia en relación con el control del dolor en pacientes y en cuidadores, una disminución en la intensidad del dolor notificada por el paciente, un aumento de la satisfacción como cuidadores y una disminución del distrés psicológico de pacientes y cuidadores. Los cuidadores lograron mantener los niveles de bienestar incluso después de la muerte del paciente.<sup>93-94</sup>

Hay que considerar los siguientes aspectos en la intervención con las familias del paciente oncológico que presenta dolor:

- **La cronicidad del dolor:** cuando el dolor se vuelve crónico y se agotan las medidas para disminuir su intensidad, el paciente y la familia requieren un esfuerzo de adaptación mucho más complejo. El dolor crónico es un indicador de riesgo de claudicación, tanto por parte del paciente como de la familia, puesto que se pierden las esperanzas. Llegados a este punto, pueden volver a agudizarse los

sentimientos de enfado, amenaza y confusión. Es importante evaluar los sentimientos de sus familiares para poder buscar la solución a su malestar.

- **La familia y el equipo sanitario:** uno de los aspectos imprescindibles para efectuar un buen ajuste terapéutico es adaptarse a la realidad. Lamentarse, realizar suposiciones o conjeturas o los supuestos condicionales, entre otros, no harán más que obstaculizar los planes de actuación, puesto que la realidad no siempre se puede modificar rápidamente ni en función de las necesidades particulares, y las posibilidades de cambio pueden estar muy condicionadas por las diversas experiencias vividas. Cada familia necesitará un abordaje personalizado que será necesario conocer e integrar en el tipo de apoyo psicológico que se prestará en cada caso.

#### A.4.4. Aspectos sociofamiliares del paciente con dolor

##### A.4.4.1. Componentes multidimensionales del dolor

El entorno familiar del paciente con dolor necesita apoyo profesional para poder afrontar la situación de la mejor forma posible. Así pues, el término ‘sufrimiento recíproco’ hace referencia al sentimiento y a la repercusión negativa en el bienestar que puede experimentar un paciente al ver a un familiar preocupado, con malestar emocional y sufrimiento significativo.<sup>95</sup>

Tal y como se recoge en la guía temática de la SECPAL dedicada a la familia del paciente, en nuestra cultura, la manifestación de síntomas es un indicador de debilidad. En ocasiones, manifestar la aparición de dolor o la falta de control del dolor no resulta fácil. Se pueden generar sentimientos de incomodidad hacia los profesionales que le atienden o inseguridades en la persona por el hecho de pensar que puede ser juzgado o cuestionado. Este hecho puede desencadenar una sensación de desconfianza si el paciente considera que no se alcanzan sus expectativas para aliviar este síntoma.

En ocasiones, el paciente teme recibir una respuesta poco empática por parte del especialista, que cuestione su adherencia al tratamiento farmacológico prescrito o banalice la intensidad de la queja manifestada. El deseo de cualquier paciente sería poder visitar al médico satisfecho de haber alcanzado el éxito con el tratamiento pautado, en lugar de tener que transmitir un sentimiento negativo por no haber alcanzado el objetivo deseado, provocando que el médico sienta cuestionada su competencia profesional y adopte una actitud defensiva que vulnere la armonía establecida inicialmente.

En este sentido, el equipo de atención sanitaria debe ser muy cuidadoso, ya que el paciente y la familia pueden sentirse cuestionados en caso de ser interrogados con preguntas del tipo: “¿Está seguro de que le duele tanto?”, “¿Ya se ha tomado la medicación tal y como se la prescribieron?”. Este tipo de preguntas generan una sensación de duda en la familia, que oscila entre el convencimiento de haber actuado de forma correcta y la necesidad de reclamar más atención. La propuesta dialógica más correcta debería ser del tipo: “¿Y por qué creen que no ha surtido suficiente efecto?”, “¿Les parece bien si repasamos cómo han seguido la pauta?”.

##### A.4.4.2. Intensidad del dolor y sufrimiento familiar

La respuesta ante la impotencia que genera presenciar el dolor de una persona amada será diferente según la capacidad de cada uno de los miembros de su entorno de afrontar el sufrimiento de los demás. Podemos encontrarnos, pues, con miembros de la familia que desarrollen comportamientos de una

reivindicación intensa de atención, mientras que otros pueden adoptar actitudes más regresivas o de inhibición, o mostrar comportamientos más defensivos, minimizando la importancia del síntoma a través de comentarios relacionados con la poca tolerancia o la poca capacidad de resignación del paciente.

Se podría afirmar que el grado de bienestar del paciente representa un termómetro que pronostica el grado de sufrimiento de su familia o del entorno cercano, que podrá manifestarse de formas muy diversas.

En una misma familia, podemos escuchar comentarios tan contradictorios como: "Conozco bien a mi padre y cuando se queja es que ya no puede más" o bien "Siempre ha sido un mal paciente, tiene muy poca resistencia al dolor". Habrá que evitar ser persuadido y adherirse a cualquiera de estos comentarios sin un análisis objetivo y una adecuada reflexión previas, a partir de las cuales crear nuevas propuestas de intervención.

Un aspecto importante cuando se habla de dolor es el sentido cultural del sufrimiento desde las diferentes vertientes y el impacto que tiene modular el dolor en cada cultura, principalmente si nos encontramos ante una situación final de vida. Es muy importante conocer los aspectos culturales del paciente y de la familia para poder ajustar las expectativas frente al control sintomático.

#### A.4.4.3. Determinación de los roles familiares frente al dolor

Las familias están formadas por distintos miembros, cada uno de los cuales tiene un rol objetivo o subjetivo asignado, generando un equilibrio concreto en la dinámica cotidiana del desarrollo familiar.

Todos los grupos tienden a establecer una distribución de roles objetivos (los que son pactados o consensuados) y subjetivos (que están relacionados con las actitudes o habilidades personales reconocidas o asignadas por el mismo grupo de manera informal o, en ocasiones, incluso de manera inconsciente). En caso de que el paciente se sienta cohibido o bien le cueste expresarse, probablemente manifestará sus preocupaciones a aquel miembro de la familia que se haga cargo de su situación y pueda transmitirlo al personal sanitario sin temor a recibir un reproche como respuesta.

La mayoría de las personas que trabajan en el ámbito de la salud han vivido situaciones en las que un paciente confiesa tímidamente, ante el profesional, sentirse mejor, mientras que la familia se sorprende de ello porque momentos antes se estaba quejando y lamentando.

Es importante escuchar a la familia para que también pueda transmitir su información y su punto de vista, dando pie a una comunicación abierta, donde se genere un ambiente de confianza y donde el profesional pueda evaluar las preocupaciones y los miedos del familiar frente al síntoma del dolor. De la misma forma, el profesional debería poder evaluar las expectativas en relación con el control sintomático, con el fin de ajustarlas de forma progresiva y bajo un modelo de atención integral.

#### A.4.4.4 Medidas que la familia puede adoptar para mejorar el dolor

Además de la acción farmacológica, las medidas que se pueden llevar a cabo son:

- Solicitar a la familia que observe los momentos en los que el paciente manifiesta dolor y en qué circunstancias.
- Ayudar a la familia a comprender e interpretar las actitudes que puede adoptar el paciente frente a su dolor.

- Trabajar con la familia las expectativas de control del dolor, para poder trabajar la adaptación a la nueva situación, las limitaciones que se derivan y las necesidades que se pueden derivar.
- Mostrar todas las medidas no farmacológicas de las que el paciente puede beneficiarse.
- Conocer experiencias previas en la gestión del dolor y cómo se enfrentaron a la situación.
- Fomentar la comunicación, la distracción, romper rutinas, etc.
- Identificar el sentido de la vida del paciente y promover acciones conjuntamente con su familia.

El interés que muestra el equipo sanitario por intentar controlar el dolor aportará seguridad tanto al paciente como a la familia. En la medida en que se genere una colaboración estrecha y el equipo sanitario puede hablar abiertamente con el paciente y la familia sobre la multidimensionalidad del dolor y sus significados, es probable que se obtengan mejores resultados que si se tratase el dolor como un síntoma aislado.

Hay pacientes a los que les cuesta expresar su debilidad o vulnerabilidad, en este caso, provocadas por un dolor. Es posible que esta falta de espontaneidad o ausencia de manifestación explícita del sufrimiento de este síntoma venga expresada de forma distinta. Es importante observar qué otros componentes podrían ser significativos, como por ejemplo, una actitud constante de enfado, mal humor, desánimo, etc. Asimismo, también pueden darse situaciones de hiperactividad para mantener la mente ocupada.

#### A.4.4.5. La cronicidad del dolor

Cuando el dolor se vuelve crónico y se agotan las medidas para disminuir su intensidad, el paciente y la familia requieren un esfuerzo de adaptación mucho más complejo. El dolor crónico es un indicador de riesgo de claudicación, tanto por parte del paciente como de la familia, puesto que se pierden las esperanzas. Llegados a este punto, pueden volver a agudizarse los sentimientos de enfado, amenaza y confusión. Asimismo, el paciente puede entrar en un estado de desesperanza que dificultará la relación, con riesgo de provocar una implicación añadida de los cuidadores, que puede causar un agotamiento posterior. El riesgo de sobrecarga del cuidador toma especial relevancia en ese momento, teniendo en cuenta el desgaste físico y emocional que supone la cronicidad y el posible aumento de las limitaciones del paciente.

Esta situación requerirá, por un lado, realizar un seguimiento más arduo por parte del equipo sanitario, intensificando el soporte terapéutico y, por otro lado, reconocer la cronicidad del dolor y considerarla un componente de la cotidianidad, intensificando las medidas anteriormente propuestas.

La cronicidad del dolor, entendida como persistencia del síntoma, requiere que los profesionales y los familiares busquen fórmulas para prevenir y evitar su agotamiento. En este sentido, es adecuado intentar encontrar momentos que permitan la realización de actividades agradables o satisfactorias, para compensar el cansancio.

#### A.4.4.6. La familia y el equipo sanitario

Uno de los aspectos imprescindibles para realizar un buen vínculo terapéutico es adaptarse a la realidad. Lamentarse, realizar suposiciones, conjeturas o supuestos condicionales, entre otros, no harán más que obstaculizar los planes de actuación, ya que la realidad no siempre puede modificarse rápidamente ni al gusto de todos, y las posibilidades de cambio pueden estar muy condicionadas por las distintas experiencias vividas.

Es importante que el equipo sanitario pueda trabajar de forma proactiva, intentando identificar la realidad familiar de cada paciente para avanzarse y diseñar un plan de acción que contemple la participación del paciente y de su entorno familiar desde una acción metodológica y cercana, propiciando vínculos terapéuticos que favorezcan el proceso. En este sentido, conocer las experiencias previas de enfermedad grave que ha vivido la familia, valorar la capacidad de cuidar de la familia y el entorno de apoyo del paciente, identificar a otros miembros vulnerables dentro del núcleo de convivencia, conocer el estilo de afrontamiento y las necesidades del paciente y de las personas que le cuidan, favorecerá la consolidación de este objetivo.

Los Servicios de Cuidados Paliativos asumen las tareas de mejorar el control de síntomas, miedos, angustias, etc. El equipo sanitario tendrá que utilizar la técnica de la reformulación de los hechos, circunstancias, sucesos, dolor, etc. a partir de su análisis, y formular nuevas propuestas que hagan partícipes a todos los miembros implicados (equipo sanitario-familia). Solo a través de esta devolución, fruto del consenso y mediante el compromiso, asumiendo cada uno su implicación y responsabilidad, se conseguirá un equilibrio en la dinámica de la atención.

Es imprescindible que el equipo sanitario tenga conciencia de sus límites y de sus disponibilidades para hacerse cargo de la complejidad del tratamiento del dolor en todo su alcance, con el fin de evitar que la ausencia de disposición de los profesionales revierta en un comportamiento hostil hacia la familia.

En general, exceptuando las experiencias de desatención sanitaria, la familia manifiesta una buena disposición para compartir y cooperar con los equipos sanitarios para mejorar el control del dolor del paciente y, por tanto, el equipo sanitario debe percibirlo como objeto de atención en el proceso de tratamiento del paciente.

### Recomendaciones

- La familia que comparte el dolor de uno de sus miembros necesita el apoyo de los profesionales para poder afrontar esta situación.
- La intensidad del dolor del paciente también está relacionada con el sufrimiento familiar, que también presenta varios componentes que lo harán más o menos agudo.
- Es básico escuchar a cada miembro de la familia para que pueda transmitir también su punto de vista, creando una red de cooperación y un clima de confianza que permita al paciente sentirse cómodo expresando su malestar.
- El interés que muestra el equipo sanitario por intentar controlar el dolor aportará seguridad tanto al paciente como a la familia.
- El dolor crónico es un indicador de riesgo de claudicación tanto por parte del paciente como de la familia.

## B. Tratamiento del dolor oncológico

### B.1. Estrategia terapéutica general frente al dolor oncológico

El dolor es uno de los síntomas más prevalentes y, en las últimas décadas, no se ha apreciado una mejora significativa en su manejo, lo que se ha atribuido a un posible tratamiento inadecuado que se estima que afecta, como mínimo, a un 25% de los casos. Hasta un 64% de los pacientes con cáncer metastático presentan dolor, un 59% de los cuales reciben tratamiento oncoespecífico activo, así como un 40% de los supervivientes de cáncer.<sup>6</sup> Asimismo, más de un tercio de los pacientes con dolor oncológico manifiestan una intensidad moderada o intensa.<sup>96-97</sup>

Las intervenciones para el control del dolor deben realizarse de forma individualizada según los objetivos de cada paciente, teniendo en cuenta el bienestar físico, la funcionalidad y la seguridad. Hay que considerar la etiología, las características y la situación clínica del paciente.

Los pacientes y sus cuidadores deberían disponer de herramientas de aprendizaje y manejo del dolor oncológico. Es necesario proporcionarles información para poder entender el proceso, atender las posibles reticencias e ideas preconcebidas, los posibles efectos secundarios de los fármacos y su manejo, así como la presencia de alguna otra sintomatología física o emocional asociada.<sup>6</sup>

Son necesarias herramientas de analgesia farmacológica, incluyendo los analgésicos no opioides, los analgésicos opioides y los coanalgésicos, pero no puede obviarse la parte integrativa no farmacológica, con intervenciones de tipo físico, cognitivo y espiritual.<sup>98-99</sup>

En caso de dolor crónico, se deberá prescribir la analgesia de forma regular, anticipándose a la aparición del dolor y ajustando la dosis personalizada, junto con una analgesia de rescate que permita el control del dolor episódico y el posterior ajuste de la pauta según sea necesario. Es frecuente la administración de coanalgésicos, fármacos con una indicación principal distinta a la analgesia, pero si se administran en combinación con analgésicos, en determinadas circunstancias mejoran su acción.

Dado que, potencialmente, todos los analgésicos en su uso crónico pueden desencadenar la aparición de efectos secundarios transitorios o permanentes, deben tratarse de forma preventiva (p. ej. tratamiento laxante para prevenir el estreñimiento provocado por los opioides).

Para evitar frustraciones por parte del paciente y del terapeuta, es necesario alcanzar escalonadamente tres niveles de respuesta a la analgesia: en primer lugar, obtener una buena analgesia en reposo en la cama y un buen descanso nocturno; en segundo lugar, es necesario conseguir una buena analgesia en sedestación; y por último, el control en la bipedestación y la deambulación.

Dado que el cáncer engloba las áreas física, psicosocial y espiritual, el tratamiento del dolor requiere una integración de terapias que deben incluir las intervenciones de tipo no farmacológico, puesto que ofrecen una mejora añadida a las intervenciones farmacológicas<sup>4,6,98-100</sup> (ver apartado A.4.3). Estas intervenciones son las siguientes:

- **Intervenciones cognitivo-conductuales:** dirigidas a mejorar el sentido del control por encima del dolor o disminuir su relevancia. Pueden ser muy útiles las técnicas para reducir el estrés, el mindfulness, los ejercicios de respiración y de relajación, la imaginería y visualizaciones imaginadas, la hipnosis, la biorretroalimentación, el soporte con música y otras terapias conductuales.<sup>76,77,83,101</sup> Las intervenciones basadas en el conocimiento del dolor por parte del paciente tienen un impacto significativo en la disminución del dolor.<sup>102</sup> Estas herramientas pretenden modificar la experiencia

del paciente en relación con el dolor, a la vez que le ayudan a adquirir técnicas de manejo y relajación muscular. La formación y proporcionar información a familiares y cuidadores ayuda a mejorar el uso de los analgésicos y el manejo de los efectos secundarios.

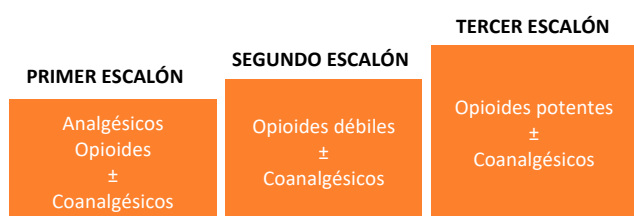
- **Intervenciones psicosociales:** soporte psicosocial e informativo a pacientes y familias. Un metaanálisis sobre el efecto de estas intervenciones destaca la importancia de una aproximación multidisciplinar del manejo del cáncer.<sup>103</sup>
- **Intervenciones espirituales:** un gran número de pacientes tienen creencias culturales sobre determinados tratamientos, remedios caseros, rituales, plegarias y otras prácticas espirituales relacionadas con la disminución del dolor. Las necesidades espirituales y las visiones culturales del dolor podrían estar incluidas de forma rutinaria en el manejo más amplio del dolor.<sup>104</sup>

## B.2. Tratamiento farmacológico del dolor oncológico

En el tratamiento farmacológico del dolor oncológico es importante considerar la comorbilidad y las potenciales interacciones con otros fármacos, así como el uso de coanalgésicos. Un coanalgésico puede ser utilizado en determinados casos como principal analgésico (especialmente con dolor neuropático).<sup>105</sup> Así pues, partiendo de una evaluación exhaustiva y estandarizada, el tratamiento se basará en el uso racional de analgésicos y coanalgésicos, de acuerdo con la escala analgésica de la OMS (ver Figura 1), con la que se obtiene un buen control del dolor en el 80% de los casos.<sup>107,108</sup> En el resto de casos, habrá que considerar diferentes opciones.

La aplicación de la escala analgésica de la OMS implica el paso de un escalón a otro sólo cuando se produce un fracaso en el tratamiento de los fármacos del nivel inferior, con dosis completas, sin que este paso dependa de la supervivencia esperada del paciente ni del componente emocional que el dolor le provoque. En caso de producirse un fracaso en uno de los escalones, el intercambio entre fármacos del mismo nivel no mejora la analgesia, exceptuando el caso del tercer escalón, y por tanto, si no se alcanza una buena analgesia, es necesario cambiar de nivel de inmediato. En cuanto al tratamiento coanalgésico, debe prescribirse de acuerdo con la etiopatogenia del dolor, y seguir manteniéndolo cuando se cambia de escalón analgésico.

**Figura 1. Escala analgésica de la OMS.**



### B.2.1. Analgésicos

Son fármacos capaces de disminuir la percepción del dolor, sin alterar la conducción nerviosa ni producir pérdida de conciencia.<sup>107</sup> Se clasifican en analgésicos opioides y analgésicos no opioides.

### B.2.1.1. Analgésicos no opioides

Representan el primer escalón terapéutico de la OMS, donde el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los analgésicos más empleados (*ver Tabla 6*). Ambos son fármacos de primera elección para controlar el dolor leve y moderado, y están indicados para el tratamiento de pacientes sin evidencia de enfermedad del proceso oncológico (*nivel de evidencia IIA*).<sup>6</sup>

Existe evidencia científica suficiente que confirma su eficacia en el tratamiento del dolor leve o moderado a corto y medio plazo en pacientes oncológicos (*nivel de evidencia IA*). Presentan techo analgésico, es decir, la administración de dosis máximas no asegura la máxima potencia analgésica, pero se confirma un aumento del riesgo de toxicidad (*nivel de evidencia IA*).

El analgésico empleado como tratamiento de primera elección en el primer escalón será el que presente la máxima potencia analgésica y provoque el mínimo de efectos secundarios. Por tanto, antes de prescribir cualquier fármaco habrá que hacer una selección personalizada para cada paciente, según el análisis de su riesgo/beneficio. En el caso de los AINE, también será necesario valorar su acción antioncogénica, sobretudo con el ácido acetilsalicílico (AAS) y con los inhibidores de la COX-2 (coxibs).<sup>109</sup>

#### Paracetamol

Está indicado como tratamiento de primera línea con una intensidad del dolor que no requiera opioides o bien su uso en pacientes que son reacios a utilizarlos (*nivel de evidencia II A*).<sup>96</sup> El uso combinado del paracetamol y de un opioide se emplea con mucha frecuencia, ya que podría mejorar la analgesia o reducir los requerimientos del opioide. Sin embargo, su evidencia en cuanto a la eficacia es limitada (*nivel de evidencia IIC*).<sup>110</sup>

Presenta una toxicidad baja con las dosis recomendadas, pero con dosis elevadas puede desencadenar hepatotoxicidad importante (*nivel de evidencia IV*).

#### AINE

Producen analgesia mediante el bloqueo de la biosíntesis de prostaglandinas, la hiperpolarización de la membrana neuronal y la inhibición de enzimas liposomales.<sup>107</sup> Tienen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Están especialmente indicados para controlar los dolores secundarios a la compresión mecánica de los músculos, del periostio y de los tejidos subcutáneos y óseos, pero su efecto sobre el dolor visceral es menos eficaz.

No se dispone de evidencia de calidad en relación con el uso de los AINE en el dolor oncológico, con estudios de corta duración y muy heterogéneos en las variables medidas, aunque han demostrado su superioridad en comparación con placebo.<sup>109,111</sup>

Existe bastante controversia respecto al beneficio que se obtiene de la combinación de los AINE y los opioides. Algunos estudios han demostrado obtener beneficios, mientras que otros han demostrado una mínima o nula diferencia (*nivel de evidencia II C*).<sup>96,109-110</sup> Entre los estudios mejor diseñados, realizados hace tiempo, y que han demostrado ciertos beneficios, se encuentran algunos que evalúan el ibuprofeno 600 mg en combinación con la metadona y la oxicodona (*nivel de evidencia IIC*), mientras que los datos de un metaanálisis no mostraron beneficios con esta combinación.<sup>110,112-113</sup> Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes con dolor oncológico moderado/intenso son tratados con AINE en combinación con opioides (*nivel de evidencia IIIB*).<sup>114</sup>

Los AINE inhiben la enzima COX-2, pero manifiestan un grado diferente de selectividad frente a esta enzima. El grupo de los AINE denominados coxibs (como el celecoxib y el etoricoxib) son más selectivos frente a la COX-2 y, se desarrollaron originariamente para reducir la toxicidad gastrointestinal de los AINE. Disponemos de datos escasos sobre el uso de estos fármacos específicamente en el dolor oncológico.<sup>115</sup> Un estudio aleatorizado mostró que la morfina en combinación con el celecoxib y el diclofenaco presentaba una eficacia superior a la morfina en combinación con el diclofenaco o bien la morfina en combinación con el celecoxib con menos efectos adversos relacionados con el uso de opioides, sin embargo los datos que tenemos hoy en día son todavía limitados.<sup>115</sup>

Un metaanálisis no identificó diferencias significativas en los efectos adversos en función del AINE específico (*nivel de evidencia IIC*).<sup>109</sup> Los efectos adversos más frecuentes son gastritis, insuficiencia renal, trastornos de la coagulación, hepatotoxicidad y granulocitopenia. El riesgo de efectos adversos se incrementa cuando se utilizan dosis más elevadas y en función de la duración del tratamiento, por lo que grupos como el *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) recomiendan ciclos intermitentes en vez de tratamientos prolongados (*nivel de evidencia IA*).<sup>116</sup>

También pueden provocar retención hídrica con un posible incremento de presión arterial y descompensación cardíaca, que habrá que tener en cuenta en determinados perfiles de paciente (*nivel de evidencia III*). En estos casos hay que valorar realizar tratamientos discontinuos. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) advierten que los AINE pueden incrementar el riesgo de cardiopatía isquémica o ictus.<sup>117-118</sup> Existe un riesgo incluso en caso de tomarlos durante un corto período de tiempo, y se incrementa cuando se administran en dosis elevadas.

Los coxibs han mostrado un incremento de problemas cardiovasculares asociados y no se recomiendan en pacientes que presenten esta patología previamente.<sup>119</sup> Sin embargo, no han demostrado el buen perfil gastrointestinal esperado en el dolor no oncológico.<sup>116</sup> En otros escenarios, como en pacientes con osteoartritis, se considera que su uso en combinación con un inhibidor de la bomba de protones es el tratamiento de elección por delante de otros AINES (*nivel de evidencia IA*).<sup>116</sup>

Los pacientes mayores de 60 años, fumadores, con historia previa de úlcera o de infección por *Helicobacter pylori* no tratada, los pacientes tratados con anticoagulantes o corticoides orales, los pacientes tratados con AINE en dosis elevadas durante largos períodos de tiempo, así como los pacientes con alteraciones renales, cardíacas y hepáticas, presentan un riesgo superior de sufrir toxicidad gastrointestinal.<sup>120</sup>

Por otra parte, los pacientes mayores de 60 años con patologías renales previas como insuficiencia renal o deshidratación, tratados con otros fármacos nefrotóxicos, son más sensibles a presentar toxicidad renal.<sup>120</sup>

Ante cualquier efecto secundario indeseable, se aconseja valorar el cambio de AINE o la posibilidad de utilizar otros analgésicos, así como tratar de forma específica el trastorno que haya podido desencadenar el efecto adverso (hidratación, utilización de protectores gástricos, etc.).

Se deberá informar a los pacientes de que sus capacidades para conducir, utilizar máquinas y/o realizar actividades peligrosas pueden verse reducidas, por lo que se recomienda evitarlas.

**Tabla 6. Fármacos analgésicos no opioides de primer escalón utilizados.** <sup>120-122</sup>

Principio activo	Dosis y pauta	Vía de administración	Dosis máx./día	Presentaciones	Observaciones
<b>Ácido acetilsalicílico (AAS)</b>	500-1000 mg/4-6 h	Oral	4 g/24 h	500 mg comprimidos	Toxicidad gastrointestinal +++++. Riesgo de hemorragia con dosis elevadas. Contraindicado en IR grave (ClCr <10mL/min) o IH grave (Child-Pugh C). Existe en especialidades combinado con cafeína y/o paracetamol. No se recomienda a menores de 16 anys (para reducir el riesgo de síndrome de Reye).
<b>Paracetamol</b>	500-650 mg/4-6 h hasta 1 g/6-8 h 600-650 mg/4-6 h 1 g/6 h	Oral Rectal IV (perf. IV 15')	4 g/24 h (2 g/24 h en insuficiencia hepática)	500-650 mg comprimidos 500-1000 mg comprimidos efervescentes 500-1000 mg solución oral 1g sobres 500-600 mg supositorios 1g vial inyectable	No antiinflamatorio. Potencia analgésica similar al AAS. No gastrolesivo. Daño hepático, sobretudo en caso de sobredosis. Toxicidad hepática +++++ dosis elevadas). ORAL: en ClCr <10mL/min, incrementar el intervalo entre administraciones a ≥8h. IV: en ClCr <30mL/min, incrementar el intervalo entre administraciones a ≥6h. En pacientes de edad avanzada reducir la dosis un 25%. En caso de IH, la dosis máxima es 2 g/24 h con un intervalo entre dosis ≥8h. En pacientes de 10-50 kg, debe dosificarse según pes 15mg/kg (≤60 mg/kg/24 h). La dosis antitérmica (500 mg/6 h) es inferior a la analgésica. Existe en especialidades combinado con tramadol, codeína, cafeína y/o AAS a dosis inferiores (325-650 mg de paracetamol).
<b>Metamizol</b>	1-2 g/6-8 h 1-2 g/6-12h 2 g/6-8 h	Oral Rectal Parenteral (IM profunda, IV lenta 3', perf. IV)	8 g/24 h	500-525 mg cápsulas 500-1000 mg sobres 500 mg supositorios 2 g ampollas inyectables	Toxicidad gastrointestinal ++. Toxicidad hematológica: agranulocitosis. Su uso es a corto plazo. Acción espasmolítica (útil en dolores viscerales). Riesgo de hipotensión cuando se administra por vía parenteral. En caso de dolor oncológico, las ampollas pueden administrarse por vía oral a pacientes de >53 kg, pero con una duración inferior a 7 días.
<b>Diclofenaco</b>	50 mg/8-12 h 75-150mg/24 h 100 mg/24 h 75 mg/12-24 h (máx. 2 días)	Oral Oral (retardada) Rectal IM	150 mg/24 h	50 mg comprimidos 75-100 mg comprimidos liberación retardada 100 mg supositorios 75 mg ampollas inyectables	Toxicidad gastrointestinal +++. Contraindicado en IR grave e IH grave. No reacciona ni con anticoagulantes ni con hipoglucemiantes. Se recomienda administrar vía rectal durante la noche y suplementar por vía oral. Uso SC excepcional. Acción espasmolítica (útil en dolores viscerales). Precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, se recomienda dosis ≤100 mg diarias en tratamientos de más de 4 semanas.
<b>Aceclofenaco</b>		Oral	200 mg/24 h	100 mg sobres y comprimidos	Toxicidad gastrointestinal +++. Contraindicado en IR grave. En caso de IH, ajuste la dosis a 100 mg/día.

**Tabla 6. Fármacos analgésicos no opioides de primer escalón utilizados.** <sup>120-122</sup> (continuación)

Principio activo	Dosis y pauta	Vía de administración	Dosis máx./día	Presentaciones	Observaciones
<b>Ketorolac</b>	10 mg/4-6 h 10-30 mg/4-6 h (dos días)	Oral Parenteral (IM, IV directa, perf. IV, infusión continua SC)	40 mg/24 h 90 mg/24 h	10 mg comprimidos 10 y 30 mg ampollas inyectables	Toxicidad gastrointestinal +++. Contraindicado en IR moderada/grave. En IR leve, no superar los 60 mg/día. En ancianos no superar los 60 mg/día (vía parenteral). La duración del tratamiento parenteral es de ≤2 días, y en caso de continuar por vía oral no se podrá superar la duración de 7 días
<b>Indometacina</b>	25-50 mg/ 6-8-12 h 75-150 mg/12-24 h 100 mg/24	Oral Oral (retardada) Rectal	200 mg/24 h	25 mg cápsulas 75 mg comprimidos de liberación retardada 100 mg supositorios	Elevada potencia antiinflamatoria. Toxicidad gastrointestinal +++++. Toxicidad SNC (cefaleas, vértigo) +++. Toxicidad hemorrágica, precaución en pacientes con HTA y/o insuficiencia cardíaca.
<b>Ibuprofeno</b>	400 mg/4-6 h 600 mg/6-8 h  600 mg/12 h // 1600 mg/24 h  500 mg/4-6 h	Oral Oral (retardada) Rectal	2,4 g/24 h	400-600 mg comprimidos 400-600 mg sobres 600-800 mg comprimidos de liberación retardada 500 mg supositorios	Mejor tolerancia. Toxicidad gastrointestinal ++. Toxicidad hemorrágica, precaución en pacientes con HTA y/o insuficiencia cardíaca. Contraindicado en IR grave e IH grave. En caso de IR o IH leves o moderadas, y en ancianos, iniciar tratamiento con dosis reducidas. Útil en dolor somático (ej. metástasis óseas).
<b>Naproxeno</b>	250-500 mg/12 h  500-1000 mg/24 h	Oral Rectal	1250 mg/24 h	275-550 mg comprimidos 250 mg cápsulas 550 mg sobres 500 mg supositorios	Toxicidad gastrointestinal ++. Contraindicado en IR grave e IH grave. Toxicidad hemorrágica, precaución en pacientes con HTA y/o insuficiencia cardíaca. En ancianos, iniciar tratamiento con dosis bajas. Útil para el diagnóstico diferencial de fiebre tumoral.
<b>Dexketoprofeno</b>	12,5 mg/4-6 h 25 mg/8 h 50 mg/8-12 h (se recomienda ≤2 días)	Oral Parenteral (IM profunda, IV directa <12 segundos, perf. IV 10-30')	75 mg/24h 150 mg/24h	12,5-25mg comprimidos 25 mg sobres 50 mg ampollas inyectables	Toxicidad gastrointestinal ++. Contraindicado en IR moderada/grave e IH leve. En caso de IR leve o IH moderada/grave, iniciar tratamiento con 50 mg/d. Mismas propiedades que el ketoprofeno. No se aconsejan tratamientos a largo plazo. La administración neuroaxial está contraindicada debido al contenido en etanol del inyectable. Útil en el dolor leve o moderado tipo músculoesquelético. Vía parenteral para el dolor agudo.

Adm. = administración; AAS = Ácido acetilcelicílico; HTA = hipertensión arterial; IM = intramuscular; IH = insuficiencia hepática; IR = insuficiencia renal; IV = intravenosa; perf = perfusión; SC = subcutánea; ClCr = aclaramiento de creatinina.

### Recomendaciones para la selección de los AINE

- No se recomienda administrar los AINE en combinación con anticoagulantes como la warfarina o la heparina.
- Es necesario considerar los antecedentes de patología cardíaca, renal o gástrica.
- Es necesario administrar la dosis mínima posible para conseguir el efecto analgésico deseado y no superar el doble de la dosis recomendada.
- Es necesario administrar los AINE de vida media más corta.
- Debe tenerse en cuenta el perfil de toxicidad de cada fármaco.
- Es necesario tener en cuenta el resto de fármacos que forman parte del tratamiento del paciente.
- Es necesario mantener el tratamiento al menos 48 horas antes de descartarlo por motivos de eficacia.
- Es necesario reducir la duración del tratamiento siempre que sea posible.
- Se debe probar, como mínimo, un segundo AINE si el primero no ha tenido éxito.
- Por lo general, no se recomienda utilizar dos AINES a la vez.

### B.2.1.2. Analgésicos opioides suaves

Se incluyen en el segundo escalón de la OMS, principalmente el tramadol y la codeína, ya que el dextropropoxifeno y la dihidrocodeína se encuentran en desuso debido a su perfil de toxicidad (ver Tabla 7).

El tramadol y la codeína son los fármacos de primera línea para controlar el dolor leve y moderado que no responde bien a los analgésicos del primer escalón. Sin embargo, existe controversia sobre la función que desarrollan en el manejo del dolor oncológico. Inicialmente, el uso en este escalón se consideró a efectos prácticos y no tanto por la evidencia científica, dado que en determinadas situaciones no se podía disponer de opioides mayores. Datos posteriores apoyan evitar este escalón, recomendando la introducción directa de opioides mayores a dosis bajas. Se han llevado a cabo estudios comparativos de eficacia y de tolerancia que demuestran la superioridad de la morfina a dosis bajas, en comparación con la codeína o el tramadol (nivel de evidencia IA).<sup>123-124</sup>

Pueden administrarse en combinación con otros analgésicos menores, como el paracetamol. No existe evidencia clínica que confirme un mayor beneficio cuando se combinan con un AINE, y no se recomienda la combinación de dos opioides débiles. Actualmente, existe un debate abierto referente a la combinación de los opioides débiles con otros opioides mayores, por lo que no se puede recomendar en la práctica clínica habitual.<sup>110,125</sup>

Es necesario informar a los pacientes de que sus capacidades para conducir, utilizar máquinas y/o realizar actividades peligrosas pueden verse reducidas, por lo que se recomienda evitarlas.

## Codeína

Actúa como un puro agonista de los receptores  $\mu$ . En 2013 se incluyó en la lista de fármacos esenciales de la OMS, pero con un nivel de evidencia bajo.<sup>126</sup> Las guías europeas ESMO aconsejan su uso en combinación con analgésicos no opioides. Su eficacia es superior en comparación con placebo, pero presenta un mayor riesgo de efectos adversos, como náuseas, vómitos y estreñimiento (*nivel de evidencia IIIC*).<sup>127</sup>

## Tramadol

Su potencia analgésica respecto al opioide mayor de referencia (la morfina) se considera en una proporción 1:10. Se trata de un opioide atípico con un mecanismo de acción dual en receptores opioides y neurotransmisores (la norepinefrina y la serotonina) y, por tanto, está contraindicado en pacientes tratados con IMAO o que hayan sido tratados previamente durante los 14 días previos al inicio del tratamiento con tramadol.

La codeína es el opioide más utilizado a escala mundial, pero de acuerdo con el perfil riesgo/beneficio de los opioides suaves, el tramadol es el más utilizado en nuestro entorno, presentando una mayor potencia y supuestamente una menor toxicidad gastrointestinal. Sin embargo, diferentes estudios, algunos de ellos recientes, demuestran que el uso de la codeína provoca menos vómitos y estreñimiento (*nivel de evidencia IVB*).<sup>128</sup> La codeína y el tramadol presentan un perfil de interacciones con los inhibidores de CYP2D6 que debe evaluarse en relación con la medicación concomitante prescrita al paciente.

Ver el apartado B.2.1.1 sobre la evidencia de la eficacia del tramadol en combinación con el paracetamol y los AINE.

**Tabla 7. Fármacos analgésicos opioides suaves.** <sup>120-122</sup>

Principio activo	Dosis y pauta	Vía de administración	Dosis máx./día	Presentaciones	Observaciones
<b>Codeína</b>	30-60 mg/6 h	Oral	240 mg/24 h NO >1,5 mg/kg	28,7 mg comprimidos	<p>Toxicidad gastrointestinal: estreñimiento +++++. Puede provocar dependencia y tolerancia. 120 mg = respuesta analgésica de 10 mg de morfina.</p> <p>Precaución en pacientes con lesiones intracraneales.</p> <p>En IR moderada, reducir la dosis un 25%; en IR grave, reducirla al 50%. En caso de IH, ajustar la dosis según funcionalidad hepática.</p> <p>En ancianos, individualizar la dosis (reducir la dosis e incrementar el intervalo).</p> <p>No utilizar en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6.</p> <p>Hay que tener precaución en el uso concomitante de benzodiacepinas con medicamentos depresores del SNC.</p> <p>Especialidades combinadas con paracetamol y/o cafeína.</p>
<b>Tramadol</b>	50-100 mg/6-8 h 100-200 mg/12 h (retardada) 50-100 mg/6-8 h 100 mg/6-8 h	Oral Parenteral (IM, SC, IV 2-3 min, perf. IV) Rectal	400 mg/24 h	50 mg cápsulas 50 mg comprimidos bucodispersables 100; 150; 200; 300; 400 mg comprimidos de liberación controlada/retardada 100 mg/mL gotas 100 mg ampollas inyectables 100 mg supositorios	<p>Eficaz en pacientes con cáncer y dolor crónico. Menos farmacodependencia.</p> <p>Proporción equianalgesica 1:4 respecto a la morfina.</p> <p>Está contraindicado el uso de tramadol en pacientes con epilepsia no controlada.</p> <p>También está contraindicado en pacientes tratados con antidepresivos de IMAO o que hayan sido tratados previamente en los 14 días previos al inicio del tratamiento.</p> <p>La fluoxetina, paroxetina y sertralina pueden disminuir su metabolismo por la inhibición de la enzima CYP2D6.</p> <p>No se recomienda su administración en IR o IH graves. En caso de IR o IH moderadas, prolongue el intervalo de dosificación (c/12 h y máx. 200 mg/día).</p> <p>En ancianos, ajuste la dosis o el intervalo (iniciar tratamiento reduciendo la dosis un 50%).</p> <p>Concomitante con carbamazepina doblar dosis de tramadol.</p> <p>Especialidades combinadas con paracetamol y/o dexketoprofeno.</p>

IM = intramuscular; IH = insuficiencia hepática; IMAO = inhibidores de la monoamino-oxidasa; IR = insuficiencia renal; IV = intravenosa; perf. = perfusión; SC = subcutánea; SNC = sistema nervioso central.

### B.2.1.3. Analgésicos opioides potentes

Según una revisión Cochrane, la evidencia sobre el uso de opioides potentes en el tratamiento del dolor es baja. Sin embargo, aproximadamente 19 de cada 20 personas ven disminuida su intensidad del dolor de moderado/intenso a leve/ausente en un plazo de 14 días.<sup>129</sup> Otros artículos destacan que tanto la morfina como la oxicodona proporcionan un buen control del dolor en el 75% de los pacientes, con lo que los opioides ofrecen una mejora en la calidad de vida y en el aspecto emocional.<sup>130-131</sup> De este modo, la OMS recomienda prescribir de forma consensuada el tratamiento con opioides para el dolor oncológico.<sup>132</sup>

Diferentes estudios confirman que la morfina es el opioide potente de referencia por su experiencia en el uso en la práctica clínica, su versatilidad en la vía de administración, su bajo coste y el acceso, y, en muchas ocasiones, se emplea como tratamiento de primera línea en el dolor oncológico.<sup>125,133-134</sup>

Los metaanálisis de comparaciones indirectas confirman que no existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre la morfina, la oxicodona, el fentanilo transdérmico y la buprenorfina transdérmica, o bien entre la morfina, la oxicodona y la hidromorfona.<sup>133,135-126</sup> Se recomienda tener en cuenta las características individuales de cada persona para poder indicar un opioide potente u otro como primera elección.<sup>108,136</sup> Se deberán tener presentes las siguientes características: la edad, el género, las comorbilidades, la función renal, la función hepática, la polifarmacia con riesgo de interacciones, otros tratamientos concomitantes, el historial previo de adicciones, así como la eficacia, la seguridad y el coste.<sup>137-138</sup>

Por tanto, todos los opioides presentan una seguridad y eficacia similares, a pesar de que la morfina ha sido el opioide más empleado en pacientes sin insuficiencia renal ni insuficiencia hepática y que no han sido tratados con fármacos que puedan interaccionar con la farmacocinética y la farmacodinámica de los opioides.<sup>136</sup> Los opioides que estén disponibles por vía transdérmica constituyen la vía de elección para pacientes con dolor controlado y que presenten náuseas, vómitos o disfagia.

La metadona presenta interacciones significativas con el citocromo P450 y puede ser un fármaco de difícil manejo para su rotación debido a la carencia de tolerancia cruzada con otros agonistas opioides  $\mu$ . Por este motivo, se reserva su uso a médicos con amplia experiencia en su manejo.<sup>136</sup>

Por lo que respecta a la combinación de opioides, actualmente no existe una evidencia sólida que permita generalizar su uso.<sup>137</sup>

Por último, hay que recordar que una vez iniciado el tratamiento con opioides, es necesario realizar un seguimiento presencial o telemático como mínimo una semana después de su inicio.<sup>136</sup>

Si bien la evidencia del uso de opioides en el tratamiento del dolor oncológico en pacientes con insuficiencia renal es baja, en estos casos se aconseja utilizar fentanilo,<sup>139</sup> buprenorfina<sup>140</sup> o metadona,<sup>138</sup> ajustando la dosis recomendada en función del grado de insuficiencia renal del paciente. La morfina y la hidromorfona pasan por un proceso de glucuronización y de eliminación renal, siendo algunos metabolitos neurotóxicos [morfina-3-glucurónido (M-3-G) y la hidromorfona-3-glucurónido (H-3-G)]. Por este motivo, en pacientes con insuficiencia renal sería necesario monitorizar estrechamente los signos de neurotoxicidad en caso de que se empleara morfina o hidromorfona.<sup>136</sup>

Se recomienda evitar el uso de opioides, en caso de que un paciente presente insuficiencia hepática grave. Si la insuficiencia hepática es moderada o leve, debe ajustarse la dosis según las recomendaciones especificadas en la ficha técnica correspondiente.

En situación final de vida, existe una elevada prevalencia de delirium o de somnolencia, lo que puede dificultar la evaluación del dolor, y los pacientes presentan menor perfusión renal. Por ello, la dosificación de rutina o las infusiones continuas de morfina pueden producir un aumento de las concentraciones séricas de metabolitos activos, conllevando mayor riesgo de toxicidad. Para minimizar esta situación, algunos autores recomiendan suspender la dosificación de rutina o las infusiones continuas de morfina en caso de anuria, valorando dosis de rescate de morfina a demanda en caso de aparición de expresiones que sugieran dolor.<sup>141</sup>

En pacientes mayores de 75 años, es necesario iniciar un tratamiento con opioides a dosis baja y aumentarla lentamente en función de su tolerancia para reducir la aparición de efectos adversos. Aunque las formulaciones transdérmicas pueden aumentar el cumplimiento y la adherencia de los pacientes al tratamiento, también se han descrito variaciones en la absorción del medicamento que pueden afectar tanto a la eficacia como a la seguridad.

Por otra parte, existe una preocupación emergente relacionada con el uso excesivo y prolongado de opioides en los pacientes denominados "largos supervivientes", es decir, pacientes que siguen vivos 5 años después de su diagnóstico, debido a los efectos secundarios que pueden aparecer.<sup>6</sup> En estos pacientes, la prevalencia de dolor se estima en torno al 40%.<sup>2</sup>

Los largos supervivientes oncológicos no deberían ser sometidos a aumentos de dosis en caso de empeoramiento del dolor. En caso de valorar un aumento de dosis, se debe analizar la causa y, de no detectarla, se debe considerar la opción de una posible adicción, de hiperalgesia inducida por opioides o el riesgo de estar utilizando opioides de forma inapropiada para tratar comorbilidades psicológicas como la ansiedad y la depresión.<sup>142</sup> Por tanto, antes de prescribir el fármaco, es importante evaluar de forma sistemática los factores de riesgo que favorecen un mal uso de los opioides para promover un uso seguro del fármaco.<sup>143</sup>

Es necesario informar a los pacientes de que sus capacidades para conducir, utilizar máquinas y/o realizar actividades peligrosas pueden verse reducidas, por lo que se recomienda evitarlas.

## Morfina

La morfina es un agonista de los receptores  $\mu$ . Su metabolismo hepático produce los metabolitos activos: morfina-6-glucurónido (M-6-G) y morfina-3-glucurónido (M-3-G). El metabolito M-6-G presenta los mismos efectos y potencia que la morfina forma parte de la acción analgésica. El M-3-G es el principal responsable de los efectos secundarios de la morfina.

Su eliminación por vía renal requiere una especial atención en pacientes con insuficiencia renal.<sup>125</sup> Forma parte de la lista de fármacos esenciales de la OMS. En comparación con otros opioides, es el fármaco más económico, más efectivo por vía oral y más accesible.<sup>144</sup> En comparación con los opioides débiles, una dosis baja de morfina proporciona de forma más rápida un nivel de analgesia adecuado para el dolor moderado.<sup>123</sup>

Existen resultados cualitativos que muestran que la morfina oral presenta la misma eficacia que otros opioides disponibles.<sup>144</sup>

En cuanto al beneficio de la morfina en pacientes con dolor neuropático, se ha constatado que los pacientes requieren un mayor uso de fármacos coadyuvantes (dexametasona, anticonvulsivos o antidepresivos).<sup>145</sup> En este aspecto, una revisión Cochrane reciente realizada en estudios con pacientes

tanto oncológicos como no oncológicos concluye que no existe evidencia suficiente en relación con la eficacia de la morfina en el dolor neuropático.<sup>146</sup>

La vía oral será la vía de elección siempre que no se observen dificultades en la deglución o absorción del fármaco. Se puede considerar la vía subcutánea en pacientes con dolor inestable, puesto que es efectiva, segura y permite su utilización en todos los niveles asistenciales.<sup>147</sup> La perfusión intravenosa puede ser la mejor opción en pacientes que necesitan de forma inmediata un control del dolor, ya sea porque disponen de una vía intravenosa o en caso de que no se pueda utilizar la vía subcutánea (por edema generalizado, reacciones locales con la vía subcutánea que impiden su uso, trastornos de la coagulación graves o mala circulación periférica), (ver Tabla 8 y Tabla 9).

**Tabla 8. Dosis iniciales de morfina en pacientes que provienen del segundo escalón:**

<b>Vía oral:</b>
<p>Morfina de liberación normal: 5 mg vía oral cada 4 horas (h)</p> <p>Morfina de liberación modificada: 10 mg vía oral cada 12 h</p> <p>Dosis de rescate:</p> <p>La correspondiente a una dosis de morfina de liberación normal.</p> <p>En el caso de la morfina de liberación modificada, utilizar morfina de liberación normal vía oral a dosis de entre un 10% y un 20% de la dosis total diaria (habitualmente 1/6).</p> <p>En caso de dolor irruptivo oncológico, ver el apartado B.2.3.</p>
<b>Vía intravenosa (IV):</b>
<p>La titulación de morfina por vía IV es igual de efectiva que la realizada por vía oral, aunque más rápida. Se recomienda la administración de un bolus de entre 1, 5 y 3 mg de morfina, bajo estricta supervisión médica de la eficacia del tratamiento y de los efectos secundarios por parte del personal experto.</p>
<b>Vía subcutánea (SC):</b>
<p>En pacientes que provienen del segundo escalón: cloruro mórfico 2,5 mg vía subcutánea cada 4 h (es posible su administración en sistemas de infusión continua).</p> <p>Dosis de rescate: entre un 10% y un 20% de la dosis total diaria en función del estado y la tolerancia del paciente.</p> <p>Es necesario evaluar nuevamente la pauta de administración cada 24 h.</p>
<b>Las relaciones entre las potencias relativas de las vías de administración de morfina son:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfina vía oral y morfina vía subcutánea → 2:1</li> <li>• Morfina vía oral y morfina vía intravenosa → 3:1</li> <li>• Morfina vía oral y morfina vía rectal → 1:1</li> <li>• Infusión continua endovenosa e infusión continua subcutánea → 1:1</li> </ul>

### Recomendaciones para la titulación de la dosis de morfina

- Las dosis necesarias para controlar el dolor pueden ser extremadamente variables. Por ello, es necesario personalizar el tratamiento teniendo en cuenta la situación clínica, las necesidades y los objetivos de cada paciente.
- Es necesario prescribir un laxante de forma preventiva.
- Es necesario prescribir tratamiento antiemético de forma preventiva.
- Hay que dejar prescritas las dosis extras, equivalente a 1/6 parte de la dosis total diaria.<sup>125</sup>
- La morfina no tiene techo terapéutico, excepto en caso de aparición de efectos secundarios que habrá que explorar de forma periódica y valorar la necesidad de realizar una rotación de opioide (ver apartado B.3).
- Los efectos secundarios se tratan en un capítulo específico, pero hay que prestar especial atención a signos de alarma, como la aparición de mioclonias multifocales, delirium o somnolencia persistente.<sup>125</sup>

### Recomendaciones para las dosis de mantenimiento con morfina

- La dosis de mantenimiento se calcula sumando la dosis total de morfina que ha recibido un paciente durante 24 horas, tanto de pauta como de rescate.
- En cuanto se ha logrado el control del dolor, se recomienda repartir la dosis total diaria en dos dosis de morfina de liberación modificada que se administrarán cada 12 horas en caso de morfina vía oral.
- La eficacia de las fórmulas de liberación modificada es la misma que las de liberación inmediata.
- La administración de morfina de liberación modificada cada 8 horas no mejora la eficacia con respecto a la administración cada 12 horas.
- Las formulaciones administrables cada 24 horas parecen ser tan efectivas como las administrables cada 12 horas, sin diferencias en los efectos secundarios observados.
- La dosis de rescate corresponderá a 1/6 parte de la dosis total en forma de morfina de liberación normal.<sup>147</sup>
- No está demostrado que doblar la dosis de la toma nocturna mejore el dolor.

## Fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético derivado de la 4-anilodopiperidina de la propanamida. Se trata de un fármaco muy liposoluble y con una elevada afinidad a los receptores opioides  $\mu$  y escasa afinidad a los receptores  $\kappa$  y  $\delta$ .<sup>125</sup> Su liposolubilidad permite que se pueda administrar por vía transdérmica y transmucosa. Las formas de liberación rápida del fentanilo se tratan en el capítulo del dolor irruptivo (ver apartado B.2.3).

Sin embargo, se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea y espinal siempre que sea necesario conseguir un rápido alivio del dolor.

Estudios comparativos que evalúan la eficacia del fentanilo en comparación con la morfina, demuestran que no existen diferencias entre ambos opoides. Sin embargo, se observa una incidencia inferior de estreñimiento, náuseas, vómitos y retención urinaria, con mayor irritación cutánea en pacientes con formulación transdérmica de fentanilo, en comparación con la morfina vía oral.<sup>148</sup> Por tanto, se recomienda en casos de estreñimiento.<sup>125</sup>

Más del 90% de la dosis administrada de fentanilo se elimina mediante biotransformación en metabolitos inactivos. Por ese motivo, se recomienda este fármaco en casos de insuficiencia renal.

Sin embargo, puede prescribirse en pacientes con odinofagia/disfagia y en casos de poca adherencia al tratamiento con fármacos orales.<sup>125</sup>

Se trata de un fármaco seguro en pacientes con cardiopatía por su relativa estabilidad cardiovascular, no actúa sobre la liberación de histamina.<sup>125</sup>

En cuanto a su beneficio en el dolor neuropático en pacientes con cáncer, algunos estudios muestran un beneficio superior con el tratamiento con metadona en comparación con fentanilo.<sup>149</sup>

Aunque se considera que un bajo índice de masa corporal podría estar asociado a niveles sanguíneos bajos de fentanilo cuando se administra vía transdérmica, con un consecuente empeoramiento del control del dolor, un reciente estudio no confirma este supuesto. Por tanto, actualmente no existe ninguna base científica para evitar el fentanilo transdérmico o modificar su dosis en pacientes con cáncer, un índice de masa corporal bajo y caquexia.<sup>150</sup> Se recomienda no utilizar la formulación transdérmica en pacientes que necesiten aliviar el dolor de forma rápida.<sup>125</sup>

Se recomienda no aplicar calor directamente sobre el parche, ya que podría aumentar la absorción del fentanilo. Del mismo modo, es necesario vigilar en casos de pacientes que presenten fiebre, no exponerlo al sol, y se recomienda retirar el parche de fentanilo en pacientes sometidos a una resonancia magnética nuclear mientras dure la prueba, y colocar uno nuevo al finalizarla.<sup>125,151-152</sup>

### Recomendaciones para la administración del fentanilo transdérmico<sup>125</sup>

- La dosis inicial en pacientes que provienen del segundo escalón es de 12-25 mcg cada 72 horas. Un parche de 12 mcg equivale a una dosis diaria de morfina oral de 30 mg.
- Es necesario alternar de forma rotatoria la zona de aplicación del parche cada vez que se realice su cambio (cada 3 días). Un 14% de los pacientes presentan el efecto de fin de dosis y requieren cambiar el parche cada 48 horas.
- De forma ocasional, puede aparecer prurito y eritema en la zona de la aplicación del parche.
- Si después de 48 horas a partir de la aplicación del parche, el paciente necesita 3 o más dosis adicionales, se debe valorar un aumento de un 33% de la dosis del parche.
- El 50% de los pacientes necesitan un aumento de la dosis del parche durante los 3 primeros días.
- Se recomienda no cortar ni manipular los parches, con el fin de evitar un posible riesgo de la liberación inmediata del fentanilo. Se recomienda utilizar la presentación comercial que mejor se ajuste a la dosis individualizada de cada paciente. En caso de duda, consulte la ficha técnica del medicamento correspondiente.

### Recomendaciones para cambiar la vía de administración de fentanilo transdérmico a otras vías

- La equivalencia entre el fentanilo transdérmico, subcutáneo e intravenoso → 1:1:1
- Es necesario pautar las dosis de rescate de 50 mcg o 100 mcg intravenoso/subcutáneo según la respuesta o calcular el 10% de la dosis total diaria de fentanilo intravenoso/subcutáneo. En caso de dolor irruptivo oncológico, *ver el apartado B.2.3.*
- Es necesario calcular la dosis total de fentanilo diario y multiplicar la dosis del parche por 24 (por ejemplo, fentanilo transdérmico 50 mcg/hora equivale a 1.200 mcg/24 h intravenoso).
- Fentanilo 100 mcg = morfina 10 mg.

### Metadona

La metadona es un opioide sintético que actúa con un potente efecto agonista de los receptores  $\mu$  y  $\delta$ , además de actuar como antagonista del receptor NMDA y de inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina a nivel central. Al ser un antagonista del receptor NMDA, puede desempeñar un papel en el tratamiento del dolor neuropático, aligerando los fenómenos de hiperalgesia. Está indicada también en pacientes con dolor y con historial de abuso de drogas.<sup>125</sup>

La metadona es uno de los opioides más interesantes por su capacidad de controlar el dolor refractario en comparación con otros opioides, por su carencia de metabolitos tóxicos activos, por su larga vida media (pero con riesgo de toxicidad por acumulación), así como por su bajo coste.<sup>153</sup>

Sin embargo, no existen datos suficientes para recomendarla como tratamiento de primera línea, aunque estudios abiertos y controlados han demostrado que puede ser efectiva como tratamiento de primera línea para el dolor oncológico.<sup>154</sup>

La metadona se emplea habitualmente en la rotación de opioides. Por este motivo, en este capítulo no se mencionan las dosis de pacientes que proceden del segundo escalón. Para más información en relación con la rotación hacia la metadona desde otro opioide, *ver el apartado B.3.*

Puede administrarse por vía oral, intravenosa, subcutánea o espinal. La administración subcutánea de la metadona puede provocar reacciones cutáneas en la zona de la administración. Para disminuir esta reacción, puede diluirse la solución, cambiar la zona de administración de la vía subcutánea o administrarla en combinación con la dexametasona o la hialuronidasa.<sup>125</sup>

Dada su larga vida media, es necesario realizar los aumentos de dosis cada 3 o 5 días, y considerar que el estado de equilibrio no se obtendrá hasta los 15 días de cada cambio de dosis.

Hay que tener en cuenta que la metadona es un fármaco con gran potencial de interacciones farmacológicas, concretamente por la vía del citocromo P450 (CYP3A4). Entre los fármacos que inhiben el metabolismo de la metadona, intensificando la analgesia y generando riesgo de efectos secundarios y de prolongación del intervalo QT, destacan los antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), la eritromicina, la claritromicina, el ciprofloxacino, la isoniácida, la cimetidina, el omeprazol, el diazepam, la paroxetina, la duloxetina, el citalopram o la mirtazapina. Entre los fármacos que aceleran el metabolismo de la metadona, provocando que la analgesia sea insuficiente y con la posibilidad de provocar síndrome de abstinencia, destacan la carbamacepina, la fenitoína, el fenobarbital, la rifampicina, la dexametasona, la espironolactona o la risperidona.<sup>156-158</sup>

Sin embargo, la metadona tiene un potencial efecto cardiotóxico que produce el prolongación del intervalo QTc. No se recomienda su uso en pacientes con un intervalo QTc >500 mseg y se recomienda valorar un fármaco alternativo en pacientes con un intervalo QTc entre 450 y 500 mseg.<sup>159</sup>

#### Recomendaciones para la titulación de la dosis con metadona<sup>125</sup>

- Durante el proceso de titulación se recomienda utilizar un opioide de vida media corta como fármaco de rescate.
- En caso de que el dolor no desaparezca, se recomiendan incrementos del 33% de la dosis total diaria. En situación de fragilidad, considere aumentar la dosis de forma progresiva, con aumentos del 15% y evaluaciones nuevamente cada 24 horas.
- En caso de producirse efectos secundarios, como somnolencia, diaforesis o emesis, es necesario disminuir la dosis un 33-50%.
- Se recomienda realizar un ECG previo al inicio del tratamiento con metadona en los siguientes casos:<sup>155</sup>
  - Pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT (revisar la polifarmacia de los pacientes).
  - Pacientes con ECG previos que muestren un intervalo QTc >450 mseg
  - Pacientes con historial previo de arritmias ventriculares.

## Oxicodona

La oxicodona es un potente opioide agonista  $\mu$  y  $\kappa$ , con menor afinidad por los receptores  $\mu$ , en comparación con la morfina o la metadona. Se considera que es 1,5-2 veces más potente que la morfina.<sup>125</sup>

La biodisponibilidad oral de la oxicodona oscila del 42% al 87%, mientras que la de la morfina oscila del 22% al 48%.<sup>155</sup> La biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta de alimentos.<sup>160</sup>

Al igual que la morfina, la oxicodona se puede utilizar como tratamiento de primera línea para el dolor oncológico en adultos. Un metaanálisis Cochrane reciente muestra cómo la oxicodona proporciona un beneficio similar en la disminución del dolor, en comparación con otros opioides. Sin embargo, la morfina sigue empleándose más como tratamiento de primera línea, probablemente por su coste más económico.<sup>161</sup> No obstante, cabe destacar que la oxicodona produce menos efectos adversos de alucinaciones en comparación con la morfina.<sup>162</sup>

La naloxona vía oral presenta un importante metabolismo de primer paso hepático, con una biodisponibilidad oral inferior al 2%, sin afectar a la capacidad analgésica de la oxicodona.<sup>155</sup> Esto permite que la naloxona revierta el estreñimiento inducido por opioides sin revertir la analgesia.<sup>125</sup> Los comprimidos orales de oxicodona/naloxona han mostrado eficacia en la reducción de la incidencia del estreñimiento.<sup>163</sup> La dosis máxima diaria de la combinación de oxicodona y naloxona es 160/80 mg.<sup>164</sup> En pacientes con insuficiencia hepática y renal graves, el metabolismo de la naloxona podría verse alterado, lo que podría revertir el efecto analgésico de la oxicodona.<sup>125</sup>

Actualmente, se comercializa la oxicodona tanto de liberación inmediata como de liberación retardada, que presenta un patrón bifásico de liberación y absorción que permite una rápida aparición de la analgesia y un alivio del dolor de 12 horas. Los comprimidos de liberación controlada deben tragarse enteros, no se pueden masticar ni fragmentar.<sup>165</sup> Las dosis son intercambiables con las de oxicodona de liberación controlada.

Cabe destacar que algunos estudios han mostrado un efecto farmacológico ligeramente superior en mujeres. De esta manera, ajustado según el peso, las mujeres pueden presentar un aclaramiento un 25% más lento en comparación con los hombres.<sup>166</sup>

Las indicaciones específicas de oxicodona para el dolor neuropático se basan en estudios sobre el dolor crónico no oncológico, que muestran beneficios en pacientes con neuropatía diabética y neuralgia posherpética.<sup>166-167</sup> No existe una evidencia consistente en referencia al dolor oncológico.<sup>125</sup>

### Recomendaciones de titulación de la dosis con oxycodona<sup>125</sup>

Los pacientes que provienen del segundo escalón terapéutico pueden iniciar indistintamente cualquiera de las siguientes presentaciones:

- Oxycodona de liberación controlada: 5-10 mg/12 h vía oral.
- Oxycodona/naloxona de liberación controlada: 5/2,5 mg/12 h vía oral.
- Oxycodona de liberación inmediata: 5 mg/4-6 h vía oral.
- Oxycodona parenteral: se puede administrar vía subcutánea o endovenosa (o bien en bolus o en perfusión).
  - 2,5 mg/4-6 h vía subcutánea o intravenosa (10 mg/24 h mediante infusión continua subcutánea o intravenosa).
- En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario disminuir las dosis a la mitad.
- Ajustar las dosis según la respuesta obtenida: dosis extras de oxycodona: 1/4-1/6 parte de la dosis total diaria o el equivalente con otro opioide de liberación inmediata.
- Paciente que proviene del tercer escalón terapéutico (*ver rotación de opioides en el apartado B.3*).

### Las relaciones entre las potencias relativas de las vías de administración de la morfina son:

- Oxycodona vía parenteral y oxycodona vía oral → 0,7:1
- Oxycodona vía oral y morfina vía oral → 1:1,5

## Buprenorfina

La buprenorfina es un potente agonista parcial de los receptores  $\mu$ , antagonista de los receptores  $\kappa$  y un agonista débil  $\delta$ ; razón por la cual presenta un efecto techo.<sup>125</sup> Presenta también afinidad por el receptor ORL-1 (*opioid receptor like 1*), demostrando así tener un potente efecto analgésico, antihiperálgico y bajo potencial adictivo, por lo que la buprenorfina juega un importante papel en el tratamiento de la deshabituación del opioide.<sup>168</sup>

Está disponible en parches de 35 mcg/h, 52,5 mcg/h y 70 mcg/h, que se cambian cada 3 o 4 días. El parche se puede recortar, permitiendo una mejor individualización de las dosis. Asimismo, se comercializa en comprimidos sublinguales (0,2 mg) y en ampollas (0,3 mg/mL).

Se trata de un fármaco muy aceptado en situaciones de intolerancia a otros opioides y cuando la vía oral se ve comprometida.<sup>125</sup> La literatura no muestra suficiente evidencia de superioridad o inferioridad en comparación con otros opioides.<sup>169</sup>

La buprenorfina se elimina prácticamente inalterada por vía biliar. Se recomienda extremar la precaución en caso de insuficiencia hepática debido a su gran afinidad de unión a proteínas, dado que en situaciones de hipoalbuminemia provocada por una disfunción hepática, éstas se ven disminuidas.

No será necesaria una titulación de la dosis en caso de insuficiencia renal en dosis de hasta 70 mcg/h.<sup>170</sup>

Tiene una escasa interferencia en el sistema inmunitario, así como en las hormonas sexuales, lo que puede resultar interesante en tratamientos a largo plazo. Debido a esta ausencia de efecto inmunosupresor, también puede recomendarse en pacientes neutropénicos.<sup>125</sup>

Los fármacos que inhiben el citocromo CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de la buprenorfina (antifúngicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa o antidepresivos, como los ISRS o los antiarrítmicos). La buprenorfina puede interactuar con las benzodiacepinas, aumentando el riesgo de insuficiencia respiratoria. Otros fármacos disminuyen la concentración sérica de la buprenorfina (enzalutamida, tuberculostáticos, barbitúricos y corticoides), como la dexametasona.<sup>171</sup>

### Recomendaciones de titulación de la dosis con buprenorfina<sup>125</sup>

- Dosis inicial en pacientes que provienen del segundo escalón terapéutico: 17,5 mcg (1/2 parte del parche de 35 mcg).
- En pacientes frágiles se recomienda que inicie el tratamiento con dosis de 1/8 o 1/4 parte del parche de 35 mcg y ajuste la dosis según la respuesta obtenida.
- Hay que tener en cuenta factores que puedan afectar a su absorción, como el síndrome febril, el anasarca o la isquemia cutánea.
- Un parche de 35 mcg/h equivale a una dosis diaria de morfina vía oral de entre 30 y 60 mg.
- La dosis inicial en caso de comprimidos sublinguales es de 0,2 mg cada 8 horas.
- Las dosis extras se calculan como una 1/6 parte de la dosis equivalente de un agonista  $\mu$ .
- En dosis habituales se puede intercambiar un agonista de los receptores opioides  $\mu$  y la buprenorfina, sin pérdida de analgesia.
- La naxolona revierte con dificultad su intoxicación, haciendo necesarias dosis elevadas.
- La buprenorfina puede provocar prolongación del intervalo QTc, especialmente en combinación con un tratamiento con escitalopram, bevacizumab, fluroquinolonas, metoclopramida, ondansetrón, sunitinib, sorafenib o voriconazol.

## Tapentadol

El tapentadol es un analgésico opioide de acción central que produce una potente analgesia mediante un mecanismo dual, una acción agonista de los receptores opioides  $\mu$  y la inhibición de la recaptación de noradrenalina.<sup>125</sup>

Su eficacia se ha evaluado en el dolor nociceptivo y neuropático.<sup>147</sup> A pesar de que los datos obtenidos en ensayos clínicos sobre la eficacia y tolerancia del tapentadol son limitados, se ha observado que produce un alivio del dolor. Por lo general, los efectos secundarios son comparables entre tapentadol, morfina y oxycodona, si bien el tapentadol podría presentar menos efectos gastrointestinales.<sup>172-174</sup>

Es necesario generar más evidencia en cuanto a la eficacia del tapentadol en pacientes con enfermedad oncológica avanzada, ya que los estudios realizados incluyen habitualmente un número de pacientes reducido y sin comorbilidad renal, hepática, alteraciones cognitivas o pronóstico limitado.<sup>175</sup>

Su biodisponibilidad es del 32%, uniéndose un 20% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza a nivel hepático mediante el proceso de glucuronización, sin la presencia de metabolitos activos, y se excreta el 99% por vía renal. Su vida media de eliminación es de menos de 24 horas.<sup>125</sup>

Actualmente, se comercializa la formulación de liberación retardada, que permite su administración cada 12 horas.

#### Recomendaciones de la titulación de la dosis con tapentadol<sup>125</sup>

- Dosis inicial de 50 mg cada 12 h vía oral, formulación de liberación retardada.
- Se puede utilizar cualquier opioide de liberación inmediata como dosis extra.
- En caso de insuficiencia hepática moderada, es necesario iniciar el tratamiento con dosis de 25-50 mg al día.
- En caso de insuficiencia renal leve o moderada, no es necesaria una titulación de la dosis. En caso de insuficiencia renal grave, no se recomienda su uso.
- En pacientes con edad avanzada, por lo general no es necesaria una titulación de la dosis, pero se recomienda extremar la precaución en su uso, evaluando si el paciente presenta insuficiencia renal o hepática.
- Podría provocar síndrome serotoninérgico si se utiliza con otros fármacos serotoninérgicos (mirtazapina, trazodona, tramadol, inhibidores de la recaptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos).
- No existen estudios que permitan establecer un factor de conversión definitivo. Con la proporción morfina oral:tapentadol oral -> 1:3,3 se observa una buena respuesta analgésica y menos efectos secundarios a nivel gastrointestinal, razón por la cual es el factor de conversión recomendado.<sup>155</sup>

### Hidromorfona

La hidromorfona es un opioide hidrofílico, derivado semisintético de la morfina, que se adhiere a los receptores opioides, sobretudo al receptor  $\mu$  de la superficie de las células del sistema nervioso, cardiovascular, pulmones e intestinos, y está indicada en el tratamiento del dolor moderado/intenso.<sup>176</sup> A bajas dosis, se ha administrado como antitusígeno.<sup>125</sup>

Está disponible en presentaciones de liberación inmediata y sostenida durante 12 h y 24 h. En España, se comercializa la formulación de liberación sostenida durante 24 h que emplea el sistema OROS Push-Pull®.

En caso de insuficiencia renal, dado que es posible que persistan metabolitos activos (H-3-G), se recomienda reducir la dosis entre un 50-75% en caso de valores de aclaramiento renal de 30-60 mL/min, respectivamente.<sup>177-179</sup>

Los efectos adversos habituales son similares a los producidos por otros opioides: prurito, sudoración, xerostomía, astenia, mareo, estreñimiento, malestar abdominal, náuseas y vómitos. En casos graves, puede producir sedación, insuficiencia adrenal, hipertensión intracraneal, crisis convulsivas, depresión respiratoria y potencial riesgo de dependencia y mal uso.

Hay que tener en cuenta las interacciones farmacológicas cuando se administra en combinación con IMAO, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y tricíclicos, ya que puede desencadenar un síndrome serotoninérgico.

#### Recomendaciones de titulación de la dosis con hidromorfona<sup>125,180</sup>

- Las dosis iniciales en pacientes que proceden del segundo escalón terapéutico son de 4 mg/12-24 h.
- Hay que tener en cuenta que las proporciones de conversión de la morfina: hidromorfona no son las mismas que las proporciones a la inversa de hidromorfona:morfina.
  - o Morfina:hidromorfona -> 5:1
  - o Hidromorfona:morfina -> 1:3

Tabla 9. Fármacos analgésicos opioides potentes.

Principio activo	Dosis y pauta	Vía de administración	Dosis máx./día	Presentaciones
<b>Morfina</b>	Oral	Normal	Solución	2; 20 mg/mL
			Comprimidos	10; 20 mg
		Modificada	Comprimidos	5; 10; 15; 30; 60; 100; 200 mg
	Parenteral	Ampollas 0,1%		1 mg/mL
		Ampollas 1 %		10 mg/mL
		Ampollas 2 %		20 mg/mL
<b>Fentanilo</b>	Transdérmica	Modificada	Parches	12; 25; 50; 75; 100 mcg/h
	Transmucosa	Inmediata	Bastoncitos	200; 400; 600; 800; 1200; 1600 mcg
			Comprimidos sublinguales	67; 100; 133; 200; 267; 300; 400; 533; 600; 800 mcg
			Comprimidos bucales*	100; 200; 400; 600; 800 mcg
			Películas bucales	200; 400; 600; 800; 1200 mcg
			Comprimidos bucales transmucosa	200; 400; 600; 800; 1200; 1600 mcg
	Intranasal		Esprais nasales	50; 100; 200; 400 mcg/pulverización
	Parenteral	Ampollas		50 mcg/mL
<b>Metadona</b>	Oral	Normal	Comprimidos	5; 30; 40 mg
	Oral	Normal	Solución	2; 5; 10 mg/mL
	Parenteral	Ampollas		10 mg/mL
<b>Oxycodona</b>	Oral	Normal	Cápsulas	5; 10; 20 mg
		Modificada	Comprimidos	5; 10; 20; 40; 80 mg
		Normal	Solución	10 mg/mL
	Parenteral	Vial		10 mg/mL
<b>Oxycodona/ Naloxona</b>	Oral	Modificada	Comprimidos	5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg, 30/15 mg, 40/20 mg
<b>Buprenorfina</b>	Oral	Normal	Comprimidos sublinguales	0,2 mg
	Transdérmica	Modificada	Parches	35; 52,5; 70 mcg/h
	Parenteral	Vial		0,3 mg/mL
<b>Buprenorfina/ Naloxona</b>	Oral	Normal	Comprimidos sublinguales	2/0,5 mg, 8/2 mg
<b>Hidromorfona</b>	Oral	Sostenida Modificada	Comprimidos	4; 8; 16; 24; 32 mg
<b>Tapentadol</b>	Oral	Modificada	Comprimidos	50; 100; 150; 200 mg

## Recomendaciones para el uso de opioides potentes

- La morfina, el fentanilo, la oxicodona, la hidromorfona y la buprenorfina han mostrado una eficacia y seguridad similares en diferentes estudios clínicos (*nivel de evidencia IIA*).
- El grupo de trabajo recomienda individualizar la indicación del opioide de primera elección en función del género, de la edad, de las comorbilidades, de la función renal y hepática, de la polifarmacia con riesgo de interacciones, de otros tratamientos concomitantes, de la historia previa de adicciones, así como de la eficacia, la seguridad y su coste (*nivel de evidencia V*):
  - **Morfina:**
    - En caso de pacientes con insuficiencia hepática, con titulación de la dosis individualizada.
    - En caso de presencia simultánea de disnea o tos.
  - **Hidromorfona:**
    - En caso de que se observe estabilidad de los síntomas y se requiera facilidad de posología vía oral.
  - **Fentanilo:**
    - En caso de que el paciente presente insuficiencia renal.
    - En caso de que el paciente tenga tendencia al estreñimiento o a la oclusión intestinal.
    - Se recomienda evitar en personas con elevada sudoración.
    - Se recomienda evitar las presentaciones de liberación inmediata en personas con antecedentes de adicción.
  - **Oxicodona:**
    - En caso de personas con estreñimiento, es necesario administrarla en combinación con naloxona.
    - Es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática y renal.
  - **Buprenorfina:**
    - En caso de pacientes que presenten insuficiencia renal.
    - En caso de pacientes que requieran iniciar el tratamiento con dosis bajas de opioides (dosis de inicio: 1/8 o 1/4 parte del parche de 35 mcg).
    - En caso de pacientes con baja visión.
    - En caso de pacientes con antecedentes de drogodependencia.
    - En caso de que sea necesaria la deshabituación de opioides.
    - Evitar su uso en personas que requieran una titulación inmediata de opioides.
  - **Metadona:**
    - En caso de pacientes que presenten dolor con componente neuropático.
    - En caso de pacientes que presenten insuficiencia renal.
    - En caso de pacientes con antecedentes de drogodependencia.
    - En caso de pacientes con tendencia al estreñimiento o a la oclusión intestinal.
    - Se debe evitar su uso en personas con riesgo de interacciones farmacológicas.
    - Se debe evitar su uso en combinación con fármacos que prolonguen el intervalo QTc.
    - En cuanto a la rotación de opioides, el uso de la metadona está restringido a médicos experimentados en su manejo (*nivel de evidencia V*).
- En caso de pacientes que no presenten criterios para poder elegir un fármaco específico, se tendrán en cuenta criterios de coste-eficacia (*nivel de evidencia V*).

## B.2.2. Analgesia adyuvante en el dolor oncológico

Los analgésicos adyuvantes o coanalgésicos se definen como aquellos fármacos con una indicación principal distinta a la analgesia, pero que en determinadas circunstancias pueden tener propiedades analgésicas. Por lo general, se utilizan como tratamiento de primera línea para el dolor crónico no oncológico, mientras que en los pacientes con cáncer, en la mayoría de los casos, se utilizan en combinación con un opioide.

Algunos se utilizan como tratamiento adyuvante en distintos tipos de dolor (corticoides, neurolépticos,...), mientras que otros tienen indicaciones más específicas: dolor neuropático (anticonvulsivos, anestésicos locales, antagonistas del receptor NMDA), dolor óseo (calcitonina, bifosfonatos), dolor musculoesquelético (relajantes musculares), obstrucción intestinal (octreótida, anticolinérgicos), etc. La Tabla 10 recoge las principales características de los analgésicos adyuvantes más habitualmente utilizados.

Algunas consideraciones generales en el uso de analgesia adyuvante son:

- Es necesario considerar la optimización del tratamiento opioide, en caso de que esté previamente prescrito, antes de iniciar un analgésico adyuvante.
- Es necesario seleccionar el analgésico adyuvante más apropiado, según la valoración de los síntomas, la clínica asociada y la comorbilidad del paciente.
- Es necesario prescribir el analgésico adyuvante según el conocimiento de sus características farmacológicas, acciones, indicaciones, efectos secundarios e interacciones.
- Hay que administrar en primera instancia los adyuvantes con el balance riesgo-beneficio más favorable.
- Hay que evitar iniciar varios coanalgésicos de forma simultánea.
- Es necesario iniciar el tratamiento a dosis bajas y titular la dosis de forma progresiva según los beneficios analgésicos o la aparición de efectos adversos.
- Hay que considerar la terapia combinada de varios coanalgésicos en pacientes seleccionados.

### B.2.2.1. Dolor oncológico neuropático

El dolor neuropático se define como el dolor producido por una disfunción del sistema nervioso central o periférico, también denominado “dolor por desaferentización”.<sup>181</sup>

En pacientes oncológicos, la prevalencia del dolor neuropático oscila entre el 19-40% y aumenta en estadios más avanzados de la enfermedad, siendo la causa principal su tratamiento oncológico.<sup>182</sup> A menudo, los pacientes con este tipo de dolor neuropático, de más difícil manejo, reciben un tratamiento inadecuado, con un gran impacto negativo en su calidad de vida, provocando un incremento de los requerimientos analgésicos, en comparación con el dolor de tipo nociceptivo.<sup>183-186</sup>

Se recomienda iniciar de forma precoz el tratamiento de un opioide en combinación con antidepresivos o anticonvulsivos.<sup>187-188</sup> En casos concretos, podría ser incluso necesaria la combinación de tres tipos de fármacos distintos, teniendo en cuenta que podría existir un aumento de efectos adversos.<sup>189,190</sup>

En caso de que un paciente desarrolle neuropatía intolerable y/o alteración funcional, es necesario valorar la posibilidad de retrasar o reducir la dosis de quimioterapia, o incluso sustituir o interrumpir el tratamiento quimioterápico que origina esta neuropatía.<sup>191</sup>

### B.2.2.1.1. Fármacos antidepresivos

Entre este grupo de fármacos, los antidepresivos tricíclicos (principalmente la amitriptilina y la nortriptilina) y los antidepresivos duales que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina y duloxetina) presentan propiedades analgésicas y se emplean en monoterapia o en combinación con otros analgésicos para el tratamiento del dolor, constituyendo una de las primeras líneas de tratamiento.

Es necesario informar a los pacientes de que sus capacidades para conducir, utilizar máquinas y/o realizar actividades peligrosas pueden verse reducidas, por lo que se recomienda evitarlas.

#### Antidepresivos tricíclicos

Las dosis analgésicas de antidepresivos tricíclicos son menores que las dosis antidepresivas y el efecto analgésico aparece más temprano. Existe evidencia de baja calidad sobre su uso en el tratamiento del dolor crónico no oncológico de características neuropáticas, y la evidencia en el tratamiento del dolor oncológico neuropático son limitadas. No existen estudios comparativos en cuanto a la eficacia de los distintos antidepresivos tricíclicos. Todos ellos presentan una eficacia similar y su efecto anticolinérgico condiciona su utilización, especialmente en pacientes de edad avanzada.<sup>192-194</sup>

En caso de dolor no oncológico, la amitriptilina ha mostrado eficacia en la neuropatía diabética dolorosa y en la neuralgia posherpética, en comparación con placebo, pero es necesario tener precaución debido al riesgo de efectos secundarios según la dosis administrada.<sup>192,195</sup> En pacientes oncológicos, algunos estudios han sugerido el uso de amitriptilina tópica en colutorio para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en curso de radioterapia o quimio-radioterapia, y en crema al 10% para el tratamiento sintomático de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.<sup>196-197</sup> Actualmente, estas presentaciones no se comercializan en nuestro entorno.

En cuanto a la nortriptilina, no existe suficiente evidencia para poder recomendar su uso como tratamiento de primera línea para el dolor neuropático.<sup>194</sup> Sin embargo, es importante destacar que la tolerancia con la nortriptilina es más favorable que con la amitriptilina, y presenta un menor efecto anticolinérgico.

#### Antidepresivos duales

Se recomienda el uso de antidepresivos duales como tratamiento de primera línea para el dolor neuropático en la población general, aunque debe tenerse en cuenta que la mayoría de estudios incluyen pacientes con neuropatía diabética dolorosa.<sup>198,199</sup> Sin embargo, se recomiendan en el tratamiento del dolor oncológico, aunque con una evidencia de menor calidad.<sup>200</sup>

La duloxetina es el fármaco recomendado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) como tratamiento de primera línea para la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, con un grado de recomendación moderada.<sup>191,201</sup> En varios ensayos clínicos, algunos de los cuales han sido controlados con placebo, la duloxetina ha mostrado eficacia al mejorar el dolor neuropático secundario a la toxicidad por quimioterapia, principalmente inducida por taxanos y derivados del platino.<sup>202-206</sup> Sin embargo, ha mostrado ser efectiva en la mejora anímica en pacientes con dolor y trastorno del humor.<sup>207</sup>

En pacientes con cáncer de mama, la venlafaxina administrada de forma peri-operatoria (37,5 mg/día durante 10 días, iniciando la administración la noche antes de la cirugía) ha mostrado disminuir la incidencia del dolor crónico posmastectomía y el consumo de opioides a los 6 meses de la intervención.<sup>208</sup>

Sin embargo, la venlafaxina ha mostrado ser efectiva en el tratamiento del dolor neuropático secundario a la neurotoxicidad aguda inducida por oxaliplatino y por taxanos.<sup>209-210</sup>

#### B.2.2.1.2. Fármacos anticonvulsivos

Existe evidencia suficiente para recomendar el uso de anticonvulsivos ligandos de canales de calcio, como gabapentina y pregabalina, como tratamiento de primera línea para el dolor neuropático no oncológico, principalmente en caso de neuropatía diabética dolorosa y neuralgia posherpética; las dosis diarias recomendadas en estos casos son de 1.800 a 3.600 mg con gabapentina y de 300 a 600 mg con pregabalina.<sup>129,211-212</sup>

En relación al dolor oncológico, tanto la gabapentina como la pregabalina en monoterapia o en combinación con opioides pueden ser efectivas, pero la evidencia es menor.<sup>200,213</sup> En este ámbito, los gabapentinoides también han mostrado un efecto ahorrador de opioides y pueden ser eficaces en el tratamiento de la neuropatía dolorosa inducida por quimioterapia.<sup>207,214-215</sup> El uso de la pregabalina es una buena opción en pacientes con dolor neuropático, ansiedad y/o insomnio.<sup>207</sup>

Algunos estudios sugieren que el uso de gabapentina de forma preventiva puede disminuir el dolor oncológico relacionado con los tratamientos. En un estudio piloto en pacientes con cáncer de cabeza y cuello candidatos a quimio-radioterapia, el uso de gabapentina profiláctica se asoció a un mejor control del dolor relacionado con el tratamiento oncoespecífico.<sup>216</sup> Sin embargo, la gabapentina empleada antes de la cirugía de cáncer de mama puede mejorar el dolor crónico posquirúrgico.<sup>217</sup>

En dos ensayos clínicos recientes, aleatorizados y doble ciego, la pregabalina 75 mg administrada cada 12 horas ha mostrado ser más eficaz que la duloxetina 60 mg administrada una vez al día en el tratamiento del dolor neuropático inducido por taxanos.<sup>205,207</sup> En el tratamiento del dolor neuropático de origen oncológico, también ha mostrado una mayor eficacia (con dosis de 600 mg al día) en la disminución del dolor, así como un mayor efecto ahorrador de opioides, en comparación con amitriptilina, gabapentina y placebo.<sup>214</sup> En otro estudio en pacientes con cáncer de pulmón y dolor neuropático, el efecto de la duloxetina y la pregabalina fue similar, o ligeramente superior con duloxetina.<sup>218</sup> Sin embargo, se ha observado que en pacientes con neuropatía por cáncer, excluyendo la relacionada con quimioterapia, que no presentaban respuesta o intolerancia a la pregabalina, la adición de duloxetina a la terapia mejoraba los síntomas de dolor después de 10 días, según el cuestionario BPI (*Brief Pain Inventory*).<sup>189</sup>

En relación con otros anticonvulsivos, disponemos de poca evidencia para poder recomendar su uso en el tratamiento del dolor neuropático.<sup>219-221</sup>

Es necesario informar a los pacientes de que sus capacidades para conducir, utilizar máquinas y/o realizar actividades peligrosas pueden verse reducidas, por lo que se recomienda evitarlas.

#### B.2.2.1.3. Corticoides

Presentan actividad analgésica en distintos tipos de dolor oncológico, como el dolor óseo, el dolor neuropático por infiltración o compresión nerviosa, la cefalea secundaria a hipertensión craneal o el dolor por distensión visceral. Sin embargo, son útiles en el abordaje sintomático de la compresión medular.<sup>222</sup> Pero, a pesar de su frecuente utilización, su evidencia en el control del dolor es baja.<sup>223</sup> Sería necesario llevar a cabo más ensayos clínicos para demostrar su utilidad, pero su uso extendido es uno de los motivos por los que los diferentes ensayos clínicos piloto se han considerado inviables.<sup>224</sup> Una reciente revisión sistemática ha mostrado evidencia en la eficacia de los corticoides en la prevención del empeoramiento del dolor posradioterapia.<sup>225</sup>

La dexametasona es el corticoide empleado con mayor frecuencia por su semivida y por el escaso efecto mineralocorticoide. En términos generales, las pautas de administración prolongadas a dosis bajas son bastante bien toleradas, aunque el riesgo de efectos secundarios se verá incrementado, tanto por la dosis como por la duración del tratamiento. Como en cualquier otro tratamiento, será necesario evaluar nuevamente su eficacia y suspender el fármaco gradualmente en caso de no conseguir el efecto esperado.

#### B.2.2.1.4. Antiarrítmicos

Los anestésicos locales poseen propiedades analgésicas en el dolor neuropático. Tradicionalmente, se han establecido como tratamiento de segunda o tercera línea debido a sus potenciales efectos adversos, reservándose su uso para casos seleccionados de dolor neuropático refractario.

La lidocaína es un antagonista de los canales de sodio dependientes de voltaje, que se considera que ejerce su efecto analgésico, impidiendo la generación y conducción de los potenciales de acción neuronales al unirse a los canales de sodio, presentes en un número anormalmente elevado en los nociceptores hiperactivos o dañados. Según el metaanálisis publicado por Challapalli *et al.*, la lidocaína vía intravenosa y la mexiletina vía oral son eficaces para mejorar el dolor neuropático, aunque en el subgrupo del dolor neuropático de origen oncológico no se pudieron extraer conclusiones, dado que solo se había incluido un ensayo clínico.<sup>226</sup>

Se ha publicado una revisión sistemática que evalúa la lidocaína vía intravenosa en el dolor neuropático de origen oncológico, demostrando su superioridad en comparación con placebo, aunque con ciertas limitaciones en los ensayos incluidos.<sup>227</sup>

En cuanto a la administración parenteral de la lidocaína, las infusiones oscilan entre 1-5 mg/kg en administraciones de 30 minutos. En pacientes frágiles se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja, aumentando progresivamente en posteriores infusiones. El alivio sintomático es generalmente transitorio después de la infusión. En caso de que el paciente responda positivamente a la lidocaína, estaría indicado prolongar el tratamiento con mexiletina vía oral.

El parche de lidocaína al 5% es un analgésico tópico, indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a la neuralgia posherpética en los pacientes adultos. Existe consenso en la Sociedad Española del Dolor en cuanto a su uso en el dolor neuropático periférico localizado de cualquier origen en pacientes a los que no se recomienda prescribir los fármacos de primera línea por motivos de fragilidad, evaluando su eficacia en 2-4 semanas.<sup>228-229</sup> No se dispone de suficiente evidencia científica con respecto a los fármacos antiarrítmicos en el tratamiento del dolor neuropático localizado en pacientes con cáncer.<sup>228-230</sup>

#### B.2.2.1.5. Baclofeno

Se trata de un agonista del receptor GABA B aprobado para el tratamiento de la espasticidad muscular y frecuentemente utilizado en el tratamiento de distintos tipos de dolor neuropático. Su mecanismo de acción en estos síndromes dolorosos no es del todo conocido, pero es probable que el aumento de la actividad inhibitoria sea suficiente para interrumpir la cascada de acontecimientos neuronales que culminan en la transmisión del estímulo doloroso.<sup>231</sup>

Se ha empleado en varios tipos de neuralgia, especialmente de etiología no oncológica, tanto en la administración oral como en la infusión continua vía intratecal.<sup>232</sup> Las dosis orales oscilan entre los 20-30

mg/día. Se recomienda empezar el tratamiento con dosis bajas, y titular la dosis posteriormente de forma progresiva. Es necesario retirarla de manera paulatina.

El efecto adverso más frecuente asociado al tratamiento es la aparición de hipotensión. Es necesario informar a los pacientes de que sus capacidades para conducir, utilizar máquinas y/o realizar actividades peligrosas pueden verse reducidas, por lo que se recomienda evitarlas.

#### B.2.2.1.6. Antagonistas del receptor NMDA

La interacción con el receptor NMDA (*N-methyl-D-Aspartate*) conlleva cambios en el sistema nervioso central subyacentes en el dolor crónico y que modularán la respuesta del opioide, concretamente la tolerancia. El bloqueo del receptor NMDA se considera una nueva estrategia en el control del dolor neuropático en pacientes con cáncer.<sup>233</sup>

Actualmente, se dispone de 4 fármacos comercializados con estas propiedades antagonistas del receptor NMDA, pero en otras indicaciones distintas: ketamina (anestésico), memantina (tratamiento para la enfermedad de Alzheimer), amantadina (antiviral) y dextrometorfano (antitusígeno).

#### Ketamina

Ha demostrado eficacia en diferentes tipos de dolor neuropático (dolor neuropático posmastectomía, neuropatía sensorial asociada al VIH, neuropatía diabética, ciática, neuralgia posherpética y neuralgia del trigémino). La vía de administración varía dependiendo de los ensayos clínicos, principalmente se administra vía oral, vía tópica y vía intravenosa, con mayor evidencia en la vía intravenosa.<sup>234</sup> Sin embargo, la evidencia es de baja calidad y los resultados de los estudios realizados no permiten recomendar una dosificación concreta.<sup>235</sup>

En cuanto al uso de la ketamina en el dolor oncológico, la evidencia es de muy baja calidad. Los estudios actuales son insuficientes para poder evaluar los beneficios y perjuicios de la ketamina como tratamiento coadyuvante de los opioides para el alivio del dolor refractario en cáncer. La escalada rápida de la dosis de ketamina a dosis elevadas (500 mg) no parece presentar beneficios clínicos y puede estar asociada a acontecimientos adversos graves.<sup>236</sup>

No existe uniformidad de criterios en cuanto a la dosis a utilizar ni sobre cuál es la vía más eficaz. Se recomienda mantener dosis bajas de ketamina para evitar efectos adversos.

Algunos ejemplos de pautas de administración de ketamina racémica, como tratamiento adyuvante a los opioides, serían 1 mg/kg/24 horas al día, o la ketamina S (+) (0,5-2 mg/kg/24 horas) como infusión intravenosa, con titulación individual esmerada.<sup>236</sup>

En cuanto a la duración del tratamiento, la evidencia disponible no permite actualmente recomendar la administración de la ketamina a largo plazo en cualquier tipo de dolor crónico.<sup>236</sup>

Aunque la evidencia es limitada, se ha llegado a la conclusión de que el uso de la ketamina para el tratamiento del dolor oncológico puede ser de utilidad como tratamiento de tercera línea en pacientes seleccionados con dolor refractario. El uso de ketamina puede ser especialmente relevante en pacientes con problemas de tolerancia a los opioides, dolor con componente neuropático, dolor inflamatorio, depresión o que presenten cualquier combinación de estos factores. En este tipo de pacientes, se recomienda realizar una prueba terapéutica con ketamina que no debe ser prolongada y es necesario interrumpir en caso de no obtener ningún tipo de respuesta.<sup>236-238</sup>

Los principales efectos adversos reportados son de tipo cardiovascular y psicomimético. Es necesario informar a los pacientes de que sus capacidades para conducir, utilizar máquinas y/o realizar actividades peligrosas pueden verse reducidas, por lo que se recomienda evitarlas.

### Memantina

Un estudio que evaluó la memantina en el dolor posmastectomía mostró una mejora en el grupo de este fármaco en comparación con placebo. Sin embargo, el resto de estudios evaluados en la revisión sistemática realizada por Aiyer *et al.* no mostraron evidencia de mejoría suficiente como para recomendar memantina en el dolor neuropático.<sup>234</sup>

### Amantadina

Existe un número reducido de ensayos que evalúen el efecto de la memantina en el dolor. En el ensayo clínico de Pud *et al.* se mostró una eficacia estadísticamente significativa en la mejora del dolor neuropático quirúrgico en pacientes con enfermedad oncológica, en comparación con placebo, pero se trata de un ensayo clínico con una muestra pequeña de pacientes y con un seguimiento de sólo 48 h posterior a la administración de la memantina, con lo que no se pueden extraer conclusiones al respecto.<sup>239</sup>

### Dextrometorfano

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes tratados con cirugía ósea a causa de una enfermedad oncológica, el grupo en el que se añadió dextrometorfano (90 mg de forma preoperatoria y diariamente durante los 2 días posteriores a la cirugía) alcanzó un nivel analgésico posoperatorio superior y, como consecuencia, los requerimientos analgésicos (mediante analgesia epidural controlada por el paciente y otros fármacos de rescate) del grupo tratado fueron inferiores a los del grupo placebo, sin que se observara un aumento de los efectos adversos.<sup>240</sup>

En otros ensayos se han utilizado dosis más elevadas de dextrometorfano (>200 mg/día) y se han observado con mayor frecuencia efectos secundarios, especialmente somnolencia, sin un claro beneficio analgésico.<sup>241-242</sup>

#### B.2.2.1.7. Benzodiacepinas

La evidencia en las propiedades analgésicas de las benzodiacepinas es muy limitada y contradictoria.<sup>243</sup> Según los resultados de experiencias clínicas aisladas, se podría recomendar el uso de clonazepam en el dolor neuropático lancinante refractario a otras estrategias, especialmente cuando este fármaco se acompaña de semiología ansiosa y de insomnio. Se iniciaría con una dosis de 0,5 mg en una única administración nocturna, aumentando progresivamente hasta 2 mg, si se considera necesario.

Sin embargo, una revisión Cochrane de 2012 concluye que no existe ninguna evidencia para justificar esta práctica.<sup>244</sup>

Además, en los últimos años ha aumentado la preocupación por la posible potenciación de efectos secundarios importantes, como la sedación o la depresión respiratoria, con el uso concomitante de las benzodiacepinas y los opioides. Sociedades médicas, como la ASCO, han recomendado evitar esta práctica.<sup>245</sup>

Es necesario informar a los pacientes de que sus capacidades para conducir, utilizar máquinas y/o realizar actividades peligrosas pueden verse reducidas, por lo que se recomienda evitarlas.

### B.2.2.1.8. Capsaicina

La capsaicina es un agonista potente y altamente selectivo de potencial transitorio vaniloido de tipo 1 (TRPV1).<sup>246-247</sup> Su mecanismo de acción es la despolarización de pequeñas fibras aferentes nociceptivas (principalmente las fibras C y Aδ), mediante la interacción con los receptores periféricos TRPV1. De esta forma, se atenúa la hipersensibilidad cutánea y se reduce el dolor. La actividad de la capsaicina depende totalmente del número de TRPV1 en fibras dañadas o fibras implicadas en la generación de dolor.<sup>248</sup> Puede producir un alivio efectivo del dolor hasta 12 semanas después del tratamiento.<sup>249</sup>

El parche transdérmico de capsaicina al 8% está aprobado por la EMA para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos, ya sea en monoterapia o en combinación con otros medicamentos para aliviar el dolor.<sup>247,250</sup> Aunque existe poca evidencia en relación con el uso de dosis altas de capsaicina transdérmica al 8% para el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, se está estudiando su eficacia en el alivio del dolor con resultados favorables.<sup>248,249</sup> Un estudio comparativo demostró la no inferioridad de la capsaicina frente a la pregabalina en 568 pacientes con neuralgia posherpética, dolor postraumático o posquirúrgico del nervio o polineuropatía dolorosa no diabética.<sup>251</sup>

En un estudio de Fase III cruzado en pacientes oncológicos con dolor neuropático posquirúrgico, los pacientes recibieron capsaicina en crema o placebo, de forma que se les administraba 8 semanas capsaicina y 8 semanas placebo. Un 60% de los pacientes eligió el período con capsaicina como más beneficioso, en comparación con un 18% que eligió el período de placebo y un 22% que no eligió ninguno de los dos tratamientos (p=0,001).<sup>252</sup>

El parche debe ser aplicado por un profesional sanitario con experiencia y administrado en una zona de aplicación que debe estar en condiciones favorables. Se pueden aplicar hasta un máximo de 4 parches equivalentes a un área de hasta 1-2 cm, y cada parche debe dejarse actuar durante 30 minutos en los pies y 60 minutos en otras zonas. Se puede repetir el tratamiento cada 90 días, si fuera necesario o en caso de persistencia o reaparición del dolor.<sup>246,253</sup>

El parche de capsaicina al 8% presenta una absorción mínima a nivel sistémico, lo que limita el potencial de interacción entre otros medicamentos o la necesidad de ajustar la dosis en las personas mayores o en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Los efectos secundarios que se producen con mayor frecuencia se observan a nivel local en la zona de la aplicación, como dolor y eritema, sensación de ardor, prurito, pápulas, vesículas, edema, hinchazón y sequedad.<sup>254</sup>

### B.2.2.2. Dolor oncológico óseo

Consulte las recomendaciones de radioterapia antiálgica y radioisótopos en el *apartado B.5* de esta guía.

#### B.2.2.2.1. Fármacos remodeladores óseos

La afectación ósea debida al mieloma múltiple o a la metástasis por carcinoma provoca un desequilibrio entre la función osteoblástica y osteoclástica que provoca complicaciones óseas, denominadas también eventos relacionados con el esqueleto (ERE), como el dolor óseo, las fracturas patológicas, la compresión medular o radicular, la necesidad de cirugía o radioterapia ósea y la hipercalcemia. Estas complicaciones no solo reducen la calidad de vida, sino que pueden incrementar el riesgo de muerte, especialmente en caso de fracturas óseas.<sup>255-257</sup>

En un intento de reducir esta morbilidad ósea se utilizan, en combinación con los tratamientos oncológicos/hematológicos específicos, los fármacos denominados agentes modificadores de la remodelación ósea, como los bifosfonatos y el denosumab.

Los tumores que producen metástasis óseas con mayor frecuencia son el carcinoma de mama, de próstata, de pulmón y el mieloma múltiple, de ahí que en la mayoría de los ensayos se incluyan estas patologías.

### Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos de los pirofosfatos que se unen a la matriz ósea e inhiben los osteoclastos y, por tanto, la resorción ósea.<sup>258</sup> El primer bifosfonato utilizado fue el clodronato, también denominado bifosfonato de primera generación. Demostró una disminución de los episodios de hipercalcemia, fracturas vertebrales y deformidades óseas, en comparación con placebo.<sup>259</sup>

Posteriormente, aparecieron los bifosfonatos de segunda generación, que contienen nitrógeno dentro de su molécula. El pamidronato es el más importante y se administra en una dosis de 90 mg mediante infusión intravenosa durante 2 horas cada 4 semanas. Demostró una disminución de la morbilidad ósea en un 33% de los pacientes, en comparación con placebo, un incremento del 50% en el tiempo hasta el primer ERE y una reducción del 20% en los pacientes que experimentaban ERE.<sup>260-261</sup>

Los bifosfonatos de tercera generación presentan una reorganización de la molécula de nitrógeno. El más importante es el ácido zoledrónico, administrado en una dosis de 4 mg mediante bolus intravenoso durante 15 minutos cada 3-4 semanas. Esta molécula no sólo demostró una eficacia superior, en comparación con placebo, sino que también la demostró en comparación con pamidronato, reduciendo la incidencia de los ERE y prolongando el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer ERE.<sup>262-265</sup> Sin embargo, los beneficios en el cáncer de próstata hormono-sensible son muy modestos. No obstante, existe evidencia en cuanto a la eficacia del ácido zoledrónico en otros tumores, como el carcinoma renal, el cáncer de tiroides o el carcinoma de origen desconocido.<sup>266</sup>

Es necesario administrarlos conjuntamente con suplementos orales de calcio 500 mg y vitamina D 400 UI. En caso de que el paciente presente aclaramiento de creatinina <60 mL/min. habrá que ajustar la dosis de ácido zoledrónico.

Los efectos secundarios más importantes asociados a los bifosfonatos son nefrotoxicidad, hipocalcemia y osteonecrosis de mandíbula. La administración intravenosa puede asociarse a un síndrome gripal leve con artromialgias, febrícula, náuseas e incremento transitorio del dolor óseo.<sup>267</sup> Para disminuir el riesgo de osteonecrosis de mandíbula asociado a la acumulación de ácido zoledrónico, se recomienda una adecuada exploración odontológica antes de iniciar el tratamiento y también se puede prolongar el intervalo de administración cada 12 semanas (en vez de cada 4 semanas). Los tres estudios que valoran esta posibilidad demostraron no inferioridad en relación a la prevención de los ERE.<sup>268-270</sup>

### Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 que se une al RANKL y que inhibe la actividad osteoclástica. La dosis habitual en esta indicación es de 120 mg mediante vía subcutánea cada 4 semanas. Los ensayos clínicos pivotaes con denosumab se diseñaron para alcanzar la no inferioridad como objetivo primario, que fue el primer ERE; denosumab demostró superioridad en comparación con los bifosfonatos intravenosos como objetivo secundario al producir un siguiente ERE y una reducción de la morbilidad superior, exceptuando la osteonecrosis mandibular que fue superior en el grupo de denosumab.<sup>271</sup> En dos

metaanálisis de ensayos pivotaes de Fase III se reporta superioridad en la eficacia y la calidad de vida.<sup>272-273</sup>

El efecto secundario más frecuente de denosumab es hipocalcemia que puede ser grave, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, por lo que es necesario administrar 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diariamente y de forma concomitante, excepto si se produce hipercalcemia. El fármaco no incrementa el riesgo de nefrotoxicidad y no es necesario ajustar la dosis en caso de que el aclaramiento de creatinina sea  $>30$  mL/min. El riesgo de osteonecrosis de mandíbula es superior con denosumab, en comparación con los bifosfonatos intravenosos.<sup>271</sup>

Tabla 10. Fármacos analgésicos adyuvantes

Grupo farmacológico	Principio activo	Vía de administración	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Presentaciones	Efectos secundarios
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	Amitriptilina	Oral	12,5-25 mg/24 h Preferiblemente, toma nocturna	75-150 mg/24 h repartidos en tres tomas diarias o en una toma nocturna	Comprimidos de 10; 25; 50, 75 mg	Hipotensión, somnolencia, retención aguda de orina y xerostomía
	Nortriptilina	Oral	10-25 mg/24 h Preferiblemente, toma nocturna	25-75 mg/24 h repartidos en tres tomas diarias. Dosis máxima: 200 mg/día	Comprimidos de 10; 25 mg	Menos intensos que con la amitriptilina
<b>Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</b>	Venlafaxina	Oral	37,5 mg/12 h	100-300 mg/24 h repartidos en dos tomas diarias	Comprimidos de 37,5; 50; 75 mg Comprimidos de liberación retardada (1 toma diaria) de 75 mg y 150 mg Cápsulas de liberación retardada 75; 150; 225 mg	Náuseas, somnolencia, hipertensión, cefalea, palpitaciones
	Duloxetina	Oral	30 mg/24 h	60 mg/24 h repartidos en una o dos tomas diarias	Cápsulas de 30; 60 mg	
<b>Corticoides</b>	Dexametasona	Oral SC IV IM	1-2 mg/24 h	Variable	Comprimidos de 1; 8; 20; 40 mg Ampollas de 4; 40 mg	<b>Agudos:</b> hipertensión, hiperglucemia y alteraciones neuropsiquiátricas. <b>A largo plazo:</b> osteoporosis, Cushing iatrogénico, inmunosupresión y miopatía
<b>Benzodiazepinas</b>	Clonacepam	Oral SC IV	0,5-1 mg/24 h Preferiblemente, toma nocturna	2-4 mg/24 h repartidos en dos o tres tomas	Comprimidos de 0,5; 2 mg Ampollas de 1 mg/mL Ampollas de 2,5 mg/mL: 1 gota = 0,1 mg	Somnolencia y ataxia
<b>Anticonvulsivos ligandos de canales de calcio</b>	Gabapentina	Oral	300 mg/24 h Toma nocturna. Es necesario aumentar la dosis gradualmente 300 mg/48-72 h	1.800-2.400 mg/24 h repartidos en tres tomas	Cápsulas de 300; 400; 600; 800 mg	Somnolencia, astenia y inestabilidad
	Pregabalina	Oral	75 mg/24 h Presa nocturna. Es necesario aumentar la dosis gradualmente cada 3-7 días	150-600 mg/24 h repartidos en dos o tres tomas	Cápsulas de 25; 50; 75; 100; 150; 200; 300 mg	

**Tabla 10. Fármacos analgésicos adyuvantes** (continuación)

Grupo farmacológico	Principio activo	Vía de administración	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Presentaciones	Efectos secundarios
<b>Anticonvulsivos</b>	Carbamazepina	Oral	100-200 mg/24 h repartidos en una o dos tomas Es necesario aumentar la dosis gradualmente y lentamente	600-1600 mg/24 h repartidos en dos o tres tomas	Comprimidos de 200; 400 mg	Toxicidad hematológica y hepática, sedación, diplopía y vértigo
	Oxcarbazepina	Oral	300 mg/12 h Es necesario aumentar la dosis gradualmente ≤600 mg/día a intervalos semanales	900-1800 mg/24 h repartidos en dos tomas	Comprimidos de 300; 600 mg Suspensión 300 mg/5 mL	Hiponatremia, sedación
	Valproato	Oral	200 mg/8 h (después de las comidas) Es necesario aumentar la dosis 200 mg/día cada tres días	1200-2000 mg/24 h Es necesario ajustar la dosis según los niveles plasmáticos	Comprimidos de 200; 500 mg	Somnolencia, mareo
<b>Antiarítmicos</b>	Lidocaína	IV	Variable según técnica	Dosis única de lidocaína hidrocloreto, No debe exceder los 400 mg	Viales 1%; 2%, 5%	
<b>Bifosfonatos</b>	Pamidronato	IV	60-90 mg en infusión 2h		Ampolles de 15; 30; 60; 90 mg	Cuadro pseudogripal, fiebre
	Zoledronato	IV	4 mg en infusión 15 min		Vial y bolsa de perfusión de 4 mg	
<b>Miorrelajante de acción central</b>	Baclofeno	Oral	5 mg/8 h Es necesario aumentar 5 mg cada tres días	30-60 mg/día repartidos en tres tomas	Comprimidos de 10; 25 mg	Hipotensión, vértigo, alteraciones gastrointestinales y somnolencia
<b>Antagonistas del receptor NMDA</b>	Dextrometorfano	Oral	15 mg/4-6 h	Variable Máximo 30 mg/6 h (dosis diaria 120/día)	Comprimidos de 10; 15 mg Solución de 1,33; 1,5; 2; 3 mg/mL	Hipertensión, disforia, midriasis
	Ketamina	SC IV IM	0,5 mg/kg	Ketamina S(+) (0,5-2 mg/kg/24 h)	Vial 50 mg/mL	Taquicardia, hipertensión, hipertensión craneal, psicomiméticos

IM = intramuscular; IV = intravenosa; SC = subcutánea.

## Recomendaciones de analgesia adyuvante en el dolor oncológico

Los analgésicos adyuvantes son fármacos eficaces en el tratamiento del dolor oncológico en pacientes con respuesta parcial a los opioides. La mayoría de la experiencia procede de estudios controlados en el dolor no oncológico.

### - Antidepresivos:

- Los antidepresivos tricíclicos, de acción dual y los ligandos de canales de calcio, se emplean como tratamiento de primera línea para el dolor neuropático oncológico.
- Los fármacos antidepresivos poseen propiedades analgésicas en diversos tipos de dolor no oncológico, pero la evidencia es más limitada en caso de dolor oncológico.
- Los antidepresivos están indicados como tratamiento adyuvante en caso de dolor de características neuropáticas con una pobre respuesta a los opioides y/o en caso de existir semiología depresiva (*nivel de evidencia IIA*).
- En situaciones de contraindicación o mala tolerancia, es posible cambiar a un fármaco de acción dual: venlafaxina (*nivel de evidencia IIA*) o duloxetina (*nivel de evidencia IIB*).
- En caso de neuropatía inducida por oxaliplatino, se puede valorar el tratamiento con venlafaxina (*nivel de evidencia IIB*) y duloxetina (*nivel de evidencia IIIB*).

### - Anticonvulsivos:

Según la experiencia en la práctica clínica habitual, se recomienda el uso de anticonvulsivos como tratamiento adyuvante en el dolor neuropático oncológico.

- Los ligandos de los canales de calcio se emplean como tratamiento de primera línea, teniendo en cuenta que la gabapentina es el fármaco de este grupo del que se tiene más experiencia en oncología (*nivel de evidencia IIA*).
- La carbamazepina podría utilizarse como tratamiento de segunda línea en caso de fracaso con los fármacos del grupo anterior (*nivel de evidencia IIIB*).
- La evidencia es insuficiente para recomendar el uso de otros anticonvulsivos. Es necesaria la realización de estudios de eficacia comparativa entre los distintos anticonvulsivos y con otros grupos, en el dolor oncológico.

### - Corticoides:

- Se recomienda el uso de corticoides como tratamiento adyuvante en el dolor oncológico (*nivel de evidencia IIA*).
- La dexametasona es el corticoide más utilizado, teniendo en cuenta su perfil.
- Los regímenes prolongados a dosis bajas son bien tolerados, aunque es necesario contemplar el posible riesgo de desarrollar una enfermedad péptica (especialmente si se administran de forma concomitante con otros fármacos gastrolesivos) y osteoporótica, entre otros riesgos asociados.

### - Antiarrítmicos:

- Se recomienda el uso de anestésicos locales como tratamiento de segunda línea para el dolor oncológico neuropático, aunque la evidencia disponible sobre su uso en pacientes oncológicos es de metodología heterogénea, de baja calidad y obtenida de un número de población reducida (*nivel de evidencia IIIB*).

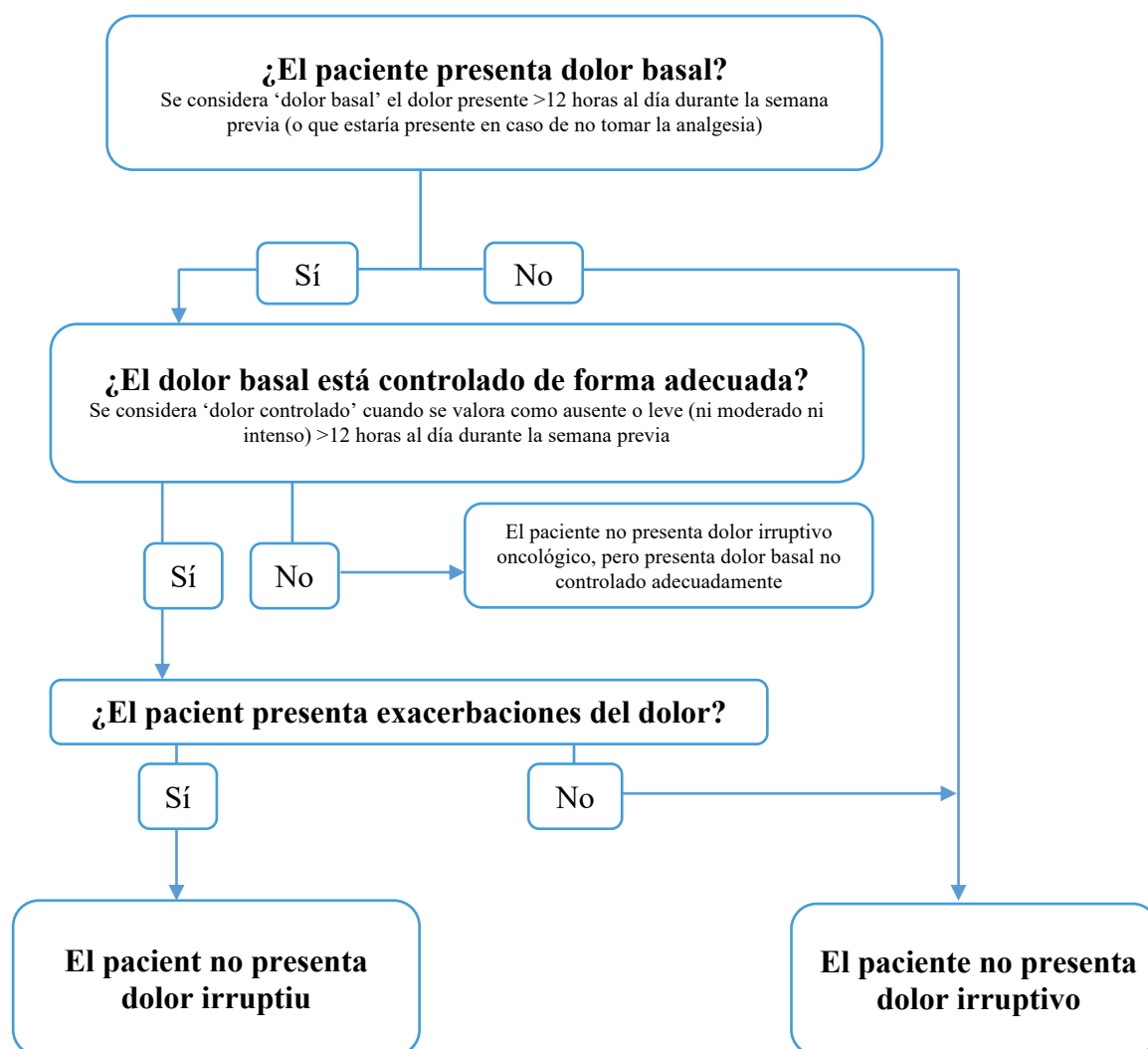
- La lidocaína en infusión ha demostrado ser eficaz en comparación con placebo. Es necesario administrarla con precaución en pacientes con historia de cardiopatía previa. En caso de existir buena respuesta a la lidocaína intravenosa, puede continuarse el tratamiento con mexiletina vía oral o lidocaína en infusión continua vía subcutánea.
  - Actualmente no se dispone de ninguna evidencia para recomendar el uso de lidocaína en parches para el tratamiento del dolor neuropático de origen no posherpético.
- Baclofeno ha demostrado ser eficaz en el dolor por espasticidad muscular, aunque la evidencia disponible es de metodología heterogénea, de baja calidad y obtenida de un número de población reducida (*nivel de evidencia V*). La titulación de la dosis hasta alcanzar la dosis eficaz y su retirada deben realizarse de manera progresiva. El efecto adverso más frecuente es la hipotensión.
  - **Antagonistas del receptor NMDA:**
    - Los ensayos clínicos que incluyen el grupo de antagonistas del receptor NMDA son escasos, con un número de población muy reducida y de metodología heterogénea. Únicamente el dextrometorfano y la ketamina han demostrado eficacia, aunque la experiencia se obtiene de casos limitados y de un número reducido de ensayos controlados y aleatorizados.
    - El dextrometorfano se puede utilizar como tratamiento coadyuvante y modulador de la respuesta a opioides, en caso de existir buena tolerancia (*nivel de evidencia IIC*).
    - La ketamina se puede utilizar como tratamiento coadyuvante para el dolor neuropático oncológico refractario, especialmente en los casos en que se observen fenómenos de tolerancia de los opioides (*nivel de evidencia IIB*). La dosis inicial más utilizada es de 0,5 mg/kg en infusión por vía intravenosa. No hay consenso sobre el factor de conversión parenteral:oral.
    - La memantina y la amantadina no han demostrado eficacia como coanalgésicos en el control del dolor neuropático y, por tanto, no se puede recomendar su uso (*nivel de evidencia IIIC*).
  - No existe evidencia para recomendar el uso de las benzodiacepinas como agentes coanalgésicos.
  - La capsaicina en parches se recomienda en el tratamiento de segunda línea y posteriores para el dolor neuropático periférico.
  - Los bifosfonatos y el denosumab son agentes modificadores de la remodelación ósea, que han demostrado eficacia reduciendo los ERE, así como en el tratamiento del dolor óseo oncológico. Se recomienda su utilización en las guías y protocolos de cada patología.
  - Es necesaria la realización de ensayos clínicos controlados con fármacos analgésicos adyuvantes, con el fin de definir específicamente el grado de recomendación.

### B.2.3. Dolor irruptivo oncológico

El dolor irruptivo oncológico (DIO) se define como una exacerbación transitoria del dolor oncológico que tiene lugar de forma espontanea o en relación con un desencadenante (predecible o no), a pesar de presentar un dolor basal relativamente estable y controlado de forma adecuada.<sup>274</sup>

El DIO es un problema frecuente en pacientes con cáncer que provoca un deterioro de su calidad de vida en relación a una diversidad de problemáticas de tipo físico, psicológico y social.<sup>275</sup> Sin embargo, se relaciona con un incremento del uso de recursos sanitarios.<sup>276</sup> La prevalencia del DIO es del 59%, sin embargo puede oscilar en función del estadio de la enfermedad y el estado funcional del paciente, presentando una mayor prevalencia en estadios avanzados y un peor estado funcional.<sup>277</sup>

El DIO se diagnostica clínicamente en base a los criterios de la Asociación de Medicina Paliativa de Gran Bretaña e Irlanda (ver Figura 2). Estos criterios tienen una sensibilidad del 54%, una especificidad del 76% y un valor predictivo positivo del 84%.<sup>278</sup>

**Figura 2. Algoritmo diagnóstico del dolor irruptivo oncológico (adaptación de Webber et al.).<sup>279</sup>**

Hay que diferenciar el DIO de otros episodios de dolor oncológico en los que el dolor basal no está controlado de forma adecuada, como el dolor por efecto de final de dosis (episodio de dolor que aparece antes de la administración de la dosis del opioide pautado), la exacerbación del dolor que tiene lugar durante el inicio, la titulación de la dosis de los analgésicos opioides o la exacerbación del dolor que se produce sin dolor basal.

El DIO es un fenómeno heterogéneo que aparece en diferentes situaciones clínicas. Dependiendo de la identificación de desencadenantes que lo provoquen se clasifica en: espontáneo (cuando no se identifica el desencadenante) e incidental (cuando se identifica el desencadenante). Asimismo, el DIO incidental se clasifica en: volitivo (cuando el desencadenante depende de la voluntad del paciente), no volitivo (cuando el desencadenante no depende de la voluntad del paciente) y procedimental (cuando se relaciona con una actividad sanitaria). El dolor desatado por el movimiento o la postura es un ejemplo de DIO incidental volitivo; el dolor desatado por un espasmo vesical o por la tos es un ejemplo de DIO incidental no volitivo; y el dolor producido por el cuidado de una llaga o por la posición durante un tratamiento con radioterapia es un ejemplo de dolor procedimental.

Los pacientes con dolor oncológico deben ser evaluados para descartar la presencia de DIO en base a los criterios anteriormente citados. En pacientes que presenten DIO, es necesario que se evalúe el dolor de manera específica y hacerlo de nuevo en contactos posteriores. La evaluación del DIO tiene por objetivo determinar la etiología del dolor, su fisiopatología y cualquier otro factor que pueda indicar o contraindicar intervenciones específicas.<sup>274</sup> Dado que no existen herramientas específicas de evaluación del DIO, se realiza una historia clínica cuidadosa que incluya el tiempo de inicio del dolor; una evaluación de la frecuencia y la localización; la irradiación; la calidad; la duración; los factores desencadenantes y atenuantes; la respuesta a los analgésicos y otras intervenciones; los síntomas asociados y el impacto en la calidad de vida del paciente, teniendo en cuenta las dimensiones física, psicológica y social. La evaluación se completa con una exploración física que puede complementarse con estudios de diagnóstico por imagen, si están clínicamente indicados.

## Tratamiento del DIO

Dado que la gran mayoría del DIO está causado por un efecto directo del tumor, siempre es necesario evaluar las posibilidades de tratamiento del cáncer. Se deben evitar o tratar los factores precipitantes identificados en los casos de dolor irruptivo incidental. Hay que valorar de nuevo el tratamiento del dolor basal, ya que su buen control está asociado a un mejor control del DIO, teniendo en cuenta la titulación de la dosis del opioide, la rotación del opioide y la incorporación de coanalgésicos en función de la fisiopatología del dolor.<sup>275</sup>

Los opioides son el tratamiento de elección para el DIO, ya sean vía oral de liberación inmediata, vía parenteral y las formulaciones de fentanilo transmucosa.<sup>4</sup>

Los opioides orales de liberación inmediata (la morfina y la oxicodona) tienen un inicio de acción (20-30 minutos) y un pico de analgesia (60-90 minutos) que no se corresponde con la mayoría de episodios de DIO.<sup>280</sup> Por tanto, su indicación se limita al DIO de inicio lento o al tratamiento profiláctico del DIO incidental volitivo con un factor desencadenante conocido unos 30 minutos antes de su inicio.<sup>4</sup> Su dosificación es proporcional a la dosis total del opioide diario y se suele indicar 1/6 parte de la dosis total diaria.

Los opioides parenterales (cloruro mórfico, fentanilo y oxicodona) son una excelente opción terapéutica para el DIO en el paciente que dispone de una vía intravenosa o subcutánea.<sup>281-284</sup> La dosificación de cloruro mórfico y de oxicodona es proporcional a la dosis total del opioide diario y se suele indicar 1/6 parte de la dosis total diaria. Hay que ajustar la dosis de fentanilo independientemente de la dosis total diaria del opioide. Se debe evitar el uso de metadona, aunque sea una opción farmacocinéticamente atractiva, debido al riesgo de provocar una sobredosificación y a los efectos adversos asociados (prolongación del intervalo QTc), así como al elevado número de interacciones a través del citocromo P450.

Las formulaciones de fentanilo transmucosa (bucal o nasal) son una alternativa de tratamiento no invasivo del DIO en situaciones de DIO espontáneo o de rápida instauración. Su eficacia ha sido demostrada en varios ensayos clínicos. Producen una analgesia observable a los 10-15 minutos de su administración. No se ha demostrado una superioridad de formulación alguna en particular.<sup>285-297</sup> Su indicación se reserva para pacientes tolerantes a opioides que reciben una dosis superior equivalente a 60 mg al día de morfina vía oral. Su titulación de la dosis es progresiva, inicialmente con la dosis menor disponible y ajustándola hasta la mínima dosis efectiva según las indicaciones de las fichas técnicas de cada producto.<sup>298-301</sup> Estudios no controlados sugieren que la administración de dosis proporcionales a las dosis totales del opioide son bien toleradas y seguras y, en un estudio aleatorizado,

controlado, no ciego, se demostró su eficacia especialmente en pacientes tratados con dosis elevadas del opioide basal.<sup>302-303</sup>

Hay que considerar siempre la indicación de técnicas anestésicas intervencionistas (TAI), así como la vertebroplastia o la radioterapia externa en el tratamiento del DIO en aquellas situaciones en las que estén indicadas (*ver apartado B.6*).

No existe ningún estudio que haya evaluado la eficacia de la intervención no farmacológica (incluyendo técnicas de relajación o acupuntura), por lo que no se pueden recomendar.<sup>304</sup>

### Recomendaciones en el dolor irruptivo oncológico

- La presencia de DIO debe ser evaluada en todos los pacientes con dolor oncológico. El DIO debe ser evaluado específicamente en los pacientes que lo presentan (*nivel de evidencia IVA*).
- Las formulaciones de fentanilo transmucosa vía oral, vía bucal y vía sublingual son efectivas en el tratamiento del DIO espontáneo y en el de rápida instauración (*nivel de evidencia IA*). El fentanilo intranasal también es efectivo y está indicado en caso de compromiso de la mucosa oral (*nivel de evidencia IA*).
- La morfina o la oxidocona de liberación inmediata están indicadas en el DIO incidental volitivo o en el DIO de lenta instauración (*nivel de evidencia IIB*).
- En pacientes con disfagia o situación final de vida, portadores de vía parenteral (subcutánea o intravenosa), los opioides de elección son la morfina (*nivel de evidencia IIA*) o el fentanilo (*nivel de evidencia VA*).
- La dosis de opioide (ya sea vía oral o vía transmucosa) para el tratamiento del DIO debe determinarse a través de un proceso de titulación de la dosis personalizada (*nivel de evidencia IB*).

### B.3. Rotación de opioides

A pesar de utilizar de forma adecuada la escala analgésica de la OMS, aproximadamente un 20% de los pacientes con dolor oncológico presenta dolor mal controlado, efectos secundarios a los tratamientos analgésicos o ambos casos. Existen distintas aproximaciones terapéuticas para hacer frente a esta situación, como la optimización del tratamiento coanalgésico, el uso de técnicas anestésicas invasivas, la radioterapia antiálgica, el tratamiento sintomático de los posibles efectos secundarios, el uso de isótopos radiactivos, la crioablación y la rotación o cambio de opioides. Este último procedimiento es el que abordaremos en este apartado.

#### Definición de rotación de opioides

El término 'rotación de opioides' se denomina en inglés opioid switching, opioid changing o bien opioid rotation. Existen distintas definiciones de rotación de opioides que presentan diferencias en detalles, aunque todas coinciden en considerar que la rotación de opioides consiste en cambiar un opioide mayor por otro con el objetivo de conseguir un balance positivo entre los efectos beneficiosos de los opioides y los efectos secundarios que pueden provocar.<sup>126</sup> Algunos autores reservan el término cambio de opioide sólo en aquellas circunstancias en las que el cambio se produce por motivos de conveniencia o preferencia.<sup>305</sup>

Varios estudios observacionales muestran una frecuencia de aplicación de la rotación de opioide entre el 12-44%.<sup>306</sup> La eficacia de este procedimiento varía entre los diferentes estudios, oscilando entre un 50% y un 80%.<sup>307</sup> Sin embargo, el grado de evidencia de estos estudios es bajo, y no se puede aconsejar ni contraindicar su uso, tal como indica recientemente la OMS (nivel de evidencia IIIB).<sup>108,307-308</sup>

Por este motivo, en este documento se describen algunos de los factores principales, indicaciones y contraindicaciones, factores de conversión y procedimientos que deben tenerse en consideración para conseguir una rotación segura y lo más eficaz posible.<sup>155</sup>

El receptor opioide consta de 7 dominios transmembrana y la proteína G acoplada. Cuando interactúan los opioides con los receptores opioides se libera la proteína G y se ponen en marcha todos los mecanismos de antinocicepción.<sup>309-310</sup> Sin embargo, cada uno de los fármacos opioides consta de estructuras químicas, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes. Además, tienen una afinidad distinta por los receptores opioides. Todo esto hace que se desencadenen respuestas analgésicas diferentes, así como una mayor o menor facilidad para provocar efectos secundarios.

En este sentido cabe señalar algunos conceptos relevantes:

- **La fracción de empleo de los receptores.** Para que un opioide tenga un determinado efecto analgésico, es necesario que ocupe un determinado número de receptores opioides (p. ej., la morfina necesita ocupar un mayor número de receptores, en comparación con otros opioides, como el fentanilo o la metadona).
- **La actividad intrínseca sobre los receptores opioides.** Una vez que el opioide interactúa sobre su receptor, la respuesta analgésica será diferente dependiendo de las distintas subunidades transmembrana que lo conforman, así como de las proteínas G acopladas. Esto se debe al polimorfismo genético de los receptores opioides, ya que cada uno de nosotros tenemos unos grupos de receptores opioides diferentes, por lo que la respuesta a un determinado opioide es diferente.<sup>311-312</sup>
- **Actuación sobre otros receptores analgésicos no opioides.** Algunos opioides como la metadona o el tapentadol actúan sobre receptores no opioides que también intervienen en la analgesia. El

bloqueo de los receptores NMDA por parte de la metadona o la actuación sobre los receptores noradrenérgicos por parte del tapentadol, los postulan como fármacos más adecuados en dolores mixtos o neuropáticos.

- **Fenómeno de tolerancia.** Es el que requiere la necesidad de aumentar de forma progresiva la dosis de un fármaco, para mantener el mismo efecto farmacológico después de repetidas administraciones. Este fenómeno está relacionado con la plasticidad neuronal.
- **Plasticidad neuronal.** La repetida presencia de estímulos externos puede producir cambios a nivel neuronal. Estos dos fenómenos provocan que después de la administración repetida del opioide se produzcan cambios en la membrana celular, produciéndose una interiorización y/o destrucción de los receptores opioides. Este hecho provoca que el efecto analgésico disminuya (debido a una disminución de los receptores presentes), así como una activación del mecanismo de propiocepción, induciendo la hiperalgesia. La plasticidad neuronal dependerá de la dosis administrada y la duración con la que se administre este tipo de fármacos.<sup>313</sup>

Las propiedades farmacocinéticas de los opioides también varían en función del tipo de opioide, siendo necesario tenerlas en cuenta a la hora de seleccionar el más apropiado para cada paciente. Los diferentes parámetros de biodisponibilidad de los opioides, las características de solubilidad y los mecanismos de metabolización tendrán una relevancia importante si utilizamos otros fármacos que se metabolizan por la misma vía (por ejemplo, la metabolización a través del CYP450 y la metadona). También es de especial interés conocer su afinidad con las proteínas transportadoras, puesto que en ancianos o en personas desnutridas, los opioides que tengan una elevada unión a estas proteínas, permanecerán una fracción libre más alta, aumentando el riesgo de efectos secundarios.<sup>314</sup>

En estudios observacionales se han descrito también otros factores que parecen influir en las rotaciones de opioides (ver Tabla 11).<sup>315-321</sup>

**Tabla 11.** Factores relacionados con la rotación de opioides.

FACTORES	EFEECTO
Glucocorticoides Metamizol magnésico	Disminuyen la necesidad de ROP
Trombocitosis Leucocitosis Antieméticos Inhibidores de la bomba de protones Tumores gastrointestinales del tracto gastrointestinal inferior Quimioterapia reciente	Aumentan la necesidad de ROP
Situación de final de vida (semanas/días)	Disminuyen la eficacia de ROP
Peor pronóstico Mal control del dolor Elevadas DEMOD	Porcentajes de conversión más elevados
Edad	Aumenta la necesidad de ROP Uso menos frecuente en ancianos
Cáncer avanzado Peor estado funcional Neurotoxicidad inducida por opioides Puntuaciones elevadas de la escala MDAS	Pérdida de seguimiento Peor pronóstico Menos eficacia de ROP

DEMOD = dosis equivalente de morfina oral diaria, MDAS = *Delirium Assessment Scale*; ROP = rotación de opioides.

### Procedimiento general para realizar una rotación de opioides

A nivel práctico, para realizar una rotación de opioides es necesario seguir las siguientes fases:<sup>155,322</sup>

1. **Identificar el motivo de la rotación de opioides.** La rotación de opioides se puede llevar a cabo por diferentes motivos: un mal control del dolor, por los efectos secundarios de los mismos opioides, por el fenómeno de tolerancia o la hiperalgesia, por la intolerancia en la vía de administración, por el consumo aberrante del opioide, por la alergia al opioide, por motivos económicos o por el deseo del paciente. Si bien no existe una contraindicación absoluta para realizar una rotación de opioides, es necesario tener precaución en caso de no tener experiencia, sobre todo con la metadona, si no se puede garantizar el seguimiento del paciente en situación de final de vida.
2. **Evaluar al paciente y su situación clínica.** Es necesario considerar factores como la edad, situación basal del paciente e insuficiencia orgánica.
3. **Informar al paciente y a la familia.** Debido a los distintos factores mencionados previamente, el resultado inicial de la rotación puede ser imprevisible. Por este motivo, es fundamental informar al paciente y a la familia del cambio de medicación, así como del riesgo de empeoramiento inicial del dolor o de la aparición de efectos secundarios de los mismos opioides después del cambio.

4. **Calcular la dosis del fármaco inicial.** Se calcula la dosis total durante 24 horas del fármaco que esté tomando el paciente. A este cálculo, suele añadirse (en caso de un mal control del dolor) la media de las dosis extras de los últimos 2-3 días.

Los factores de conversión o tablas de equivalencia se basan en la potencia relativa analgésica (relación de la dosis requerida para que dos fármacos tengan la misma analgesia). Existe una gran variabilidad de los factores de conversión entre los opioides y los cambios de vía de administración debido a varios factores (estudios antiguos, dolor agudo, opiniones de expertos, pacientes no oncológicos, entre otros).<sup>323-325</sup> En la Tabla 12 se muestran las equivalencias más habituales en nuestro entorno con el correspondiente nivel de evidencia, y en la Tabla 13 se describen los factores de conversión y las dosis equivalentes empleadas en nuestra institución.<sup>155,326-340</sup>

Al realizar una rotación de opioides, es necesario tener más presente el factor de conversión inicial que la búsqueda de equianalgesia, ya que el objetivo inicial de la rotación es que sea segura para el paciente. Se recomienda utilizar la tabla de cálculo de equivalencias, compartir y confirmar el proceso de cambio con otros profesionales sanitarios ("proceso de doble revisión"), anotar la información en la historia clínica del paciente sobre el proceso realizado y actuar con precaución.

Referente a los cambios de administración, deben considerarse otros factores, como la absorción, la solubilidad, la forma de presentación o la vida media de cada uno de los fármacos, entre otros.<sup>155</sup>

En el Anexo 5 están indicados los procedimientos generales para una rotación de opioides en función de la vía de administración.

5. **Escoger un nuevo opioide.** Dependerá del motivo de la rotación, de las preferencias del paciente y de la evaluación clínica.
6. **Calcular la dosis del nuevo fármaco.** Habrá que calcular la dosis equivalente de morfina oral diaria (DEMODO) del nuevo opioide. Este cálculo se realizará teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas en el punto 4 (*Calcular la dosis del fármaco inicial*).
7. **Ajustar la dosis en función del motivo de la rotación y de la evaluación clínica.** En caso de que el motivo de la rotación se deba a la toxicidad del opioide, se recomienda reducir entre un 25-50% la dosis. Si se debe a un mal control del dolor o bien por dificultades con la vía de administración, se recomienda realizar el cambio a equidosis. En ancianos, personas frágiles o con riesgo de interacciones con la medicación concomitante, se recomienda disminuir las dosis para evitar riesgos de toxicidad.
8. **Prescribir la medicación de rescate.** Es muy importante que el paciente disponga de analgesia adicional, en caso de dolor episódico.
9. **Monitorizar estrechamente la situación clínica del paciente.** Dado que en los primeros días después del cambio existe el riesgo de toxicidad o empeoramiento del dolor, es muy importante monitorizar estrechamente al paciente.
10. **Escalar la dosis, si fuera necesario.** En los días sucesivos, dependiendo del estado del paciente, del control del dolor o de los efectos secundarios, será necesario valorar si se requiere reajustar la dosis.

Tabla 12. Factores de conversión y nivel de evidencia.

Opioide inicial	Opioide final	Factor de conversión recomendado			Nivel de evidencia/ Grado de recomendación
Morfina vía oral	Morfina vía subcutánea	2:1			IIIA
Morfina vía oral	Morfina vía intravenosa	3:1			IIIA
Morfina vía oral	Oxicodona vía oral	1,5:1			IIA
Morfina vía oral	Hidromorfina vía oral	5:1			IIA
Morfina vía oral	Fentanilo vía transdérmica	1 mg:10 mcg			IIIA
Morfina vía oral	Buprenorfina vía transdérmica	1 mg:14 mcg			IIIA
Morfina vía oral	Tapentadol vía oral	1:3,3			IIB
Morfina vía oral	Metadona vía oral	Método Ripamonti	DEMOM previa	Proporción	IIIA
			<30 mg/24 h	1:1	
			31-90 mg/24 h	4:1	
			91-300 mg/24 h	8:1	
			>300 mg/24 h	12:1	
		Método Mercadante	5:1		IIIB
		Rotación en 3 días	*Consultar los comentarios en el texto		IIA
Oxicodona vía oral	Oxicodona vía parenteral	1:0,7			IIA
Hidromorfona vía oral	Morfina vía oral	1:3,6			IVB
Fentanilo vía transdérmica	Fentanilo vía parenteral	1:1			IIIA
Metadona vía oral	Morfina vía oral	1:5			IVA
Metadona vía oral	Metadona vía parenteral	1,2:1			IIA

DEMOM = dosis equivalente de morfina oral diaria

**Tabla 13.** Tabla de rotación de opioides (ROP-ICO)

Equivalencias entre diferentes dosis de morfina oral con otras vías de administración y otros opioides mayores. Se indican los factores de conversión usados\*.

Opioide	Posología/ Vía	Dosis										Factor de conversión
<b>Morfina (mg)</b>	c/4 h oral	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	Morfina vía oral: opioide (n°)
	c/24 h oral	30	60	90	120	180	270	360	540	740	960	
	DE oral	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	2:1 (÷2)
	c/24 h SC	15	30	45	60	90	135	180	270	370	480	
	DE SC	3	5	8	10	15	23	30	45	62	80	3:1 (÷3)
	c/24 h IV	10	20	30	40	60	90	120	180	247	320	
	DE IV	2	3	5	7	10	15	20	30	41	53	
<b>Oxicodona (mg)</b>	c/24 h oral	20	40	60	80	120	180	240	360	490	640	1,5:1 (÷1,5)
	DE oral	3	6	10	13	20	30	40	60	80	100	
<b>Hidromorfona** (mg)</b>	c/24 h oral	6	12	18	24	36	54	72	108	148	192	5:1 (÷5)
	DE Morfina oral	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	
<b>Tapentadol (mg) **‡ ◊</b>	c/24 h oral	100	200	300	400	600	900	1.200	1.800	2.400	3.150	1:3,3 (x3,3)
	DE Morfina oral	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	
<b>Metadona (mg)</b>	c/8 h oral	3	5	7	5	7	12	10	15	20	26	< 90 mg → 4:1 90-300 mg → 8:1 > 300 mg → 12:1
	DE oral	1,5	3	4	3	4	6	5	8	10	13	
	c/24 h ICIV/ICSC	7	12	17	12	17	28	24	36	48	60	
	DE IV/SC	1	2	3	2	3	5	4	6	8	10	Metadona vía oral: Metadona SC/IV 1:0,8 -> x0,8
<b>Fentanilo (mcg/h)***</b>	Dosis/h c/72 h transdérmica	12,5	25	37,5	50	75	112,5	150	225	308	400	1 mg morfina: 10 mcg fentanilo (x10) (x10/24 h, si parche)
	Dosis del parche	1 de 12	1 de 25	1 de 25 + 1 de 12	1 de 50	1 de 75	1 de 100 + 12	2 de 75	3 de 75	3 de 100	4 de 100	
<b>Fentanilo (mcg)***</b>	c/24 h IV o SC	300	600	900	1.200	1.800	2.700	3.600	5.400	7.400	9.600	
<b>Buprenorfina (mcg/h)</b>	c/72 h transdérmica	17,5	35	52	70	105	157	No administrar dosis superiores de buprenorfina				1 mg morfina: 14 mcg buprenorfina (x14/24 h -> Fc=0,583)
	Dosis del parche	1/2 de 35	1 de 35	1 de 52,5	1 de 70	1 de 70 + 1 de 35	2 de 70					

DE = dosis extra; SC = subcutánea; IV = intravenosa; ICIV = infusión continua intravenosa; ICSC = infusión continua subcutánea; Fc = factor de conversión.

#Entre paréntesis se indica el factor divisor o multiplicador que debe aplicarse para obtener la dosis final del nuevo opioide.

\*Los factores de conversión expuestos en esta tabla corresponden al paso de la morfina vía oral a otras vías de administración y de otros opioides. Para realizar la conversión inversa, es necesario aplicar los factores multiplicadores inversos, excepto en caso de pasar de la hidromorfona vía oral a la morfina vía oral (3,7:1). Para pasar de la metadona oral a la morfina no existe una conversión específica, pero se propone el factor de conversión metadona oral:morfina oral 1:5.

\*\*No se dispone de formulaciones de liberación inmediata de tapentadol que puedan ser utilizadas como medicación de rescate.

\*\*\*Puede rescatarse con la dosis extra de los correspondientes opioides potentes o con la dosis efectiva de fentanilo transmucoso. En caso de administrar fentanilo parenteral, el rescate inicial será de 50 mcg vía intravenosa y deberá ajustarse posteriormente la dosis según la respuesta a la analgésica y la duración.

‡En el caso de tapentadol, la conversión a la morfina se realiza a partir de las equivalencias entre el tapentadol y la oxicodona.

◊Las dosis máximas recomendadas en la ficha técnica son 500 mg/24 h. A partir de estas dosis es necesario evaluar de forma muy precisa la indicación y vigilar la posible aparición de efectos secundarios.

## Rotación de opioides con metadona

Dadas las peculiares propiedades farmacológicas de la metadona, la rotación a la metadona o desde la metadona es un procedimiento que requiere de mucho cuidado y experiencia.<sup>341</sup> Existen múltiples procedimientos para realizar la rotación desde un opioide (habitualmente morfina) a la metadona.<sup>342</sup> Independientemente del procedimiento escogido, la recomendación general es siempre empezar con dosis bajas, titular la dosis lentamente y realizar una monitorización estrecha. Se recomienda no utilizar la metadona como fármaco de rescate cuando se está realizando la titulación del opioide.

A continuación, se describen los métodos más empleados en nuestro entorno (ver Tabla 12):

- **Método Ripamonti:** El cambio de un opioide inicial a un opioide final se realiza aplicando un factor de conversión diferente, dependiendo de la dosis utilizada del opioide inicial. Este método se emplea para cambiar del opioide inicial, y se inicia la metadona, con el método llamado Stop and Go según la vía de administración. Este procedimiento y sus variantes son muy habituales en la práctica clínica.<sup>333</sup>
- **Método Mercadante:** Se aplica un único factor de conversión (5:1), independientemente de la dosis del opioide inicial. En este método también se realiza el cambio mediante el procedimiento Stop and Go. Se recomienda su uso en caso de rotaciones de metadona a otro opioide.<sup>334</sup>
- **Método progresivo o también denominado 3-days switching:** En este procedimiento, el primer día de rotación se administra el opioide inicial a una dosis entre un 30-50% inferior a la dosis previa y se administra la metadona a la dosis equivalente (en base a los factores de conversión de Ripamonti, et al. mencionado anteriormente). El segundo día, se administra un 25% de la dosis del primer opioide. Al tercer día, se retira el primer opioide y se ajusta la dosis de la metadona en función de la respuesta al dolor. Este método produce menor toxicidad, por lo que se recomienda en caso de pacientes ancianos, pacientes frágiles y con elevado riesgo de interacciones farmacológicas con metadona.<sup>335,343</sup>

## La rotación de opioides en el domicilio

De forma ambulatoria o en el domicilio, también puede plantearse realizar una rotación de opioides, si se considera necesario. No obstante, hay que considerar las siguientes precauciones: garantizar que se podrá realizar un estrecho control, que exista la presencia de un cuidador efectivo, que el paciente disponga de acceso telefónico o facilidad de asistencia domiciliaria, evitar realizar la rotación en viernes, fines de semana o días festivos (cuando no se pueda garantizar un control clínico), cuando se trate de rotaciones de un opioide a la metadona, o en caso de toxicidad grave o en situaciones clínicas agudas.<sup>155</sup>

### Recomendaciones en las rotaciones de opioides

- La rotación de opioides es un procedimiento que puede resultar útil en el manejo del dolor difícil o en situaciones de toxicidad de opioides. Para conseguir una rotación satisfactoria, es necesario realizar una adecuada evaluación clínica, considerando el tipo y la intensidad del dolor, la situación clínica y el pronóstico del paciente, el ámbito en el que nos encontramos, la comorbilidad, los tratamientos concomitantes, la presencia de un cuidador efectivo y el objetivo de la ROP (*nivel de evidencia IIIB*).
- En caso de rotaciones de un opioide a la metadona, se puede utilizar un factor de conversión fijo o bien el procedimiento Stop and Go en pacientes con buen estado general y con DEMOD previas bajas. El uso de factores de conversión variables se puede emplear en cualquier situación clínica. La rotación mediante métodos progresivos (p. ej. el método 3-days switching) está especialmente indicada en pacientes frágiles/ancianos, polimedicados, con DEMOD previas elevadas y en caso de pacientes ambulatorios o en rotaciones que se lleven a cabo en el domicilio.
- En caso de rotación de metadona a otro opioide se recomienda el uso de la proporción fija 5:1.

## B.4. Abordaje de los efectos secundarios asociados al tratamiento con opioides

Los opioides representan actualmente la base del tratamiento analgésico, aunque pueden producirse numerosos efectos secundarios, siendo los del ámbito neurológico y gastrointestinal los más frecuentes.<sup>344</sup> La gravedad de los efectos secundarios puede interferir en el resultado del tratamiento, de modo que debe realizarse una buena evaluación para prevenir la aparición de efectos secundarios y un buen manejo en caso de que aparecieran.<sup>345</sup>

Se han identificado cuatro aspectos importantes para tratar los efectos adversos: la reducción de la dosis del opioide, el manejo sintomático de los efectos adversos, la rotación de opioides y los cambios en la vía de administración.<sup>346</sup> La mayoría de las recomendaciones relacionadas con los tratamientos de los efectos secundarios se basan en el consenso de expertos (*nivel de evidencia V*).<sup>347-348</sup>

### B.4.1. Constipación

Actualmente, se reconoce el papel importante de los opioides en el origen de la constipación o estreñimiento, por los criterios ROMA IV que lo reconocen como entidad específica. La prevalencia observada en diferentes series está en torno al 60-90%, siendo el síntoma más común en el uso crónico de opioides, con un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.<sup>349-350</sup>

En el momento de iniciar el tratamiento con opioides, es necesario realizar una valoración personalizada del paciente, a fin de plantear medidas preventivas y farmacológicas específicas.<sup>1</sup> Se promoverá el aumento de la ingesta hídrica, la actividad y el ejercicio físico, junto con una dieta equilibrada. Cabe destacar la importancia de no aumentar la ingesta de fibra, en caso de pacientes con enfermedad avanzada, porque favorece el impacto fecal y la obstrucción intestinal, ya que también necesita grandes cantidades de agua. Las medidas rectales serán necesarias en el impacto fecal, no como tratamiento basal.

En cuanto al tratamiento farmacológico, los laxantes son un pilar importante, sin evidencia significativa que avale superioridad de un tipo por delante de otro, basándose exclusivamente en experiencias clínicas (*nivel de evidencia IVB*).<sup>351</sup> Se recomienda el uso de un laxante estimulante en combinación o sin, con un laxante osmótico.<sup>346</sup> Se puede valorar el uso de la vía rectal en caso de existir intolerancia por vía oral (ver Tabla 14).

No todos los opioides producen el mismo grado de estreñimiento. Según un metaanálisis que incluye cuatro ensayos clínicos, el fentanilo transdérmico presenta una menor probabilidad de producir estreñimiento que la morfina de liberación sostenida en la población oncológica y no oncológica. (HR = 0,38;  $p > 0,001$ ), y en una serie de casos se observó reducción en la constipación mediante rotación de opioides, concretamente de la morfina a la metadona.<sup>352-353</sup> La oxicodona en combinación con la naloxona se asoció a una menor tendencia a la constipación cuando se comparó con la oxicodona en monoterapia sin disminuir su eficacia analgésica, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el uso del laxante bisacodilo.<sup>354-355</sup> Hay que tener en cuenta que la dosis máxima diaria de oxicodona/naloxona es de 160-80 mg, mientras que la dosis habitual de oxicodona es de 80-120 mg, y en casos particulares puede incrementarse hasta 400 mg/día.<sup>164</sup> Por otra parte, se han descrito casos de síndrome de abstinencia y de reducción del efecto analgésico producidos por la absorción sistémica de la naloxona en pacientes que recibieron tratamiento con oxicodona/naloxona vía parenteral o que trituraron o manipularon los comprimidos de liberación sostenida. Es importante informar a los pacientes de este posible riesgo.<sup>356</sup>

## PAMORA

En caso de refractariedad donde no se observa beneficio con los laxantes ni con la aplicación de medidas generales, se recomienda la posibilidad de iniciar un tratamiento con laxantes del grupo PAMORA (*Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists*).<sup>357</sup> Estos laxantes actúan bloqueando los receptores  $\mu$  situados a nivel gastrointestinal, revirtiendo "exclusivamente" los situados a nivel periférico. Están contraindicados en pacientes con un tipo de cáncer que presente un riesgo elevado de perforación gastrointestinal (neoplasias malignas gastrointestinales o del peritoneo, cáncer de ovario recurrente o avanzado y tratamiento con un inhibidor del factor vascular de crecimiento endotelial). Sin embargo, es necesario utilizarlos con precaución en casos de metástasis peritoneales, neoplasias malignas primarias o metástasis en el sistema nervioso central, así como en neoplasias malignas que infiltren el tubo digestivo.

Los más utilizados en la práctica clínica habitual son los siguientes:

- **Metilnaltrexona:** varios estudios han demostrado su eficacia en comparación con placebo en pacientes con enfermedad avanzada con tratamiento paliativo cuando la terapia con laxantes no es suficiente. Se ha estudiado en un número limitado de pacientes y con una duración no superior a 6 meses.<sup>358-362</sup> Se administra por vía subcutánea y por vía oral, sin embargo la eficacia por vía parenteral es superior.<sup>363</sup> Hay que tener precaución en pacientes con lesiones intestinales y con riesgo de perforación.
- **Naloxegol:** es la forma pegilada de la naloxona. Se ha demostrado eficacia en la población no oncológica en casos refractarios, logrando un buen mantenimiento de la analgesia. La dosis recomendada es de 25 mg/día por vía oral, preferentemente por la mañana, para una mayor comodidad del paciente. En poblaciones especiales (de edad avanzada, con insuficiencia renal o insuficiencia hepática y frágiles) se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg/día.<sup>364-365</sup> Al iniciar el tratamiento con naloxegol se recomienda suspender el resto de laxantes hasta que se determine su efecto clínico.<sup>366</sup> Es necesario monitorizar también las posibles interacciones del naloxegol con inhibidores y con inductores del CYP3A4.
- **Naldemedina:** es un antagonista de los receptores opioides  $\mu$  de acción periférica en tejidos, como el tubo digestivo, que reduce los efectos de los agonistas opioides a este nivel sin revertir sus efectos mediados por el sistema nervioso central. Ha sido autorizado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en adultos que han recibido previamente un laxante.
- Los datos sobre su eficacia provienen de dos ensayos clínicos pivotaes, aleatorizados, de 12 semanas de duración, que incluyen pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides, y de un ensayo clínico aleatorizado (ACA) de seguridad de 52 semanas de duración.<sup>367-369</sup> Su eficacia y seguridad en pacientes con dolor oncológico y estreñimiento inducido por opioides provienen de un estudio pivotal de 2 semanas de duración con una fase de extensión abierta de 12 semanas.<sup>370</sup> No se dispone de datos comparativos con naloxegol, de la metilnaltrexona o de los laxantes. Todos los ECA se realizan en comparación con placebo.

Tabla 14. Laxantes utilizados en el tratamiento de la constipación inducida por opioides.

Grupo farmacológico	Principio activo	Dosis/día	Vía de administración	Presentaciones	Observaciones
<b>Formadores bolus</b>	Metilcelulosa	3-4 g en 3 tomas	Oral	500 mg cápsulas	Requieren elevada ingesta de líquidos.
	Plantago ovata	3,5 g en 2-3 tomas	Oral	3,5 g sobres	
<b>Lubricantes y surfactantes</b>	Parafina	3,5-10 g en 1-2 tomas (5-15 mL c/12-24 h)	Oral	2,39 g/5 mL emulsión 7,17 g/15 mL sobres 4 g/5 mL solución	Puede producir irritación anal e incontinencia
<b>Osmóticos</b>	Lactulosa	15-30 mL en 1-2 tomas	Oral	3,33 g/5 mL solución 10 g/15 mL sobres	Requieren elevada ingesta de líquidos
	Sales de magnesio	1-5 g en 1-2 tomas (15-30 mL c/12-24 h)	Oral	200 mg/mL suspensión 2,4; 3,6 g sobres	Evitar el uso continuado en insuficiencia renal y cardíaca
	Polietilenglicol	1-3 sobres/día	Oral	13,8 g sobres 17,6 g sobres	Puede provocar sobrecarga hidrosalina
<b>Estimulantes</b>	Senósidos	12-36 mg	Oral	12 mg <i>dragees</i>	Pueden provocar dolor cólico
	Bisacodil	5-10 mg	Oral o Rectal	10 mg supositorios 5 mg comprimidos	

### Recomendaciones

- El grado de estreñimiento guarda relación directa con la dosis administrada y no se desarrolla tolerancia.
- Se recomiendan medidas generales y una buena educación sanitaria como medidas preventivas.
- No hay estudios que demuestren superioridad de un laxante sobre otro, se recomiendan las siguientes opciones en función del tipo de constipación y consistencia de las heces: monoterapia con laxantes osmóticos, estimulantes y emolientes o la combinación de un laxante estimulante + osmótico (*nivel de evidencia IVB*).
- Se consideran candidatos aptos para la administración de naldemedina los pacientes adultos oncológicos con estreñimiento inducido por opioides con una respuesta inadecuada a los laxantes de primera línea (*nivel de evidencia IC*).

### B.4.2. Náuseas y vómitos

La aparición de náuseas y vómitos es menos frecuente que la constipación, pero cuando aparecen complican de forma importante el inicio del tratamiento con los opioides. Suele tener una prevalencia del 25%-40%.<sup>371</sup>

Normalmente, aparecen durante los primeros días del inicio del tratamiento con opioides, pero rápidamente se crea tolerancia y desaparecen 7 días después de iniciar el tratamiento, por lo que no se recomienda un tratamiento antiemético prolongado, dado que la evidencia también es limitada.<sup>372</sup>

Entre las opciones terapéuticas posibles, se puede administrar (*ver Tabla 15*).<sup>347-373</sup>

- Agentes procinéticos, como tratamiento de primera línea, como la metoclopramida, especialmente en relación con las náuseas y los vómitos posprandiales (dosis recomendada 30-120 mg/día).
- Antagonistas de receptores de la serotonina, como el ondansetrón (dosis recomendada 12-24 mg/día).
- Haloperidol a dosis bajas (1,5 mg - 5 mg/día).
- En caso de refractariedad, podrían administrarse antipsicóticos atípicos como la olanzapina o la risperidona.<sup>347</sup>

Se recomienda valorar un cambio de opioide en situaciones de náuseas y vómitos inducidos por opioides.

**Tabla 15. Antieméticos empleados en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por opioides**

Grupo farmacológico	Principio activo	Dosis/día	Vía de administración	Presentaciones	Efectos secundarios
Antipsicóticos	Haloperidol	1,5-5 mg en 2-4 tomas	Oral SC IV IM	5 mg ampollas 2 mg/mL gotas oral 10 mg comprimidos	Somnolencia
	Levomepromazina	25-100 mg en 2-3 tomas	Oral SC IV IM	25; 100 mg comprimidos 40 mg/mL gotas oral 25 mg ampollas	Somnolencia (más que con haloperidol)
Procinéticos	Metoclopramida	30 mg o 0,5 mg/kg en 3 tomas	Oral SC IV	10 mg comprimidos 1 mg/1 mL solución 10 mg ampollas	Efectos extrapiramidales
Antagonistas del receptor 5-HT-3	Ondansetrón	12-24 mg en 2-4 tomas	Oral SC IV	4; 8 mg comprimidos 4; 8 mg ampollas	Constipación

IV = intravenosa; IM = intramuscular; SC = subcutánea.

### B.4.3. Efectos adversos a nivel de SNC

En el ámbito de los efectos secundarios neurológicos, destacan la somnolencia y el denominado síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides.<sup>374</sup>

La somnolencia tiene una incidencia del 20-60%, siendo habitual que aparezca al inicio de tratamiento y durante la escalada de la dosis. Es importante destacar la tolerancia que presentan la mayoría de los pacientes unos días o semanas después del tratamiento.<sup>345,347</sup> Se puede valorar una rotación de opioides para disminuir la sedación y la somnolencia excesivas.<sup>345</sup>

El delirium o el síndrome confusional agudo es una disfunción cerebral difusa reversible en el 50% de los casos. Existen muchos factores que los producen y la medicación es su principal causa, ya que los opioides están presentes en un 60%.<sup>375-376</sup> Aumenta la incidencia y la prevalencia a medida que progresa la enfermedad oncológica y puede llegar hasta el 80% en situación de final de vida.<sup>375</sup>

Existen tres tipos de delirium: el hiperactivo, el hipoactivo y el mixto, cada uno de ellos con sus características clínicas.

El diagnóstico es básicamente clínico, por lo que el uso de escalas de evaluación cognitiva, como el *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS), el *Minimental test* y el *Confusion Assessment Method*, será útil para el diagnóstico.<sup>20-21,378-379</sup> La realización de pruebas complementarias debe estar de acuerdo con la situación clínica del paciente.

El tratamiento se basa en la prevención, el tratamiento etiológico y sintomático y el soporte a la familia. En caso del delirium en relación con los opioides, es necesario que se realice una adecuada hidratación, una disminución de la dosis basal y/o una rotación de opioides.<sup>380</sup> En el tratamiento sintomático, los fármacos indicados son los neurolépticos y las benzodiazepinas (ver Tabla 16 y Figura 3). Es necesario considerar también que las familias sufren un gran impacto (un 50% lo perciben como situación de estrés grave), por lo que es muy importante explicarles el proceso, sobretodo si se produce en situación de final de vida.<sup>381-382</sup>

**Tabla 16. Fármacos utilizados en el tratamiento del delirium.**

Grupo farmacológico	Principio activo	Dosis	Vía de administración	Presentaciones	Observaciones
<b>Neurolépticos</b>	Haloperidol	0,5-5 mg c/2-12 h	Oral, SC, IV, IM	10 mg comprimidos 2 mg/mL gotas oral 5 mg/1 mL ampollas	Somnolencia y sedación; sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento.
	Clorpromazina	12,5-50 mg c/4-12 h	Oral, IV, IM	25; 100 mg comprimidos 40 mg/mL gotas oral 25 mg/5mL ampollas	
	Levomepromazina	12,5-50 mg c/4-12 h	Oral, SC, IV, IM	25; 100 mg comprimidos 40 mg/mL gotas oral 25 mg/1 mL ampollas	
	Olanzapina	2,5-10 mg c/12 h	Oral	2,5; 7,5; 10 mg comprimidos 5; 10; 15; 20 mg bucodispersable 10 mg vial	Somnolencia. Precaución en ancianos con demencia.
	Quetiapina	Inicial: 25-50 mg c/24 h en 2 tomas	Oral	25; 100; 200; 300 mg comprimidos 50; 150; 200; 300; 400 mg comprimidos de liberación sostenida	Incrementar la dosis según la respuesta. Dosis máxima recomendada: 750 mg/día.
	Risperidona	0,5-3 mg c/12-24 h	Oral, IM	1; 3; 6 mg comprimidos 1 mg/mL solución oral 25 mg; 37,5; 50 mg vial	Cefalea, mareos, depresión, astenia y síntomas extrapiramidales. Precaución en ancianos con demencia
<b>Psicoestimulantes</b>	Metilfenidato	10-20 mg c/24 h	Oral	5; 10; 20; 40 mg, 18; 27; 36; 54 comprimidos de liberación sostenida	Empleado en delirium hipoactivo, sedación, nerviosismo e insomnio
<b>Benzodiazepinas</b>	Midazolam	30-120 mg c/24 h	ICSC o ICIV	5 mg/5mL ampollas 15 mg/3 mL ampollas 50 mg/10 mL ampollas	Reacciones adversas a nivel de SNC
<b>Anestésicos</b>	Propofol	1-3 mg/kg/h	ICIV (y ajustar)	10 mg/mL frasco, vial, ampollas 20 mg/mL ampollas, vial	Reacciones adversas a nivel de SNC y aparato respiratorio

ICIV = infusión continua intravenosa; ICSC = infusión continua subcutánea; IM = intramuscular; IV = intravenosa; SC = subcutánea; SNC = sistema nervioso central

**Figura 3. Protocolo de actuación en caso de crisis de agitación en pacientes con enfermedad oncológica avanzada**

1º - Haloperidol	2º - Levomepromazina	3º - Midazolam	4º - Titulación de la dosis
Dosis de rescate: 2,5 mg SC c/20 min. Si fuera necesario, repetir hasta 3 veces.	Dosis de rescate: 12,5 mg c/20 min. Si fuera necesario, repetir hasta 3 veces.	Dosis de rescate: 2,5-5 mg. Repetir c/5 min. hasta el control.	Titulación de la dosis habitual según la dosis de rescate, hasta dos dosis máximo. Podría ser necesaria la sedación paliativa.

#### B.4.4. Prurito

Entre el 2% y el 10% de los pacientes tratados con opioides presenta algún cuadro de prurito. La morfina es el opioide que más lo provoca, y en segundo lugar el fentanilo.<sup>383-384</sup> Aumenta su incidencia en los casos de administración por vía epidural o intratecal.

Los antihistamínicos, como la cetirizina, la difenhidramina, la ebastina, la hidroxizina, la loratadina, se consideran los fármacos de elección para tratar el prurito inducido por opioides (*nivel de evidencia IVB*).

#### B.4.5. Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es el efecto potencialmente más grave, en comparación con el tratamiento de opioides. Tiene una incidencia muy baja si se realiza un manejo adecuado.<sup>347</sup> Se presenta de forma más habitual en pacientes que toman opioides de novo, en comparación con los pacientes que utilizan un tratamiento crónico, siendo la metadona el opioide con mayor riesgo de producirla.<sup>385</sup>

La naloxona puede utilizarse para revertir el cuadro de depresión respiratoria, pero hay que considerar que habrá que ajustar la dosis para conseguir mejorar la función respiratoria sin empeorar la analgesia.<sup>386</sup>

## B.5. Radioterapia antiálgica en el tratamiento de metástasis óseas

Las metástasis óseas constituyen una complicación frecuente de los procesos neoplásicos. Su incidencia varía según el tipo de tumor primario, por lo que aparecen en el 70% de los pacientes con cáncer de próstata y de mama avanzados, y en el 15-30% de los tumores de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las localizaciones más frecuentes de aparición de las lesiones son: columna (15-24%), pelvis (20-33%), hombro (10%) y fémur (7%).<sup>387-388</sup>

El esqueleto adulto se encuentra en permanente cambio y se remodela gracias a la actividad coordinada de los osteoblastos y de los osteoclastos. Los osteoclastos ejecutan la resorción del hueso, mientras que los osteoblastos lo forman en la misma localización donde ha tenido lugar la destrucción.<sup>389</sup> En consecuencia, las metástasis óseas pueden ser osteolíticas u osteoblásticas, dependiendo del mecanismo de desregulación del remodelado óseo, aunque el mecanismo subyacente fundamental parece ser el mismo en ambos tipos: un aumento en la resorción ósea secundaria a la producción de factores estimulantes de la actividad osteoclástica por parte de las células tumorales.<sup>390</sup> Pueden aparecer de manera sincrónica, o existir lesiones que combinen ambos elementos.<sup>388</sup> Las metástasis óseas líticas ocasionan con mayor frecuencia dolor intenso, fracturas patológicas, hipercalcemia grave y compresión medular, mientras que las blásticas inducen dolor óseo y fracturas patológicas en menor medida, debido a la mala calidad del nuevo hueso producido por los osteoblastos. Sin embargo, no hay que olvidar que las metástasis óseas blásticas tienen un componente lítico subyacente, lo que las hace susceptibles de ser tratadas con los mismos fármacos que las metástasis óseas líticas puras.

Existen varios factores implicados en la incidencia de las metástasis óseas. En primer lugar, el flujo sanguíneo es superior en áreas de médula roja y, además, las células tumorales producen moléculas de adhesión que facilitan su unión a las células del estroma y la matriz ósea. Estas interacciones favorecen que las células tumorales incrementen la producción de factores angiogénicos y de resorción ósea, que facilitarán el crecimiento tumoral intraóseo. Por otra parte, el hueso es el almacén de varios factores de crecimiento y de calcio, los cuales son liberados durante la resorción ósea, creando un sustrato de crecimiento para el tumor.<sup>388-389</sup>

Las complicaciones derivadas de las metástasis óseas alteran la calidad de vida del paciente, causando una elevada morbilidad en pacientes que, en ocasiones, pueden presentar supervivencias prolongadas. Algunas de estas complicaciones, como la compresión medular, son verdaderamente graves y, para abordarlas adecuadamente, es fundamental la participación de un equipo multidisciplinar que incluya el cirujano, el oncólogo médico/hematólogo y oncólogo radioterápico.<sup>390-391</sup> Para conseguir una buena respuesta al tratamiento, es indispensable establecer unos objetivos alcanzables, como el control sintomático, la mejora de las condiciones mecánicas y el frenado del crecimiento tumoral.

Se desconoce el mecanismo de acción de la radioterapia para la mejora rápida del dolor. Algunos estudios relacionan la reducción de las citoquinas o de los mediadores del dolor con una destrucción directa de los leucocitos pro-inflamatorios. La respuesta más mantenida podría relacionarse con una reducción en el número de células tumorales clonogénicas.<sup>392</sup>

La metástasis ósea es la patología que requiere con mayor frecuencia la utilización de irradiación con finalidad paliativa. Esta actividad supondría un 20-25% de la actividad del Servicio de Oncología Radioterápica.

### Recomendaciones de radioterapia paliativa ósea

La radioterapia paliativa ósea está indicada en los siguientes supuestos:

- Metástasis óseas sintomáticas (el 65-75% de las metástasis óseas provocan dolor y compresión medular).
- Metástasis óseas asintomáticas:
  - o Huesos de carga con riesgo de fractura.
  - o Metástasis óseas en la columna, con riesgo de compresión medular y/o radicular.
  - o Posoperatoria después de la fijación quirúrgica.

#### B.5.1. Metástasis óseas sintomáticas

El 65-75% de las metástasis óseas provocan dolor. Está demostrado que la radioterapia es eficaz en el tratamiento antiálgico de las metástasis óseas sintomáticas (*nivel de evidencia IA*). La indicación del tratamiento con radioterapia, la dosis y el fraccionamiento dependen, en gran medida, del estado general del paciente y del número de localizaciones dolorosas que presente.

Las dosis administradas varían de 6 Gy en dosis única a 30 Gy en 10 sesiones. Los esquemas más empleados son de 8 Gy en dosis única, de 20 Gy en 5 fracciones, y de 30 Gy en 10 fracciones.

Varios estudios aleatorizados demuestran que el poder analgésico de la radioterapia es independiente de la dosis total administrada y del fraccionamiento empleado. La gran mayoría de los estudios comparan el tratamiento con fracción única de 8 Gy, en comparación con la de 20 y 30 Gy en 5-10 fracciones, y se han publicado una serie de metaanálisis que corroboran que los esquemas con dosis única son tan eficaces como los esquemas más prolongados.<sup>393-401</sup> Los estudios con fracción única a dosis inferiores a 8 Gy no han sido tan efectivos.<sup>397</sup>

Los efectos adversos asociados al tratamiento con radioterapia son poco frecuentes. La toxicidad aguda es más elevada con los esquemas fraccionados, pero las dosis únicas suelen estar asociadas más frecuentemente al efecto *flare*. No existe ninguna evidencia que demuestre que el tratamiento con dosis únicas aumente el riesgo de fractura patológica.<sup>401</sup> Los principales efectos adversos son:

- **Fenómeno de *pain flare*:** consiste en el aumento transitorio del dolor en la zona irradiada durante 24-48 h postratamiento, consecuencia de la estimulación de mediadores químicos de la inflamación. La tasa de incidencia estimada de ese efecto es aproximadamente del 40%, generalmente durante los primeros 5 días después de la radioterapia en la mayoría de los pacientes (88%), con una duración media de 3 días. El uso profiláctico de corticoides parece ser efectivo para evitar este efecto adverso, con una incidencia global de brotes de dolor del 21% en los grupos de profilaxis, en comparación con el 37% en los grupos que no administraron profilaxis, así como una reducción del riesgo relativo del 43%. El tratamiento más utilizado es la dexametasona vía oral 8 mg/24 h desde el primer día de radioterapia y durante los 5 días posteriores.<sup>225</sup>
- **Náuseas y vómitos:** pueden aparecer sobre todo en los tratamientos a nivel de abdomen superior. La administración profiláctica de un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>, como el ondansetrón previo al inicio de la radioterapia, reduce los episodios de vómitos.<sup>402</sup>

- **Diarrea:** cuando el volumen de tratamiento implica un volumen importante de intestino. Su incidencia es menor en caso de pacientes en tratamiento con opioides mayores.

Los estudios sobre la eficacia y la toxicidad se han reforzado aún más con análisis económicos, que ponen de relieve la rentabilidad de los tratamientos con fracción única, y se ha producido un impulso global para adoptar este esquema de tratamiento como estándar en lugar de los tratamientos fraccionados, además de los beneficios que supone un tratamiento más corto para el paciente.

En pacientes con múltiples lesiones dolorosas que se concentran en un mismo costado del diafragma (y escasa respuesta analgésica, menores de 75 años, con buen estado general, sin historia de cardiopatía y con buena función renal, hepática y de la médula ósea), se puede administrar una dosis única en el hemicuerpo inferior o superior. La dosis estándar es de 6 Gy en el hemicuerpo superior (más limitada por la toxicidad pulmonar) y de 8 Gy en el inferior. Este esquema de tratamiento permite obtener una mejora del dolor a las 72 horas en el 80% de los casos. En este tipo de pacientes, dada la elevada frecuencia de efecto *flare*, se recomienda administrar corticoides antes del tratamiento con radioterapia.

La respuesta analgésica global varía en los diversos estudios entre el 70-80%, pero no hay muchos estudios que valoren específicamente la respuesta analgésica de los distintos tipos de dolor provocados por las metástasis óseas. En caso del dolor neuropático, un ensayo de Fase III demuestra una mejor respuesta con 20 Gy, frente a 8 Gy en pacientes con dolor neuropático asociado a metástasis óseas.<sup>387,403</sup>

No se ha asociado una duración más prolongada de la analgesia con la dosis total, aunque existen estudios en los que se observa una tendencia a obtener una duración de la respuesta más prolongada con los tratamientos más largos.<sup>393-401</sup> En los ensayos y metaanálisis se han demostrado tasas de retratamiento superiores con dosis únicas (20%), en comparación con tratamientos fraccionados (8%).<sup>396,401</sup>

El inicio de la respuesta analgésica es variable en función de la dosis y el esquema de fraccionamiento, en dosis únicas puede aparecer a las 24-48 h, mientras que en tratamientos más fraccionados puede aparecer alrededor de la tercera semana postratamiento, siendo máxima a las 4-6 semanas. La duración promedio del efecto analgésico es de 24-30 semanas.

Los pacientes que presentan dolor persistente o recurrente más de un mes después del tratamiento con radioterapia de metástasis óseas pueden ser candidatos a la reirradiación. Un metaanálisis ha demostrado que hasta un 60% de los pacientes se beneficiará del retratamiento, sin observarse mayor incidencia ni gravedad de efectos adversos.<sup>404-405</sup> No hay dosis de reirradiaciones definidas, ya que no se dispone de ensayos que demuestren la superioridad de una respecto a otras, aunque la práctica habitual consiste en realizar reirradiaciones con 8 Gy en dosis única en zonas donde no se comprometan las limitaciones de dosis en los tejidos.<sup>403</sup>

La influencia del tumor primario sobre la respuesta analgésica tampoco está clara. Existen estudios que recogen respuestas analgésicas completas del 46% en el tumor de pulmón, del 65% en el tumor de mama y del 83% en caso del tumor de próstata.<sup>406</sup> Algunos autores concluyen que es necesario administrar dosis más elevadas en los tumores más radorresistentes, como el melanoma y el cáncer de riñón.<sup>371</sup>

### Recomendaciones de radioterapia antiálgica de metastásis óseas

- Siempre que sea posible, es necesario administrar una sesión única sobre las metastásis óseas no complicadas (*nivel de evidencia IA*).<sup>401</sup>
- En caso de metastásis óseas complicadas (riesgo de fractura patológica, compresión medular o componente de partes blandas) se recomiendan los esquemas de tratamiento fraccionados (20 Gy/5 fr o 30 Gy/10 fr) en pacientes con un buen estado general y con una esperanza de vida superior a 6 meses.
- En pacientes con compresión metastática de la médula espinal y mal estado general, también puede ser efectiva una dosis única de 8 Gy.<sup>407</sup>
- Es posible plantear la reirradiación con 8 Gy en dosis única en aquellos pacientes que presentan dolor persistente o recurrente más de un mes después del tratamiento con la radioterapia de metastásis óseas (*nivel de evidencia IIIB*).

### B.5.2. Radioterapia posoperatoria

El desarrollo de metástasis óseas puede provocar dolor y complicaciones, como fracturas patológicas, que se observan aproximadamente en un 10% de los pacientes con metástasis óseas. A menudo se requieren intervenciones quirúrgicas para estabilizar los huesos de forma profiláctica si se trata de una fractura inminente, o lo antes posible después de que ésta se produzca, para proporcionar alivio del dolor y restablecer el estado funcional. El tratamiento con radioterapia después de la cirugía de estabilización ortopédica sirve para retrasar la progresión local de la metástasis y favorecer el crecimiento óseo, lo que ayuda a controlar el dolor y disminuir el desplazamiento del material quirúrgico y el riesgo de reintervención.

La radioterapia posoperatoria está indicada en las siguientes situaciones:

- Cuando el volumen tumoral no se ha resecado por completo.
- Cuando se ha colocado un enclave.
- Cuando a pesar de realizar una resección completa de la enfermedad y colocar una prótesis, los síntomas siguen siendo persistentes (dolor).

Los esquemas más empleados son los fraccionados, de 20 Gy/5 fracciones y de 30 Gy/10 fracciones, y suelen administrarse durante los 3 primeros meses después de la cirugía.

Un estudio retrospectivo ha objetivado tasas bajas de segundas cirugías (2,7% vs. 15%), de reirradiación (9,5%) y de progresión local (17%) cuando se administra radioterapia posoperatoria, en comparación con solo cirugía.<sup>408-409</sup>

### B.5.3. La SBRT ósea en pacientes oligometastásicos

El concepto de oligometástasis fue introducido por Hellman y Weichselbaum en 1995 para definir el estado de un conjunto de pacientes con enfermedad metastásica limitada en número ( $\leq 5$  metástasis).<sup>410</sup> Actualmente, el uso de técnicas de imagen avanzadas (RM, SPECT-TAC, PET-FDG, PET-colina, PET-PSMA) ha permitido incrementar la capacidad de identificar estas lesiones. Dado que en la literatura actual se evidencia que algunos de estos pacientes pueden presentar tasas de supervivencia superiores, se plantea el reto de realizar radioterapia a dosis más elevadas a las empleadas con finalidad paliativa, con el fin de realizar un tratamiento con intención curativa.

La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) es una técnica de alta precisión y con poder ablativo, que permite administrar dosis de radioterapia más elevadas en el volumen a tratar, con disminución de la irradiación en órganos de riesgo, minimizando sus efectos secundarios. Esta técnica debe ir asociada a sistemas de inmovilización que permitan la reproducibilidad diaria, y la radioterapia guiada por imagen (IGRT, por sus siglas en inglés), que permite objetivar y minimizar los errores de posicionamiento durante el tratamiento, con el fin de garantizar la precisión en la administración de la dosis sobre el tumor.

En las series retrospectivas analizadas y en una revisión sistemática publicada en 2019 sobre la SBRT de metástasis óseas, se ha reportado una respuesta completa al dolor del 46-92% y un control local del 80-95%, sin afectar a la calidad de vida. Las toxicidades han sido mayoritariamente de grado bajo y sólo <5% de los pacientes ha presentado toxicidad de grado 3-4, incluyendo mielopatía secundaria.<sup>411-413</sup>

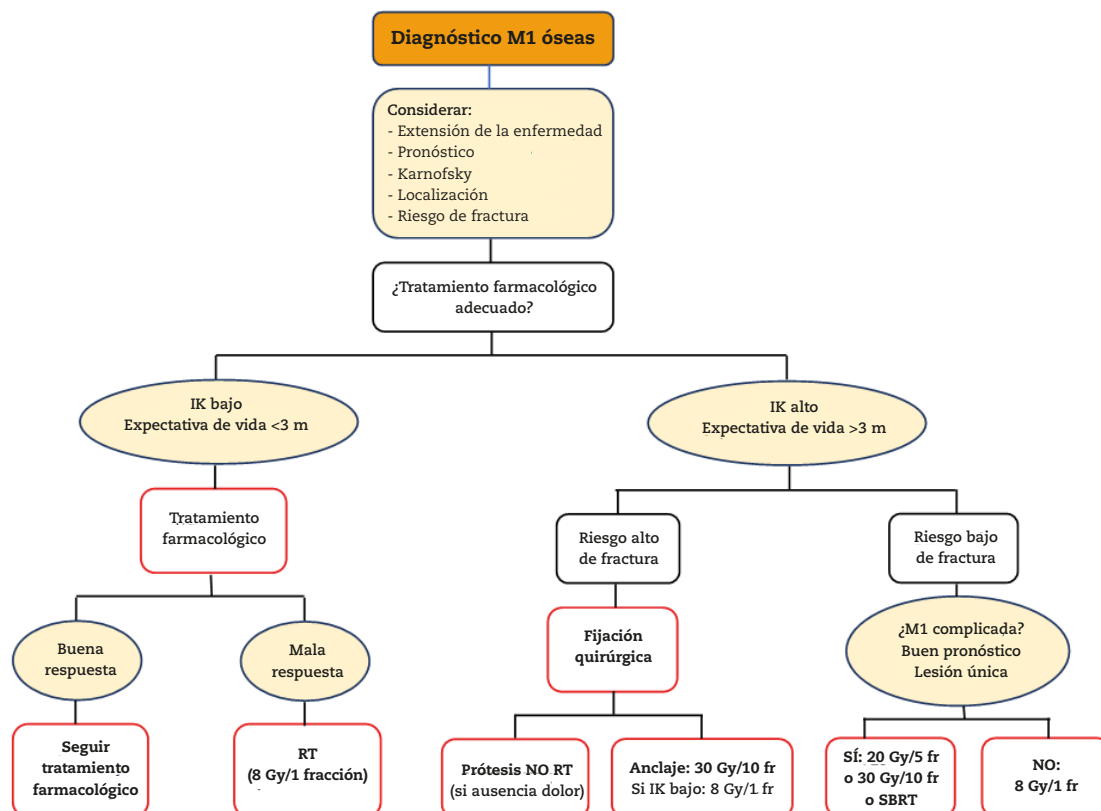
El ensayo clínico de Fase II SABR-COMET, que comparó la radioterapia convencional con la SBRT en oligometástasis (incluyendo metástasis óseas), muestra que la SBRT se asocia a un beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad. Actualmente, existen ensayos de Fase III pendientes de resultados.<sup>391</sup>

La columna vertebral es la ubicación más frecuente de las metástasis óseas y se asocia a una mortalidad y morbilidad significativas. Numerosos estudios retrospectivos han analizado la dosis, fraccionamiento y volumen a tratar en esta localización. En cuanto a las dosis utilizadas, se recomiendan dosis únicas de 24, 18 y 16 Gy, y 24 Gy en 2 fracciones, y para la planificación del tratamiento existe un consenso del *International Spine Oncology Consortium*, que ha publicado unas directrices para la delineación de estas lesiones.<sup>414</sup>

En cuanto a las metástasis óseas no vertebrales, el hecho de que no existan demasiados estudios que las analicen, así como la heterogeneidad de las diferentes localizaciones, implica que no se hayan podido definir dosis y fraccionamiento óptimos.<sup>415</sup> En las diferentes series, los tratamientos más estudiados son dosis únicas de 16-20 Gy y 35 Gy en 5 fracciones.

En la práctica clínica habitual de los centros ICO, se ha implantado la SBRT en pacientes oligometastásicos óseos, tratando pacientes que presentan entre 1-2 lesiones y utilizando las dosis recomendadas en la literatura actual, principalmente la dosis única de 16 Gy (ver Figura 4).

**Figura 4. Manejo de las metástasis óseas con radioterapia.**



## B.6. Otras medidas terapéuticas

### B.6.1 Técnicas analgésicas intervencionistas

#### B.6.1.1 Tratamiento del dolor por vía intratecal

La vía intratecal es probablemente la técnica de mayor interés y difusión últimamente entre las Unidades de Dolor y de Medicina Paliativa por su eficacia en el tratamiento del dolor en la enfermedad oncológica avanzada. La infusión espinal de fármacos es una TAI que forma parte de la denominada neuromodulación espinal junto con las técnicas de electroestimulación medular. La neuromodulación espinal ha desplazado a los procedimientos ablativos y neurolesivos realizados en el sistema nervioso central en el tratamiento del dolor crónico oncológico. Es un procedimiento reversible y esta modalidad de tratamiento está incluida en el cuarto escalón terapéutico de la escala analgésica de la OMS.<sup>416, 417</sup>

Un estudio clínico aleatorizado, que reclutó a 202 pacientes, demuestra la superioridad del tratamiento intratecal, en comparación con el tratamiento convencional en pacientes con dolor oncológico refractario al tratamiento. En el grupo tratado con opioides vía intradural, el control del dolor y la supervivencia fueron superiores, mientras que la toxicidad fue inferior.<sup>418</sup> Por otro lado, existen muchos estudios retrospectivos y revisiones, efectuados con grupos numerosos de pacientes, que confirman la superioridad de esta técnica, en comparación con el abordaje tradicional, mejorando el dolor refractario y el bienestar de los pacientes oncológicos, con menos efectos adversos.<sup>419-423</sup>

Se trata de una técnica segura y efectiva con buen balance riesgo-beneficio en pacientes con una enfermedad oncológica avanzada. Evidentemente, requiere de la experiencia y las precauciones que comporta el tratamiento por vía intratecal y los diferentes fármacos empleados, por lo que diferentes grupos de expertos publican periódicamente guías y prácticas clínicas para abordar correctamente la terapia intratecal en pacientes con dolor crónico oncológico y no oncológico.<sup>424-425</sup>

Está indicada esencialmente en casos de dolor intenso no controlado y/o de efectos adversos a los analgésicos convencionales (por vía oral, transcutánea o intravenosa) en pacientes con enfermedad metastática ósea o de partes blandas, en tumores de mama, pulmón, colon, páncreas, próstata u órganos ginecológicos.

Estos sistemas deben ser inicialmente provisionales como test o prueba, con la punta del catéter intradural cercana a la metámera responsable de la máxima intensidad del dolor y con una tunelización parcial (catéter peridural colocado intradural y tunelizado) para valorar su eficacia analgésica y sus efectos adversos. Posteriormente, se implantan totalmente (tipo catéter Porth-a-cat® intratecal/ Porthales 4000® con un porth implantado en el abdomen o en los últimos arcos costales), inicialmente con una bomba externa conectada vía percutánea al porth intratecal con los cuidados correspondientes. Este sistema se emplea cada vez más, puesto que el coste de la intervención es bajo.<sup>426</sup> Si se prevé que la supervivencia sea larga (más de 3-6 meses) se puede conectar este catéter a una bomba implantable por vía subcutánea de flujo fijo o de flujo programable por telemetría. Las indicaciones, la mecánica, la dosificación, las complicaciones relacionadas y otros aspectos de su utilización están bien recogidos en esta revisión de Bathia et al.<sup>427</sup>

La mayoría de los estudios relacionados con el coste/eficacia se han llevado a cabo en pacientes no oncológicos y con frecuencia sus autores presentan conflicto de intereses. A pesar de las posibles

complicaciones de estos sistemas y la complejidad del paciente oncológico, en los estudios retrospectivos realizados se acepta que una supervivencia esperada superior a 6 meses haga posible que estos pacientes puedan ser candidatos a una bomba intratecal completamente implantada.<sup>428-429</sup>

En la Tabla 17 se recogen los principales fármacos utilizados, las dosis utilizadas con un sistema externo y algunos aspectos prácticos, así como objetivos que se recomiendan seguir.<sup>424,430</sup>

**Tabla 17. Fármacos, dosis y algoritmo básico de utilización de un sistema externo de control analgésico.**

Fármaco	Dosis inicial/24 h	Dosis máxima (aprox.)	Efectos adversos
<b>Morfina</b>	0,5 mg	15-20 mg	Depresión respiratoria, náuseas, prurito, retención urinaria y bradicardia, convulsiones, etc.
<b>Bupivacaína</b>	0,5-1 mg	10 mg	Bloqueo anestésico, pérdida de fuerza y taquifilaxia
<b>Ropivacaína</b>	0,5-1 mg	10 mg	Bloqueo anestésico, pérdida de fuerza y taquifilaxia
<b>Clonidina</b>	5-40 mcg	40-600 mcg	Hipotensión, bradicardia y confusión. Hipertensión en caso de retirada repentina
<b>Ziconotide (*)</b>	0,5-1 mcg	15-19 mcg	Margen terapéutico estrecho, mareo, náuseas, confusión, REM, alteraciones cognitivas, confusión, psicosis y creatininas elevadas
<b>Hidromorfona</b>	0,02-0,5 mg	10 mg	Depresión respiratoria, náuseas, prurito, retención urinaria y bradicardia, convulsiones, etc.
<b>Fentanilo</b>	25-75 mcg	No conocido	Depresión respiratoria, náuseas, prurito, retención urinaria y bradicardia, convulsiones, etc.

**Inicialmente:**

morfina 1% (10 mg = 1 mL) + suero fisiológico (CSP 100 mL) + (opcionalmente) bupivacaína 0,5% 5 o 10 mL (25 o 50 mg). Disminuir los opioides por otras vías un 25% cada 24-48 horas vigilando fenómenos de sobredosificación o infradosificación.

**Objetivo:** ENV/EVA máximo de 3-4 y efectos secundarios tolerables.

Cuidados semanales del sistema percutáneo con la máxima esterilidad y reposición de la aguja, y control y recarga de la bomba externa.

El LCR tiene un volumen global de 120 mL a 300 mL y se renueva completamente 4 veces al día. La tasa de formación es de 20 mL/h, equilibrada con la reabsorción y se renueva cada 5-7 horas

(\*) El ziconotide es un fármaco no incluido en la guía farmacoterapéutica del ICO, será necesario presentar una solicitud a la Subcomisión de medicamentos especiales ICO.

### B.6.1.2 Infiltraciones no neurolíticas en el dolor oncológico del sistema músculoesquelético y/o del sistema nervioso periférico

El nivel de evidencia de los estudios en el dolor oncológico, cuyas intervenciones consisten en infiltraciones no neurolíticas articulares, musculares o en el nervio/plexo periférico, es 2C; con un grado de recomendación 3B.<sup>431</sup> Asimismo, el hecho de que el dolor oncológico se acompañe a menudo tanto de un importante componente inflamatorio músculoesquelético como de fenómenos irritativos nerviosos, explica por qué en muchas ocasiones estas intervenciones tienen un buen resultado y deberían incluirse dentro del algoritmo terapéutico.<sup>432-433</sup> La heterogeneidad de los pacientes, las localizaciones del dolor y los factores psicosociales, dificultan la homogeneización de las cohortes para realizar estudios de mejor calidad, con lo que las indicaciones deberían valorarse de forma individual.<sup>111,431</sup>

Los fármacos empleados incluyen los anestésicos locales, los corticoides y la toxina botulínica. El mecanismo por el que los corticoides (especialmente los depot) presentan un efecto de una duración aproximada entre 8-12 semanas no está bien establecido.<sup>234</sup> No obstante, los pacientes que presenten una duración de respuesta no aceptable podrán beneficiarse de técnicas de radiofrecuencia y/o neurolíticas farmacológicas.<sup>434</sup>

La indicación de uno u otro bloqueo y/o infiltración, se basará en el grado de afectación, local vs. regional, teniendo en cuenta la inervación (dermatomas, miotomas y esclerotomas), así como las comorbilidades y grado de autonomía del paciente (ej: capacidad de vigilancia y cuidado de un catéter periférico de infusión de anestésicos locales).<sup>435</sup>

Algunas de las técnicas más frecuentes en la práctica clínica habitual son:

#### Inyección en los puntos gatillo

La punción directa de las bandas musculares asociadas al dolor miofascial, inyectando anestésicos locales con o sin corticosteroides y/o toxina botulínica en un músculo, es una estrategia que se emplea de forma frecuente para controlar el dolor músculoesquelético asociado o no al cáncer. Debido a la elevada prevalencia de este dolor en los pacientes con cáncer, hasta el 47% en series de cáncer de cabeza y cuello, esta intervención relativamente segura podría ser beneficiosa. Sin embargo, no se ha evaluado su eficacia en el dolor del cáncer y los datos de seguridad y eficacia sólo pueden extrapolarse a partir de estudios sobre el dolor no relacionado con el cáncer. Aunque se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en pacientes no afectados por el cáncer, sólo existen pruebas limitadas de eficacia debido a la gran variedad de ubicaciones anatómicas de las inyecciones de puntos gatillo y a la heterogeneidad de los regímenes de tratamiento.

#### Infiltraciones articulares

Son escasas las comunicaciones de tratamientos de dolor articular provocado por el cáncer con infiltraciones con corticoides, una técnica ampliamente utilizada en el dolor inflamatorio y degenerativo. Los resultados a 2 meses parecen alentadores y la técnica es relativamente sencilla y segura. En caso de que el resultado sea insuficiente, se puede actuar sobre los nervios articulares específicos tal y como se muestra en la Tabla 18.

## Infiltraciones de nervios periféricos

Las indicaciones más aceptadas son dolores en la distribución de uno o más nervios y plexos nerviosos. Las punciones únicas se reservan para casos de neuritis con potencial reversibilidad si se mejora el componente inflamatorio y prácticamente todas las opciones que se tratan en el apartado de bloqueos neurolíticos o de radiofrecuencia son susceptibles de tratarse con estas técnicas no neurolíticas, pero a expensas de repetirlas con mayor frecuencia. En cuanto a las técnicas continuadas, precisan de la colocación de catéteres y la perfusión de anestésicos locales a baja concentración. Su principal problema es el mantenimiento de la integridad del catéter y sus frecuentes movilizaciones.<sup>432,436</sup>

Las indicaciones más frecuentes de infiltraciones no neurolíticas en el nervio periférico son:

- Ramas mediales y descendientes posteriores a nivel vertebral, tanto por fractura vertebral como por lesión osteoblástica, donde el paciente se queja de dolor axial de la columna sin inestabilidad. En caso de que se acompañe de dolor radicular por compresión, infiltración o neuritis, al igual que sucede en la patología benigna, se complementará con una técnica epidural o sobre el ganglio de la raíz dorsal.<sup>437-440</sup>
- Nervios intercostales, espacio paravertebral y plano erector de la columna. Se trata de opciones válidas, tanto cuando existe afectación de uno o dos nervios de la pared torácica (infiltración intercostal) como cuando la patología involucra a zonas más extensas en las otras dos opciones. Estas infiltraciones se reservan para patología unilateral y siempre que se pueda garantizar una reserva respiratoria suficiente en el otro pulmón, dado el riesgo de neumotórax. La opción de colocar un catéter paravertebral para infusión de anestésicos locales sigue las mismas indicaciones que las técnicas epidurales.<sup>433,441</sup>
- Combinación de infiltraciones de los nervios interpectores, intercostal-braquial en el cáncer de mama o en el dolor crónico posquirúrgico de cirugía oncológica de mama.<sup>433</sup>
- Nervios pudendos y clúneo inferiores. Dolores nociceptivos y neuropáticos en la región perineal, vagina y ano.<sup>435</sup>
- Plexo braquial. En caso de compresión del plexo braquial, frecuentemente provocado por tumores de Pan Coast o mama, tanto la infiltración del plexo cercano a la zona de compresión como la colocación de un catéter son opciones temporales válidas.<sup>431</sup>
- Plexo lumbar y sacro, o sus nervios periféricos principales, femoral y obturador por el lumbar y ciático por el sacro. Sus principales indicaciones son infiltraciones no extensas de éstos a cualquier nivel o las secuelas de radioterapia y cirugía.<sup>431</sup>

**Tabla 18.** Indicaciones de infiltraciones no neurolíticas más frecuentes en pacientes con dolor oncológico.

Indicación	Opciones
<b>Síndrome miofascial</b>	Puntos gatillo y bloqueos interfasciales
<b>Dolor a grandes articulaciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombro</li> <li>• Rodilla</li> <li>• Cadera</li> </ul>	Infiltración intraarticular <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltración nervio supraescapular +/- axilar</li> <li>• Infiltración nervio safeno y nervios geniculares</li> <li>• Infiltración nervio obturador y femoral</li> </ul>
<b>Dolor somático por metástasis vertebrales y/o fracturas</b>	Infiltración del plano del músculo erector de la columna Infiltración de las ramas mediales y descendientes posteriores
<b>Dolor radicular</b>	Infiltración epidural (dolor bilateral) o paravertebral (dolor unilateral) Infiltración del ganglio de la raíz posterior
<b>Dolor neuropático en la distribución de nervio periférico</b>	Infiltración perineural (ej: intercostal, pudiendo, intercostal-braquial) el mes cercano a la zona de la compresión con o sin colocación de catéter
<b>Dolor neuropático en la distribución de plexo</b>	Infiltración de plexo (p. ej.: braquial, lumbar, sacro) con o sin colocación de catéter

### B.6.1.3 Bloqueos neurolíticos y radiofrecuencia del sistema nervioso autónomo

La neurólisis consiste en la destrucción de neuronas producida mediante la colocación de una aguja cercana a los nervios y la inyección de sustancias neurolíticas (bloqueos neurolíticos o BN), o mediante la producción de lesión en estos troncos por medio de frío (crioterapia) o calor (coagulación por radiofrecuencia convencional o RDFc). Estos procesos presentan una estrecha relación riesgo-beneficio, deben aplazarse en el tiempo, mientras que el alivio del dolor se consigue con modalidades no ablativas.

En la Tabla 19 se describen los bloqueos neurolíticos y la radiofrecuencia convencional del sistema nervioso autónomo, así como su evidencia científica. <sup>432,442-445</sup>

**Tabla 19. Bloqueos neurolíticos y radiofrecuencia convencional del sistema nervioso autónomo.**

Dolor	Neuralgia del trigémino secundaria debida a la compresión neoplásica	Dolor neuropático Posradioterapia de extremidades superiores, dolor de un miembro fantasma	Síndrome de dolor de tórax superior, pared y/o vísceras torácicas (dolor posmastectomía)	Síndromes dolorosos viscerales del abdomen superior (cáncer de páncreas)	Neoplasia abdominal superior (cáncer de páncreas)	Dolor urogenital intratable	Dolor originado en víscera pélvica debido a procesos neoplásicos, cistitis intersticial, rectitis rádica,...
Ganglio del sistema nervioso autónomo (SNA)	Ganglio del trigémino	Ganglio cervicotorácico	Cadena simpática torácica	Nervios esplánicos	Plexo celíaco	Cadena simpática lumbar	Plexo hipogástrico
BN	1 mL fenol 6% + glicerina o 1 mL alcohol 50% o 0,5 mL glicerol 50%	2,5 mL fenol 6% + 40 mg + 1,5 mL bupivacaína 0,5%	5 mL fenol 6% amb glicerina	5 mL alcohol 70%, bilateral o 5 mL fenol 6%, bilateral	20 mL (5 mL bupivacaína 0,5% + 5 mL de suero salino fisiológico + alcohol 50-90%) bilateral	5 mL fenol 6% amb glicerina	5 mL fenol 6% amb glicerina o alcohol 70%
RDFc RDFp	3 lesiones RDFc (60°, 60 segundos), (65°, 60 segundos), (70°, 60 segundos)	3 lesiones RDFc (70°, 60 segundos) o 3 lesiones RDFp (45V, 120 segundos)	1 o 2 lesiones RDFc (80°, 90 segundos)	2 lesiones RDFc (80°, 90 segundos)	NO	2 lesiones RDFc (80°, 90 segundos)	NO
Evidencia BN	NO	NO	NO	2B+	2A+	2B+	2C+
Evidencia RDFc	2B+	NO	NO	2C+	NO	NO	NO

BN = bloqueos neurolíticos; RDFc = radiofrecuencia convencional; RDFp = radiofrecuencia pulsada; SNA = sistema nervioso autónomo; V = voltio.

## B.6.2 Técnicas quirúrgicas

Como ya se ha comentado previamente, las metástasis óseas constituyen una de las complicaciones frecuentes de los procesos neoplásicos. Los avances actuales de los tratamientos que mejoran la supervivencia de los pacientes, hacen que cada día haya más pacientes que sufren la aparición y complicaciones de metástasis óseas, con dolor y pérdida funcional importante que empeora su calidad de vida.<sup>446</sup> Los avances técnicos de los materiales quirúrgicos hacen que actualmente se pueda realizar un abordaje quirúrgico más activo de las metástasis óseas. Existen diversas opciones técnicas, según su topografía, nivel de afectación, histología, si se trata de lesiones solitarias o múltiples y si existe una fractura o riesgo inminente. Es necesario valorar en todos los casos el estado basal del paciente, su expectativa de vida y si es operable según la valoración por parte del anestesiólogo.<sup>447-449</sup>

Los objetivos del manejo quirúrgico de las METÁSTASIS ÓSEAS son:

- La mejora sintomática del dolor.
- El tratamiento efectivo de las fracturas o su prevención cuando existe un riesgo elevado de fractura patológica.
- La conservación de la funcionalidad del paciente para proceder a una rehabilitación precoz, con el fin de que pueda continuar con el resto de tratamientos oncoespecíficos.

### Manejo de las metástasis óseas en huesos largos:

Es muy importante tener en cuenta que la aparición de metástasis óseas es un factor pronóstico negativo para un paciente oncológico, especialmente cuando requieren tratamiento quirúrgico. Un estudio multicéntrico del *Scandinavian Sarcoma Group*, con 460 pacientes con metástasis óseas de huesos largos tratados quirúrgicamente reporta una mortalidad en los primeros 6 meses de la cirugía del 44%, y una supervivencia a 1 y 3 años del 39% y 18 %, respectivamente.<sup>257,450</sup>

Existen distintas opciones quirúrgicas, desde las más agresivas con resección tumoral (escisionales) y reconstrucción protésica perdurable, hasta cirugías menos invasivas con finalidad paliativa (osteosíntesis).

Para decidir la mejor opción es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos:

- **Histología:** es el principal factor pronóstico, ya que determina el comportamiento biológico. Se clasifican en 3 grupos: de crecimiento lento (carcinomas de mama, próstata y tiroides, así como el linfoma y el mieloma múltiple), de crecimiento moderado (el resto de carcinomas y sarcomas) y de crecimiento rápido (hepático, pancreático, gástrico, melanoma y de pulmón). Se ha detectado una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a los 3 y 12 meses entre estos tres grupos.<sup>451-453</sup>
- **Sensibilidad:** o grado de respuesta a los tratamientos no quirúrgicos, que favorezca la osificación y reparación de la lesión, como la radioterapia, la quimioterapia, los tratamientos con bifosfonatos, hormonales o biológicos.<sup>449</sup> Se espera una buena respuesta con los carcinomas de mama, próstata, tiroides, mieloma y linfoma, y una pobre respuesta con los carcinomas renales y de pulmón.<sup>454</sup> Cuando no se espera una buena respuesta y el paciente tiene una esperanza de vida >1 año, puede contemplarse una cirugía escisional más agresiva.<sup>455</sup> En cambio, cuando se anticipa una buena respuesta a estos tratamientos, el enfoque quirúrgico queda limitado al tratamiento de las fracturas o a la prevención profiláctica en caso de que exista un riesgo elevado de producirse, calculado según la escala de MIRELS (la intervención se indica si  $\geq 9$  puntos).<sup>456</sup>

- **Topografía:** hay que tener en cuenta dos aspectos:
  - Si la lesión es única, especialmente en las metástasis óseas de carcinomas renales, y las tiroides presentan una histología de pronóstico favorable, donde la cirugía escisional ha demostrado mejorar el pronóstico.<sup>457,458</sup> No existe una evidencia sólida en caso de mama y próstata.<sup>459-460</sup>
  - La localización de la lesión: cuando la lesión se encuentra en la región epifisometafisaria normalmente requiere de cirugía escisional y una reconstrucción con una prótesis, ya sea estándar o con modelos modulares a demanda según la extensión de la lesión hacia la diáfisis.<sup>461-462</sup> Cuando la lesión es a nivel de la diáfisis se recomienda realizar una osteosíntesis mediante enclavados endomedulares cerrojados, que a día de hoy es el tratamiento de primera línea para dar una buena estabilidad mecánica y resistencia. Hoy en día, se recomiendan los clavos de fibra de carbono/PEEK para mejorar el control radiológico y la realización de una radioterapia posterior, en su caso, para el dolor persistente, especialmente en caso de pacientes con buen pronóstico y donde se espera una buena respuesta a los tratamientos oncoespecíficos.<sup>463-464</sup> En los casos en los que no se espera una buena respuesta al resto de tratamientos, se hará un refuerzo de la osteosíntesis con relleno de cemento acrílico de la lesión, ya sea de forma percutánea o cirugía abierta previo cuidado de la lesión.<sup>465-466</sup> A nivel de extremidad superior, en el húmero se siguen las mismas indicaciones, pero en el antebrazo se optará por el uso de placas y tornillos para la estabilización ósea, ya que no se dispone de clavos cerrojados efectivos en este nivel. Por último, en relación con las acrometástasis, solo se realizaría una indicación quirúrgica, en caso de lesiones que no responden al resto de tratamientos, siendo la amputación la intervención principal.

### Manejo de las metástasis óseas en la pelvis:

Cuando hablamos de metástasis ósea, la radioterapia es el tratamiento de primera línea que se emplea actualmente, incluso en caso de las metástasis óseas de carcinomas menos radiosensibles, como el cáncer de tiroides, de próstata o renal, con el objetivo de minimizar la necesidad de un tratamiento quirúrgico.<sup>467-469</sup> La mayoría de los estudios en la literatura defienden una expectativa de vida mínima de >6 meses para considerar un tratamiento quirúrgico, debido a la gran tasa de complicaciones prematuras y a la recuperación prolongada de estas cirugías.<sup>467,470,471</sup> Las indicaciones quirúrgicas actuales son:

- Lesiones periacetabulares en pacientes con pérdida funcional y dolor refractario en la descarga de la extremidad y en el tratamiento médico y radioterápico, especialmente cuando se ha producido una fractura o existe un riesgo elevado de fractura patológica.<sup>472-474</sup>
- Lesiones solitarias de un tumor con buen pronóstico, en el que la resección ha demostrado una mejora de la supervivencia.<sup>475</sup>

Técnicamente, dada la complejidad anatómica de la pelvis, es preferible realizar curetajes de la lesión con tratamientos adyuvantes locales (fenol y/o cemento acrílico), realizando en algún caso una osteosíntesis o reconstrucción protésica. Es muy importante valorar la realización de una embolización selectiva preoperatoria para disminuir el sangrado intraoperatorio y la necesidad de transfusiones masivas, especialmente en lesiones hipervasculares como el carcinoma de células claras y tiroides.<sup>476-477</sup>

### Manejo de las metástasis óseas vertebrales:

La columna vertebral es la ubicación más frecuente de las metástasis óseas y se asocia a una mortalidad y morbilidad significativa. La indicación de la cirugía vertebral se basa en la valoración de la estabilidad

vertebral de la columna mediante la escala SINS, el estado funcional del paciente mediante el índice de Karnofsky, así como el pronóstico vital con la escala RADES.<sup>478</sup> Se tratarán las fracturas con criterios de inestabilidad (SINS >7) con indentación medular y/o radicular en pacientes con pronóstico intermedio o bueno, que corresponde a una supervivencia de >6 meses (grupos II y III de la escala de RADAS). También se indica la cirugía en situación de compresión medular en una zona ya previamente irradiada, o con progresión de la inestabilidad y dolor durante el tratamiento, realizando una instrumentación de los niveles necesarios, preferiblemente percutánea si no es necesario realizar descompresión. La instrumentación con resección radical de la lesión se indica de forma excepcional en casos de muy buen pronóstico, con intención radical, que incluirá la vertebrectomía.<sup>479-480</sup>

### B.6.3. Crioterapia o crioablación percutánea

La crioablación es otra alternativa analgésica. Aunque es una técnica muy utilizada en la criocirugía durante el proceso oncológico, también existe bibliografía que demuestra su uso en casos de dolor. Consiste en administrar frío extremo (-40°C) a través de un criocatóter guiado por imagen. Se acostumbra a utilizar gas argón-helio, realizando ciclos de congelación-descongelación que provocan la muerte celular de la lesión tumoral. Está indicado tanto como tratamiento antitumoral como analgésico.<sup>481-484</sup>

La crioterapia está indicada para el dolor moderado/intenso, dolor localizado en 1-2 zonas con lesiones documentadas por imagen y lesiones osteolíticas, mixtas o de partes blandas. No está indicada en aquellas lesiones cercanas a los nervios, médula espinal, intestino o vejiga. El tratamiento analgésico puede complementarse en la misma sesión con técnicas de cementación en la lesión tratada.

### B.6.4. Técnicas intervencionistas percutáneas de cementación vertebral

Los pacientes con cáncer pueden presentar dolor de origen en el cuerpo vertebral debido a una fractura osteoporótica en el contexto de una enfermedad neoplásica o debido a una afectación tumoral vertebral.<sup>485</sup> Las técnicas intervencionistas percutáneas de cementación vertebral se están introduciendo de forma progresiva en los últimos años en los algoritmos terapéuticos del dolor vertebral en pacientes oncológicos.<sup>486</sup>

La vertebroplastia percutánea guiada por imagen consiste en la inyección de un polímero acrílico (polimetilmetacrilato) en el interior de una fractura o lesión vertebral para estabilizar la progresión de la deformidad de la columna vertebral y reducir el dolor. La cifoplastia percutánea es una variante técnica de la vertebroplastia, en la que previamente a la inyección del cemento se crea una cavidad en el cuerpo vertebral mediante un balón. Ambas técnicas son efectivas en el tratamiento del dolor con resultados similares, tanto para la fractura osteoporótica como para las lesiones tumorales.<sup>487-493</sup>

Las indicaciones y el momento de realización de estas técnicas, que de forma habitual se combinan con otros tratamientos, como la quimioterapia o la radioterapia, deben establecerse en un contexto de manejo interdisciplinario, donde se contemplan múltiples variables, como la capacidad funcional del paciente, el alcance de la enfermedad, la estabilidad de la columna vertebral y la afectación o el posible riesgo de afectación neurológica.<sup>494</sup>

En el algoritmo integrado multidisciplinar para el manejo de las metástasis vertebrales publicado por el *International Spine Oncology Consortium*, se propone el perfil del paciente oncológico candidato a estas técnicas.<sup>494</sup>

- Índice de Karnofsky >40.
- Esperanza de vida >2 meses.
- Ausencia de alguna otra afectación sistémica grave.
- Lesión vertebral estable y sin deformidad significativa de la columna.
- Ausencia de clínica neurológica.

Están indicadas para:

- **Fractura osteoporótica:** es una complicación que presentan los pacientes oncológicos, especialmente los que sufren mieloma múltiple. Están indicadas en las 3 situaciones siguientes:
  1. Dolor persistente a pesar de la realización de un tratamiento conservador correcto durante 6 semanas.
  2. Presencia de efectos adversos farmacológicos provocados por el tratamiento conservador antes de las 6 semanas.
  3. Fractura osteoporótica complicada no consolidada (osteonecrosis, pseudoartrosis).

La realización de la técnica de cementación se llevará a cabo cuando el tratamiento sistémico y el estado del paciente lo permitan.

- **Lesión tumoral (metástasis, mieloma):** están indicadas principalmente para el dolor persistente que no mejora con el tratamiento conservador o con la radioterapia y que requiera opioides para su control. En caso de mieloma múltiple, las técnicas de cimentación percutánea adquieren especial importancia porque las estabilizaciones quirúrgicas con instrumentos metálicos tienen dificultades para fijarse en el hueso, debido a la marcada osteoporosis que presentan estos pacientes.<sup>495</sup>

Cabe destacar las siguientes contraindicaciones:

- Lesiones asintomáticas.
- Mejora del dolor con tratamiento conservador.
- Infección activa local o sistémica.
- Fragmento óseo desplazado al canal vertebral o masa tumoral de partes blandas con afectación del espacio epidural que provoque clínica neurológica.
- Lesión inestable.
- Deformidad secundaria en la lesión que requiera corrección quirúrgica.
- Coagulopatía incorregible.
- Alergia al cemento o al material de opacificación del cemento.

La destrucción del muro posterior del cuerpo vertebral sin clínica neurológica se considera una contraindicación relativa, dado que puede facilitar el paso del cemento inyectado del cuerpo vertebral al canal vertebral, provocando una posible compresión medular o radicular. Aunque en la literatura no se ha descrito un incremento de las complicaciones en estos casos, el nivel de evidencia es bajo, por lo que se recomienda valorar el posible riesgo de compresión medular en cada caso con las imágenes radiológicas para establecer su indicación.<sup>496</sup>

### B.6.5. Radioisótopos

El dicloruro de Radium-223 es un radiofármaco emisor alfa autorizado para el tratamiento del dolor asociado a metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con afectación ósea politópica ( $\geq 6$  lesiones), sin afectación visceral conocida ni afectación adenopática importante (sin adenopatías o con adenopatías  $< 3$  cm de diámetro menor), que progresan después de recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico o que no dispongan de otra alternativa terapéutica.

En estos pacientes, el Radium ha demostrado una disminución del dolor óseo, una mejor calidad de vida y un aumento de la supervivencia.<sup>497-498</sup> La revisión de la evidencia científica en esta indicación se detalla en la ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de próstata disponible en la página web del ICO.<sup>499</sup>

### B.6.6. Rehabilitación oncológica y del dolor

La rehabilitación en el paciente con cáncer es una gran aliada para tratar las deficiencias, las limitaciones en la actividad y las restricciones en la participación que se asocian a la misma enfermedad y a su tratamiento. Cada vez más, se dispone de mayor evidencia sobre los efectos beneficiosos en relación con la mejora de la calidad de vida o de los síntomas físicos, como la fatiga o la condición física. Sin embargo, la evidencia en cuanto a la mejora del dolor en particular es bastante escasa en esta población.<sup>500</sup> Las diferentes modalidades de fisioterapia tienen diversas indicaciones para el manejo del dolor.

#### Cambio del estilo vida :

Tanto al inicio como durante un programa de rehabilitación, es necesario considerar el valor añadido de facilitar información a los pacientes para modificar los hábitos de vida encaminados a mejorar su estado de salud. Los estudios muestran efectos beneficiosos significativos sobre la interferencia del dolor con las actividades diarias.<sup>500</sup> Estos programas de educación se basan esencialmente en ofrecer información personalizada a cada paciente, una serie de instrucciones conductuales y consejos en relación con el manejo del dolor:<sup>500</sup>

- Educación en la higiene postural o en la utilización de órtesis para proteger estructuras lesionadas, que favorecerán el control del dolor en la movilización.
- Establecer estrategias compensatorias, como ayudar a los pacientes a reconocer los movimientos que provocan el dolor y proponer estrategias alternativas para conseguir llevar a cabo la misma actividad sin que se desencadene el dolor.<sup>501</sup>
- Educar e implicar a los cuidadores y modificar el entorno también puede ayudar a optimizar la funcionalidad y aliviar el dolor.

Aunque no existen suficientes estudios que lo corroboren, los estudios actuales no demuestran resultados significativos favorables en cuanto a las intervenciones educativas limitadas a un enfoque exclusivamente biomédico del dolor. La aplicación de un modelo de enfoque multidisciplinar de manejo biopsicosocial parece ser la opción que ofrece resultados prometedores.<sup>500</sup>

## Ejercicio terapéutico:

Existen metaanálisis que confirman que la intervención con ejercicio mejora el dolor.<sup>502</sup> Los músculos son estructuras dinámicas que pueden proporcionar estabilización e inmovilización (estabilización dinámica). Los ejercicios específicos para la estabilización o dirigidos a restaurar la función en una región afectada son más efectivos a corto plazo en la reducción del dolor y en la mejora de la función. Sin embargo, a largo plazo no existen diferencias con el ejercicio terapéutico general.

Por lo general, el ejercicio terapéutico es seguro y bien tolerado por el paciente oncológico y se recomienda una combinación de entrenamiento aeróbico y ejercicios de fuerza para mejorar el dolor, pero aunque existen estudios de calidad que demuestran una reducción significativa de algunos dolores asociados a los tratamientos oncológicos (ej: la artralgia relacionada con la terapia hormonal), para garantizar la reducción del dolor, la discapacidad relacionada con la sintomatología dolorosa y evitar brotes dolorosos después del ejercicio, es necesaria más investigación sobre el tipo, frecuencia, intensidad y duración del dolor.<sup>503-505</sup> Por otra parte, para establecer un programa de ejercicios en el paciente oncológico es necesario tener en cuenta los efectos tóxicos de los tratamientos oncológicos sobre el sistema cardiovascular, la fatiga, la salud ósea y las comorbilidades, entre otros.

Las terapias de ejercicios para la mente y el cuerpo se consideran terapias complementarias. Se basan en intentar mejorar la conciencia corporal y la tolerancia al dolor mediante una combinación de ejercicios físicos y de concentración mental.<sup>500</sup> Pueden desempeñar un papel en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer, asociado a la disminución de la ansiedad, el estrés y a la mejora de la sensación personal de bienestar. Los ejercicios de Pilates parecen tener efectos clínicamente importantes para mejorar el dolor en las mujeres con cáncer de mama, mientras que la evidencia en relación con el yoga o el Tai chi no es consistente.<sup>500,506</sup>

## Terapia manual:

Las movilizaciones pasivas articulares se basan en el uso de la kinesioterapia pasiva para conservar o mejorar el rango de movimiento de una determinada articulación. Estudios recientes realizados en cirugías de cáncer de mama apoyan una terapia combinada con ejercicios de estiramientos para mejorar el rango articular de la articulación del hombro, si estuviera limitado. Sin embargo, se necesitan estudios de mayor calidad para confirmar el uso de la terapia pasiva como parte de este tratamiento multifactorial.<sup>500</sup>

La terapia basada en masajes podría definirse como “la manipulación sistemática de los tejidos blandos a través de las manos, que tiene un resultado positivo y reduce el estrés, mejora la circulación local y crea una sensación de bienestar”.<sup>507</sup> Las recomendaciones respecto a la terapia física basada en masajes son ambiguas. Por un lado, existen estudios que sugieren este tipo de terapia como eficaz para el alivio del dolor.<sup>508</sup> Sin embargo, hay estudios que demuestran un efecto beneficioso a corto plazo, tanto para el dolor como para el estado de ánimo. Este efecto beneficioso no está demostrado que se prolongue en el tiempo y podría estar relacionado con el simple contacto físico entre el terapeuta y el paciente, por lo que la terapia basada en masaje no estaría justificada.<sup>509</sup> Parece existir un consenso al considerarla una terapia relativamente segura y con acontecimientos adversos poco frecuentes.<sup>507</sup> Pero, al igual que sucede con los agentes físicos, es necesario evitar realizar masajes intensos sobre los tumores primarios o tejido metastático.<sup>510</sup>

Las técnicas de desensibilización son técnicas que consisten en aumentar el umbral del dolor en la zona a tratar. Para desensibilizar la zona se pueden utilizar estímulos cada vez más intensos (primero suaves

como caricias y gradualmente aumentar la presión, movimiento o tipos de estímulo). Estas técnicas pueden ayudar en dolores regionales neuropáticos como la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.<sup>511</sup> También pueden ayudar técnicas como la contraestimulación, que consisten en cambiar el estímulo doloroso por uno de otro tipo, como la presión efectuada con un vendaje.<sup>512</sup>

Las propiedades analgésicas del drenaje linfático manual se aplican cada vez más en los síndromes dolorosos donde influya la congestión linfática.<sup>512</sup>

### **Ayudas técnicas ortopédicas:**

El mantenimiento de la movilidad y la autonomía para realizar las actividades básicas de la vida diaria son de los objetivos más importantes tanto para los pacientes oncológicos como para los no oncológicos. Estabilizar o descargar estructuras dolorosas es uno de los enfoques de la medicina física y la rehabilitación que nos ayuda a mantener cierto grado de autonomía en estos casos.<sup>501</sup>

Las órtesis se emplean para estabilizar, descargar y proteger las estructuras musculoesqueléticas comprometidas, restringiendo el movimiento articular y mejorando el dolor mecánico. Estas estructuras están dirigidas tanto para estabilizar zonas centrales (órtesis de estabilización cervical, dorsal y lumbar) como distintas zonas de las extremidades. En pacientes oncológicos se emplean principalmente a nivel de columna vertebral. Sin embargo, las órtesis rígidas vertebrales pueden no prevenir un mayor colapso o daño en la médula espinal, y no existe ninguna evidencia sólida referente a la eficacia de estos dispositivos.<sup>513</sup> Por este motivo y dada su incomodidad, si la esperanza de vida del paciente es corta, se prioriza un enfoque más paliativo en función de sus preferencias y prioridades, pudiéndose valorar la opción de utilizar órtesis semirrígidas, que aunque no estabilizan la columna vertebral, pueden ayudar a controlar el dolor.<sup>501,514-515</sup>

Los dispositivos de asistencia, como los bastones, los andadores, las sillas de ruedas, las almohadas, los rulos, las cuñas, etc. ayudarán a aliviar el dolor durante la movilidad en las actividades de la vida diaria y los desplazamientos, proporcionando seguridad, estabilidad en el posicionamiento o la autonomía del paciente.

### **Agentes físicos:**

Son modalidades de tratamiento basadas en agentes no farmacológicos como el frío, el calor y la electroterapia, que producen un efecto terapéutico en los tejidos.

La analgesia producida por la aplicación de calor y/o frío, se basa en la sensibilidad de los procesos metabólicos y enzimáticos en los cambios de temperatura. La aplicación de agentes físicos, especialmente del calor intenso, se evita sobre tumores primarios en el tratamiento curativo por temor a provocar un crecimiento tumoral o metástasis, salvo que el beneficio potencial sea sustancial y supere los riesgos desconocidos.<sup>516</sup> Esta recomendación se basa en estudios in vitro de crecimiento tumoral en ratones sometidos a ultrasonidos a intensidades 10 veces más elevadas de las permitidas en máquinas estándar y a la posibilidad de que esto pueda extrapolarse a otras modalidades de calor o electroterapia.<sup>517</sup> En enfermedad metastática y en áreas alejadas del tumor primario los riesgos probablemente sean mínimos, pero no existe suficiente evidencia de que corrobore su inocuidad.<sup>516</sup>

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (ENET) es la forma más común de electroanalgesia. Su eficacia es controvertida, tanto en condiciones benignas como en malignas.<sup>518</sup> Se emplea para el control del dolor neuropático y nociceptivo, pero al igual que sucede con los ultrasonidos, no se recomienda que se utilice encima o cerca de la zona tumoral, a no ser que se lleve a cabo en pacientes con cáncer

avanzado (al igual que sucede con los ultrasonidos, la evidencia para apoyar esta recomendación es baja).<sup>516</sup> En general, se emplea en pacientes que presentan dolor localizado que no está controlado adecuadamente con los tratamientos convencionales, que experimentan efectos adversos de medicamentos o que prefieren probar terapias no farmacológicas.<sup>501</sup>

La evidencia de los beneficios del láser y de la fototerapia no es concluyente, pero la literatura reciente la acepta por su uso en el tratamiento de la mucositis del paciente oncológico y descarta un aumento en la recurrencia o en la enfermedad metastática.<sup>519-520</sup>

### Nuevas técnicas:

Existe controversia en cuanto a la aplicación de las nuevas terapias al alza, como la imaginería motora, la terapia de observación de acciones, la terapia del espejo y las ilusiones ópticas (realidad virtual aumentada).<sup>521</sup> Aunque la evidencia referente a estas terapias todavía es de baja calidad, en determinadas situaciones se puede valorar su aplicación para trabajar la desensibilización al dolor. También será necesario tener en cuenta el componente lúdico en las estrategias de distracción o ejercicio terapéutico.<sup>522</sup>

## Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados

### Evaluar el seguimiento de los resultados<sup>30,523-524</sup>

Teniendo en cuenta la importancia del control del dolor, se recomienda disponer de formación específica para el adecuado uso de las herramientas de evaluación.

A continuación, se establecen los indicadores de calidad, con el objetivo de evaluar los resultados de su implantación.

#### 1. Indicador de Proceso:

##### Para el Servicio de Cuidados Paliativos (SCP):

- Estudio transversal para determinar la existencia de registro en la historia clínica (HC) del paciente con dolor oncológico de la localización del dolor, la irradiación, el tiempo transcurrido de la evolución, la intensidad, la tipología, la etiología, los factores modificadores (factores que mejoran, factores que empeoran el dolor), la respuesta analgésica al tratamiento y el grado de afectación del dolor en la actividad general, en el descanso nocturno y en el humor.

##### Para los Servicios de Oncología (ONC) y Servicio de Hematología Clínica (HCL):

- Estudio transversal para determinar la existencia de registro en la historia clínica (HC) del paciente de la anotación de presencia o ausencia de dolor, en pacientes con dolor, localización, intensidad y respuesta analgésica a los tratamientos.

## 2. Indicador de resultados:

### Para pacientes hospitalizados

**Para el SCP:** alcanzar un porcentaje mínimo del 80% de pacientes que obtengan un buen control del dolor, medido con:

- Numerador: total de pacientes con disminución del 30% de la intensidad de dolor previo.
- Denominador: total de pacientes ingresados en el SCP con dolor moderado o intenso.

**Para los Servicios de ONC y HCL:** alcanzar un porcentaje mínimo del 75% de pacientes que obtengan un buen control del dolor, medido con:

- Numerador: total de pacientes con disminución del 30% de la intensidad de dolor previo
- Denominador: total de pacientes ingresados en el Servicio de ONC y HCL con dolor moderado o intenso.

En caso de pacientes hospitalizados con dolor moderado/intenso durante más de 72 h y que no hayan alcanzado la disminución del 30% de la intensidad de dolor previo, es necesario realizar una derivación al SCP (en forma de interconsulta).

### Para pacientes ambulatorios

**Para el SCP:** alcanzar un porcentaje mínimo del 80% de pacientes que obtengan un buen control del dolor 7 días después del seguimiento, medido con:

- Numerador: total de pacientes con disminución del 30% de la intensidad de dolor previo
- Denominador: total de pacientes ambulatorios en el SCP con dolor moderado o intenso.

**Para los Servicios de ONC y HCL:** alcanzar un porcentaje mínimo del 75% de pacientes que obtengan un buen control del dolor, medido con:

- Numerador: total de pacientes con disminución del 30% de la intensidad de dolor previo
- Denominador: total de pacientes ambulatorios en el servicio de ONC y HCL con dolor moderado o intenso.

En caso de pacientes ambulatorios con dolor moderado o intenso durante más de 7-10 días y que no hayan alcanzado la disminución del 30% de la intensidad de dolor previo, es necesario realizar una derivación al SCP (en forma de petición de visita ambulatoria) .

Finalmente, será necesario llevar a cabo una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICO-ICSPraxis cada 3 años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria, por parte de los responsables de su elaboración, y en la que habrá que aplicar los mismos criterios empleados en su creación .

## Anexo 1. Brief Pain Inventory

ESTUDIO Nº \_\_\_\_\_ HOSPITAL Nº \_\_\_\_\_

NO ESCRIBA SOBRE ESTA LÍNEA

**Cuestionario Breve Para La Evaluación Del Dolor**  
(Edición Corta)

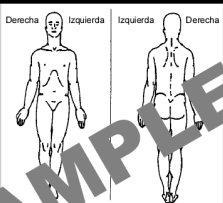
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ BPI-Sp Nombre: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_  
Apellido: \_\_\_\_\_

1. Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?

1. Si 2. No

2. Indique en el dibujo, con un lápiz, donde siente el dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave.

Derecha Izquierda Izquierda Derecha



3. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad actual de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

4. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad minimal de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

5. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad media de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

6. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor actual.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

7. ¿Qué tratamiento o medicamento recibe para su dolor?

8. ¿En las últimas 24 horas, cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%  
Ningún Alivio Alivio Total

9. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido, durante las últimas 24 horas, con su:

**A. Actividad en general**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
No Interfiere Interfiere por Completo

**B. Estado de ánimo**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
No Interfiere Interfiere por Completo

**C. Capacidad de caminar**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
No Interfiere Interfiere por Completo

**D. Trabajo normal (ya sea en casa o afuera)**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
No Interfiere Interfiere por Completo

**E. Relaciones con otras personas**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
No Interfiere Interfiere por Completo

**F. Sueño**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
No Interfiere Interfiere por Completo

**G. Capacidad de diversión**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
No Interfiere Interfiere por Completo

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD  
Pain Research Group  
All rights reserved.

## Anexo 2. Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)<sup>525</sup>

### Mecanismo del dolor

Original	Adaptación ICO	Descriptor
No =	N <sub>0</sub>	Ausencia de dolor
Nc =	N <sub>1</sub>	Cualquier combinación de dolor visceral y/o óseo o partes blandas
Ne =	N <sub>2</sub>	Dolor neuropático con o sin combinación de dolor nociceptivo
Nx =	N <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar(*)

### Dolor Incidental

Original	Adaptación ICO	Descriptor
Io =	Y <sub>0</sub>	Ausencia de dolor incidental
Ic =	Y <sub>1</sub>	Dolor incidental presente
Ix =	Y <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar(*)

### Distrés psicológico

Original	Adaptación ICO	Descriptor
Po =	P <sub>0</sub>	Ausencia de distrés psicológico
Pp =	P <sub>1</sub>	Distrés psicológico presente
Px =	P <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar(*)

### Conducta adictiva

Original	Adaptación ICO	Descriptor
Ao =	A <sub>0</sub>	Ausencia de conducta adictiva
Aa =	A <sub>1</sub>	Conducta adictiva presente
Ax =	A <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar(*)

### Deterioro cognitivo

Original	Adaptación ICO	Descriptor
Co =	C <sub>0</sub>	Ausencia de deterioro. Capaz de proporcionar historia detallada de su dolor actual y pasado.
Ci =	C <sub>1</sub>	Deterioro parcial, suficiente para afectar a la capacidad del paciente para poder proporcionar una historia detallada de su dolor actual y pasado.
Cu =	C <sub>2</sub>	Deterioro completo. No responde, con delirium o demencia hasta el punto de no poder proporcionar historia de su dolor actual y pasado.
Cx =	C <sub>x</sub>	Información insuficiente para clasificar(*)

(\*) Información insuficiente para clasificar debido a factores, como diagnóstico desconocido, cuestionable, no cooperación del paciente o impedimentos físicos (ej. afasia).

La existencia de cualquier N<sub>2</sub>, I<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>, A<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, pero especialmente A<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, I<sub>1</sub>, empobrece el pronóstico

### Anexo 3. Escala PAINAD (*Pain assessment in advanced dementia*).

	0	1	2	Puntuación
Respiración independiente de la vocalización	Normal	Respiración laboriosa ocasional. Períodos cortos de hiperventilación	Respiración laboriosa y ruidosa. Períodos prolongados de hiperventilación. Respiración de Cheyne-Stokes	
Vocalización negativa	Ninguna	Gemidos ocasionales. Tono de voz bajo en desaprobación o negativo	Llanto	
Expresión facial	Sonriente o inexpresivo	Triste		
Lenguaje corporal	Relajado	Tenso	Rígido	
Nivel de consolución	No necesita ser consolado	Se puede relajar a través de la voz o de las caricias	Imposible relajar o consolar	
				<b>TOTAL</b>

Puntuación total (0-10) basada en una escala de 0-2 para cada ítem, siendo la puntuación más alta indicadora de dolor muy intenso (0 = ausencia de dolor, 10= dolor insoportable).

## Anexo 4. Cuestionario para la evaluación del dolor oncológico.

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_

Tipo de neoplasia: \_\_\_\_\_ L L-R M1: \_\_\_\_\_

Sra.

etiqueta

CEX INGRESADO [Habitación. Cama \_\_\_\_\_]

**Factores Pronósticos (ECS-CP)****Mecanismo del dolor**

No = Ausencia de dolor

N1 = Cualquier combinación de dolor visceral y/o óseo o partes blandas

N2 = Dolor neuropático con o sin combinación de dolor nociceptivo

Nx = Información insuficiente para clasificar

**Dolor Incidental**

Io = Ausencia de dolor incidental

I1 = Dolor incidental presente

Ix = Información insuficiente para clasificar

**Distrés psicológico**

Po = Ausencia de distrés psicológico

P1 = Distrés psicológico presente

Px = Información insuficiente para clasificar

N \_\_\_\_ I \_\_\_\_ P \_\_\_\_ A \_\_\_\_ C \_\_\_\_

**Conducta Adictiva**

Ao = Ausencia de conducta adictiva

A1 = Conducta adictiva presente

Ax = Información insuficiente para clasificar

**Deterioro cognitivo**

Co = Ausencia de deterioro. Capaz de proporcionar historia detallada de su dolor actual y pasado

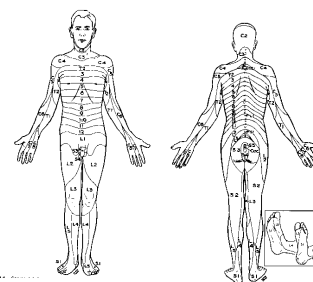
C1 = Deterioro parcial. Deterioro suficiente por afectar a la capacidad del paciente para poder proporcionar historia detallada de su dolor actual y pasado

C2 = Deterioro completo. No responde, con delirium o demencia hasta el punto de no poder proporcionar historia de su dolor actual y pasado

Cx = Información insuficiente para clasificar

**¿En qué zona/s del cuerpo tiene dolor?**

[Dibuja la zona o zonas afectadas, indicando un número, en caso de que haya más de un dolor] [marque con una X el dolor más importante]

**¿Irradia hacia alguna zona?**

[Indíquela con una flecha]

**¿Cuánto tiempo hace que percibe el dolor [indique los días, las semanas, los meses o los años]**

Dolor número	1	2	3

**Factores que mejoran/empeoran el dolor [Incluya fármacos\*, posición, calor, frío, etc.]**

Dolor número	1	2	3
Mejora con:			
Empeora con:			

\*En caso de fármacos, indique cuál y la duración de la respuesta

**Qué intensidad tiene el dolor** [el dolor que el paciente considere más importante]

Indique el número que mejor describe la intensidad actual del dolor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor										El peor dolor imaginable

Indique el número que mejor describe la mínima intensidad del dolor en los últimos 2 días

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor										El peor dolor imaginable

Indique el número que mejor describe la máxima intensidad del dolor en los últimos 2 días

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor										El peor dolor imaginable

Indique el número que mejor describe la intensidad media del dolor en los últimos 2 días

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor										El peor dolor imaginable

**Cuántas crisis de dolor máximo ha vivido en los últimos 2 días**

[calcule la media diaria y marque con un círculo donde corresponda]

0	1	2	3	4	5	En caso de superar más de 5, indique cuántas: _____
---	---	---	---	---	---	---

**Cuánto tiempo suelen durar (en minutos) [indique la media] y cuál es la relación**

5	10	15	20	30	45	60	>60	Ninguna relación; movimientos/acciones): _____
---	----	----	----	----	----	----	-----	--

**La presencia del dolor ha afectado (en los últimos 2 días)**

Actividad general:	Nada	Un poco	Bastante	Mucho
Dormir:	Nada	Un poco	Bastante	Mucho

**Qué mejora ha ejercido la medicación sobre el dolor en los últimos 2 días**

[marque con un círculo donde corresponda]

Dolor general:	Ninguna mejora	Escasa	Notable	Importante	Completa
Crisi de dolor:	Ninguna mejora	Escasa	Notable	Importante	Completa

**Tipo y causa del dolor**

	Dolor número 1	Dolor número 2	Dolor número 3
Tipo:			
Causa:			

## Anexo 5. Procedimiento general para una rotación de opioide en función de la vía de administración.

Para poder comprender las siguientes tablas hay que tener en consideración la siguiente información:

Las líneas rojas indican el opioide inicial antes de la rotación de opioides. Las líneas verdes indican el opioide final después de la rotación de opioides. Todas estas líneas intentan reproducir de forma esquemática las curvas de absorción y eliminación de los diferentes opioides. Aunque cada opioide presenta sus peculiaridades farmacodinámicas y farmacocinéticas, estas gráficas intentan resumir de forma simplificada el comportamiento general de los opioides según su vía de administración y presentación.

Las líneas rojas discontinuas (\*) indican que, en caso de haber retirado el parche transdérmico, hay que tener en cuenta que la eliminación del fármaco se produce lentamente. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de iniciar la administración del opioide final.

**Opioide inicial:** el opioide administrado al paciente ANTES de realizar la rotación de opioides.

**Opioide final:** el opioide que se administrará al paciente DESPUÉS de la rotación de opioides.

**Abreviaturas:** LI: liberación inmediata; LR: liberación retardada; TTS: parche transdérmico.

**Opioide de liberación inmediata vía oral:** Morfina LI (solución oral o comprimidos); Oxycodona LI (solución oral o comprimidos).

**Opioide de liberación retardada vía oral:** Morfina LR comprimidos; Oxycodona LR; Oxycodona LR/Naloxona; Tapentadol LR; Hidromorfona AR 1 comp./12 h.

**Opioide de liberación retardada vía transdérmica o comprimidos unidos:** Fentanilo TTS; Buprenorfina TTS; Hidromorfona LR 1 comp./24 h.

**Opioide vía parenteral (endovenosa o subcutánea):** Morfina vía parenteral; Fentanilo vía parenteral; Oxycodona vía parenteral; Metadona vía parenteral.

FÁRMACO INICIAL	FÁRMACO FINAL	PROCEDIMIENTO
Opioide de liberación inmediata vía oral		Al cambiar un opioide por otro tan sólo es necesario sustituir el opioide inicial por el final en la siguiente dosis después de aplicar el factor de conversión correspondiente
	Opioide de liberación inmediata vía oral	<p><b>0 h</b> <b>12 h</b> <b>24 h</b></p>
	Opioide de liberación retardada vía oral	<p><b>0 h</b> <b>12 h</b> <b>24 h</b></p>
	Opioide de liberación retardada vía transdérmica o comprimidos unidos	<p><b>0 h</b> <b>12 h</b> <b>24 h</b> <b>48 h</b></p>
	Opioide vía parenteral (endovenosa o subcutánea)	<p><b>0 h</b> <b>12 h</b> <b>24 h</b></p>

FÁRMACO INICIAL	FÁRMACO FINAL	PROCEDIMIENTO
Opioide de liberación retardada vía oral		Es necesario administrar la primera dosis del opioide al cabo de unas 8-12 horas del último comprimido del opioide de LR.
	Opioide de liberación inmediata vía oral	<p><i>0 h</i> <i>12 h</i> <i>24 h</i></p>
	Opioide de liberación retardada vía oral	<p><i>0 h</i> <i>12 h</i> <i>24 h</i> <i>48 h</i></p>
	Opioide de liberación retardada vía transdérmica o comprimidos unidos	<p>En caso de sustituir un opioide de LR por un opioide de LR vía transdérmica, debe administrarse la última dosis del opioide inicial junto con el opioide TTS final.</p> <p><i>0 h</i> <i>12 h</i> <i>24 h</i> <i>48 h</i></p>
	Opioide vía parenteral (endovenosa o subcutánea)	<p>Se administra el opioide parenteral a las 6-12 horas de la última administración del opioide de LR en dosis completas. En caso de un mal control del dolor y de pacientes con buen estado general, puede iniciarse a las 6 horas de la última administración. En cambio, en situaciones de toxicidad o en pacientes frágiles es preferible empezar a las 8-12 horas de la última administración.</p> <p><i>0 h</i> <i>12 h</i> <i>24 h</i></p>

FÁRMACO INICIAL	FÁRMAC FINAL	PROCEDIMIENTO
Opioide de liberación retardada vía transdérmica		Es necesario administrar la primera dosis del opioide final a las 8-12 horas de la retirada del parche del opioide vía transdérmica.*
	Opioide de liberación inmediata vía oral	<p>0 h      12 h      24 h      48 h</p> <p>Retirada del parche</p>
	Opioide de liberación retardada vía oral	<p>0 h      12 h      24 h      48 h</p> <p>Retirada del parche</p>
	Opioide de liberación retardada vía transdérmica o comprimidos unidosis	<p>0 h      3 días      6 días      12 días</p>
	Opioide vía parenteral (endovenosa o subcutánea)	<p>0 h      12 h      24 h      48 h</p> <p>Retirada del parche</p>

FÁRMACO INICIAL	FÁRMACO FINAL	PROCEDIMIENTO
Opioide parenteral (vía endovenosa o subcutánea)	Opioide de liberación inmediata vía oral	<p>Se administra el opioide de LI vía oral en el mismo momento que se detiene la perfusión vía parenteral.</p> <p>* En caso de MTD de vía parenteral a vía oral, se recomienda esperar 4 horas antes de iniciar la administración oral.</p> <p><b>0 h                      12 h                      24 h                      48 h</b></p>
	Opioide de liberación retardada vía oral	<p>Se administra el opioide de LR vía oral y se disminuye a la mitad la velocidad de infusión del opioide vía parenteral y se detiene la infusión a las 6-8 horas de la administración del opioide de LR.</p> <p><b>0 h                      12 h                      24 h</b></p>
	Opioide de liberación retardada vía transdérmica o comprimidos unidosis	<p>Se administra el opioide de LR vía transdérmica y se disminuye a la mitad la velocidad de infusión del opioide vía parenteral y se detiene la infusión a las 8-12 horas de la colocación del parche de LR.</p> <p><b>0 h                      12 h                      24 h                      48 h</b></p>
	Opioide vía parenteral (endovenosa o subcutánea)	<p>Se administra el opioide final vía parenteral a la misma hora que se administraría el opioide inicial vía parenteral.</p> <p><b>0 h                      12 h                      24 h</b></p>

## Anexo 6. Recomendaciones para el uso de analgésicos en pacientes afectados por la COVID-19

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 se inició en el año 2020, coincidiendo con la 3ª edición de la ICO-ICSPraxis del dolor, por lo que se ha considerado realizar alguna valoración en relación con el manejo del dolor y los condicionantes que ha supuesto en la indicación de analgésicos por las interferencias con fármacos antivirales. Durante la pandemia, se han descrito situaciones de dolor crónico que han empeorado debido a la dificultad del acceso a fármacos analgésicos básicos, técnicas anestésicas o priorización de otras entidades clínicas.<sup>526</sup> Además, las organizaciones han tenido que reordenarse, optando por servicios como la telemedicina y la coordinación entre los servicios comunitarios y hospitalarios.<sup>527-528</sup> Por otra parte, el confinamiento provocó una limitación en la funcionalidad de las personas y, en consecuencia, un empeoramiento del dolor crónico.<sup>529</sup>

Sin embargo, la misma enfermedad a causa del SARS-CoV-2 provocó síntomas dolorosos frecuentes entre los que se incluyen mialgia (3-65%), odinofagia (2-61%) o cefalea (27%), que se han llegado a considerar síntomas de alarma de infección por SARS-CoV2.<sup>530-531</sup>

No existen estudios específicos sobre la utilización de analgésicos y la infección por el SARS-Cov-2. Se han establecido recomendaciones por parte de distintas sociedades científicas o centros sanitarios.<sup>532-534</sup> En este documento se plantean una serie de recomendaciones adicionales que complementan a las ya facilitadas en esta ICO-ICSPraxis. Estas recomendaciones se basan en la utilización de analgésicos en tratamiento concomitante con los fármacos “anti-COVID-19”, así como en propuestas o alternativas terapéuticas ante la situación de ausencia de fármacos esenciales.

### Recomendaciones generales

El control sintomático del dolor en cuidados paliativos incluye fármacos, como analgésicos no opioides (paracetamol, AINE), opioides y coanalgésicos.

En principio, su utilización en pacientes con COVID-19 debería seguir las recomendaciones facilitadas por la OMS, así como en esta ICO-ICSPraxis.

### Recomendaciones específicas

#### Fármacos de primer escalón analgésico

En cuanto a los analgésicos no opioides, se había planteado que los AINE podían empeorar la evolución de los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2.<sup>535</sup> Se consideraba que los AINE podían aumentar los niveles de receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la puerta principal de entrada del virus en las células epiteliales de nuestro organismo. De este modo, el paracetamol llegó a considerarse la alternativa segura al ibuprofeno en caso de automedicación. Posteriormente, la OMS y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS, por sus siglas en inglés) desmintieron esta hipótesis por falta de datos objetivos.<sup>536</sup> En su manejo, es necesario tener en consideración sus características farmacocinéticas, los efectos secundarios y las interacciones, así como el posible desarrollo de alteraciones hepáticas durante la evolución de la enfermedad. Algunos autores recomiendan no prescribir de forma fija estos fármacos, puesto que pueden enmascarar algunos de los síntomas provocados por la COVID-19.<sup>532-534</sup>

## Fármacos opioides

Aunque no existe un opioide como tratamiento de primera línea en el manejo del dolor oncológico, se sigue recomendando el uso de la morfina y el fentanilo, como fármacos de primera línea por su distribución, conocimiento y bajo coste. Es necesario iniciar el tratamiento a dosis bajas y, posteriormente, ajustar la dosis hasta alcanzar las dosis terapéuticas adecuadas. <sup>532-534</sup>

Sin embargo, en pacientes con COVID-19, hay que considerar dos puntos fundamentales en su utilización: a) el hepatotropismo del virus y su frecuente asociación a la alteración del perfil hepático del paciente infectado, condicionando la administración de fármacos opioides de mayor metabolización hepática (morfina); b) las posibles interacciones farmacológicas con los tratamientos “anti-COVID-19” administrados, alteraciones del intervalo QTc (metadona, concentraciones plasmáticas superiores a las esperadas con dosis estándares de opioides (morfina, fentanilo, etc.), llegando a limitar, en algunos casos, la selección de opioides comunes y generando la necesidad de buscar alternativas terapéuticas no habituales, pero más seguras en este ámbito, como el tapentadol o el remifentanilo, en base a las interacciones potenciales descritas. <sup>171,537,538</sup>

Uno de los aspectos a tener en cuenta es el aumento del riesgo de inmunosupresión con dosis elevadas de morfina y fentanilo, y el menor riesgo con buprenorfina. Sin embargo, su efecto beneficioso en el control del dolor contrarresta el efecto inmunosupresor propio del dolor. <sup>532-534</sup>

## Fármacos coanalgésicos:

El uso de coanalgésicos en el dolor neuropático o síndromes dolorosos complejos antidepresivos (amitriptilina, duloxetina o venlafaxina) y anticonvulsivo (carbamazepina, gabapentina, pregabalina o clonazepam). Algunos de estos fármacos se asocian a alteraciones del intervalo QTc (antidepresivos), así como a una farmacocinética con intensa metabolización hepática (carbamazepina), que pueden generar importantes efectos secundarios debido a la concomitancia con tratamientos “anti-COVID- 19” y/o por la presencia de disfunción hepática en el paciente. Por eso, en la población de pacientes COVID-19 se recomienda básicamente la gabapentina o la pregabalina, a dosis habituales, como las opciones más seguras en el dolor neuropático.

Uno de los fármacos más utilizados en el manejo del dolor oncológico son los corticoesteroides por su efecto antiinflamatorio. Siempre ha existido controversia en su uso en la infección por SARS-CoV-2. Se considera que su administración durante los primeros días de la infección (cuando la carga viral es mayor) podría retrasar la eliminación del virus, agravando así la infección. <sup>539-540</sup>

## Técnicas anestésicas invasivas

En la medida de lo posible y garantizando la seguridad de los pacientes y profesionales, debe mantenerse la actividad específica de las Unidades de Dolor, así como la indicación de una técnica analgésica preferente en función de una valoración individual previa. Se recomienda estratificar el riesgo del procedimiento para ponderar el grado de urgencia de la indicación. En cualquier caso, la decisión final debe tomarse consensuando con el paciente y el equipo sanitario los riesgos y beneficios del procedimiento.

En este sentido, se han propuesto una serie de indicaciones para priorizar los procedimientos. En el siguiente listado se indican algunas de estas recomendaciones: <sup>534,541</sup>

- Recambio o relleno de una bomba intratecal, especialmente si el paciente sigue un tratamiento con baclofeno (urgente) y/o clonidina u opioide (preferente, especialmente si no se dispone de alternativa farmacológica).
- Retirada de un sistema del implante infectado (urgente).
- Técnicas para el dolor oncológico con beneficio/riesgo elevado.
- Técnicas de radiofrecuencia para neuralgias craneofaciales graves no controladas con medicación.
- Neuralgias deficitarias.

## Bibliografía

1. Scottish Cancer Therapy Network. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guidelines.; 2000.  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign44.pdf>
2. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070-1090.e9.  
doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
3. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007;18(9):1437-1449.  
doi:10.1093/annonc/mdm056
4. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29:iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152
5. Bandieri E, Sichetti D, Luppi M, et al. Is pain in patients with haematological malignancies under-recognised? The results from Italian ECAD-O survey. *Leuk Res*. 2010;34(12):e334-335.  
doi:10.1016/j.leukres.2010.08.013
6. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3325-3345. doi:10.1200/JCO.2016.68.5206
7. Glare PA, Davies PS, Finlay E. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1739-1747.  
doi:10.1200/JCO.2013.52.4629
8. Stewart J. The Challenges of Cancer Pain Assessment. *Ulster Med J*. 2014;83(1):44-46.
9. Greco MT, Roberto A, Corli O. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4149-4154.  
doi:10.1200/JCO.2014.56.0383
10. ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf. Accessed March 9, 2022.  
<https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
11. Dalal S, Tanco KC, Bruera E. State of art of managing pain in patients with cancer. *Cancer J*. 2013;19(5):379-389. doi:10.1097/PPO.0b013e3182a631c5
12. Alonso-Babarro A. Evaluación de síntomas en cuidados paliativos. En: Medicina paliativa y cuidados continuos. 1a ed. (Palma A, Taboada P, Nervi F, eds.). CIP-Pontificia Universidad Católica de Chile; 2010.  
<https://cuidadospaliativos.org/uploads/2011/11/MEDICINA%20PALIATIVA%20baja.pdf>
13. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, et al. From “Breakthrough” to “Episodic” Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1013-1019. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.329
14. Caraceni A, Shkodyra M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers*. 2019;11(4).  
doi:10.3390/cancers11040510
15. Hølen JC, Hjerstad MJ, Loge JH, et al. Pain assessment tools: is the content appropriate for use in palliative care? *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(6):567-580.  
doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.05.025

16. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6-9.
17. Badia X, Muriel C, Gracia A, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin Barc*. 2003;120:52-59. doi:10.1157/13042265
18. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *PAIN*. 1975;1(3):277-299. doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5
19. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987;30(2):191-197. doi:10.1016/0304-3959(87)91074-8
20. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clin Barc*. 1999;112(20):767-774.
21. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-948. doi:10.7326/0003-4819-113-12-941
22. Ulker E, Del Fabbro E. Best Practices in the Management of Nonmedical Opioid Use in Patients with Cancer-Related Pain. *Oncologist*. 2020;25(3):189-196. doi:10.1634/theoncologist.2019-0540
23. Gómez-del Valle MC, Zertuche-Maldonado T, Bruera E. Compensación química y adicción a opioides: evidencia, valoración de riesgo y manejo en pacientes con cuidados paliativos. *Med Paliat*. 2018;25(4):281-290. doi:10.1016/j.medipa.2016.12.002
24. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. Longo DL, ed. *N Eng J Med*. 2016;374(13):1253-1263. doi:10.1056/NEJMra1507771
25. Rodríguez-Martos A, Navarro R, Vecino C. Validación de los cuestionarios KFA (CBA) y CAGE para el diagnóstico del alcoholismo. 1986;11:132-139.
26. Butler SF, Budman SH, Fanciullo GJ. Cross-Validation of a Screener to Predict Opioid Misuse in Chronic Pain Patients (SOAPP-R). *J Addict Med*. 2009;3(2):66-73. doi:10.1097/ADM.0b013e31818e41da
27. Arthur J, Hui D. Safe Opioid Use: Management of Opioid-Related Adverse Effects and Aberrant Behaviors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(3):387-403. doi:10.1016/j.hoc.2018.01.003
28. Dalal S, Bruera E. Pain Management for Patients With Advanced Cancer in the Opioid Epidemic Era. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:24-35. doi:10.1200/EDBK\_100020
29. 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*. 2005;19(6):466-476. doi:10.1191/0269216305pm1055oa
30. Dalal S, Hui D, Nguyen L. Achievement of personalized pain goal in cancer patients referred to a supportive care clinic at a comprehensive cancer center. *Cancer*. 2012;118(15):3869-3877. doi:10.1002/cncr.26694
31. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain*. 1995;61(2):277-284. doi:10.1016/0304-3959(94)00178-h
32. Carmona M, Manuel J. Dolor y síntomas no expresados: la otra demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:9-14. doi:10.1016/j.regg.2009.05.010
33. Wary B, Doloplus C. [Doloplus-2, a scale for pain measurement]. *Soins Gerontol*. 1999;(19):25-27.

34. Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T. Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs*. 2004;5(1):37-49. doi:10.1016/j.pmn.2003.10.001
35. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4(1):9-15. doi:10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7
36. Merskey H, Bogduk N. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: International Association for the Study of Pain. Task Force on Taxonomy, ed. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. IASP Press; :209-214.
37. Monsalve V, Gómez-carretero P, Soriano J. Intervención psicológica en dolor oncológico: un estudio de revisión. *Psicooncología*. 2006;3(1):139-152.
38. Maté Méndez J. Sufrimiento en el paciente oncológico al final de la vida. <http://purl.org/dc/dcmitype/Text>. Universitat Autònoma de Barcelona; 2014. Accessed November 11, 2020. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=88348>
39. Hanks GW. Opioid-responsive and opioid-non-responsive pain in cancer. *Br Med Bull*. 1991;47(3):718-731. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072503
40. Breitbart W. Psychiatric management of cancer pain. *Cancer*. 1989;63(11 Suppl):2336-2342. doi:10.1002/1097-0142(19890601)63:11<2336::aid-cncr2820631144>3.0.co;2-7
41. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer*. 1982;50(9):1913-1918. doi:10.1002/1097-0142(19821101)50:9<1913::aid-cncr2820500944>3.0.co;2-r
42. Spiegel D, Bloom JR. Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosom Med*. 1983;45(4):333-339. doi:10.1097/00006842-198308000-00007
43. Payne D, Jacobsen P, Breitbart W, Passik S, Rosenfeld B, McDonald M. Negative thoughts related to pain are associated with greater pain, distress and disability in AIDS patients. Presented at: 13th scientific meeting of the American Pain Society; 1994; Miami, FL USA.
44. Syrjala KL, Chapko ME. Evidence for a biopsychosocial model of cancer treatment-related pain. *Pain*. 1995;61(1):69-79. doi:10.1016/0304-3959(94)00153-6
45. Hodges LJ, Humphris GM, Macfarlane G. A meta-analytic investigation of the relationship between the psychological distress of cancer patients and their carers. *Soc Sci Med*. 2005;60(1):1-12. doi:10.1016/j.socscimed.2004.04.018
46. Saunders, C. Care of patients suffering from terminal illness at St. Joseph's Hospice, Hackney, London. *Nursing Mirror*. Published online 1964:7-10.
47. Ministry of Health Malaysia. Clinical Practice Guideline. Management Cancer Pain.; 2010. <https://www.moh.gov.my/moh/attachments/6098.pdf>
48. Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med*. 1973;78(2):173-181. doi:10.7326/0003-4819-78-2-173
49. Cleeland CS, Tearnan BH. Behavioral control of cancer pain. In: Holzman AD, Turk DC, ed. *Pain Management: A Handbook of Psychological Treatment Approaches*. Pergamon Press; 1986:193-212.
50. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA*. 2003;290(18):2476-2479. doi:10.1001/jama.290.18.2476

51. Chapman CR. Psychological interventions of pain: potentials mechanisms. In: R. Payne, RB. Pat & CS Hill, ed. *Assessment and Treatment of Cancer Pain*. Vol 12. Progress in pain research and management. WA:IASP Press; 1998:145-156.
52. Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1703-1711. doi:10.1200/JCO.2013.54.4825
53. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(5):526-542. doi:10.1016/s0885-3924(02)00497-9
54. Holland JC. Anxiety and cancer: the patient and the family. *J Clin Psychiatry*. 1989;50 Suppl:20-25.
55. Payne DK, Massie MJ. Anxiety in palliative care. In: *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. Oxford University Press; 2000:63-74.
56. Rabkin JG, Goetz RR, Remien RH. Stability of mood despite HIV illness progression in a group of homosexual men. *Am J Psychiatry*. 1997;154(2):231-238. doi:10.1176/ajp.154.2.231
57. Maté Méndez J, Ochoa Arnedo C, Hernández Ribas R, Segalàs Cosí C. Síntomas psicológicos y psiquiátricos: Depresión. In: Julià-Torras J, Serrano Bermúdez G, ed. *Manual Control de Síntomas En Pacientes Con Cáncer*. 4ª. Arán; 2019.
58. Breitbart W, Bruera E, Chochinov H, Lynch M. Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(2):131-141. doi:10.1016/0885-3924(94)00075-v
59. Bukberg J, Penman D, Holland JC. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med*. 1984;46(3):199-212. doi:10.1097/00006842-198405000-00002
60. Wilson KG. Diagnosis and management of depression in Palliative Care. In: *The Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. Oxford University Press; 2000:25-44.
61. Chochinov HM, Wilson KG, Enns M. Prevalence of depression in the terminally ill: effects of diagnostic criteria and symptom threshold judgments. *Am J Psychiatry*. 1994;151(4):537-540. doi:10.1176/ajp.151.4.537
62. Farberow NL, Shneidman ES, Leonard CV. Suicide among general medical and surgical hospital patients with malignant neoplasms. *Med Bull Vet Adm*. 1963;MB-9:1-11.
63. Fox BH, Stanek EJ, Boyd SC. Suicide rates among cancer patients in Connecticut. *J Chronic Dis*. 1982;35(2):89-100. doi:10.1016/0021-9681(82)90110-2
64. Louhivuori KA, Hakama M. Risk of suicide among cancer patients. *Am J Epidemiol*. 1979;109(1):59-65. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112659
65. Farberow NL, Ganzler S, Cutter F, Reynolds D. An eight-year survey of hospital suicides. *Suicide & Life-Threat Behav*. 1971;1:184-202.
66. Chochinov HM, Wilson KG, Enns M. Desire for death in the terminally ill. *Am J Psychiatry*. 1995;152(8):1185-1191. doi:10.1176/ajp.152.8.1185
67. Zurro AM, Pérez JFC. *Compendio de Atención Primaria: Conceptos, organización y práctica clínica*. 6ª. Elsevier España; 2008.
68. *Guía de Cuidados Paliativos*. SECPAL Accessed October 4, 2020. <https://www.secpal.com/CUIDADOS-PALIATIVOS-LA-FAMILIA-DE-LA-PERSONA-ENFERMA>
69. Chapman CR, Gavrin J. Suffering and its relationship to pain. *J Palliat Care*. 1993;9(2):5-13.

70. Bayés R, Arranz P, Barbero J, Barreto P. Propuesta de un modelo integral para una intervención terapéutica paliativa. *SIDA STUDI. Med Paliat.* 1996;(3):114-121.
71. Psychological, rehabilitative, and integrative therapies for cancer pain. UpToDate. Accessed October 4, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/psychological-rehabilitative-and-integrative-therapies-for-cancer-pain>
72. San Bartolomé J. Valoración y análisis de la estrategia de afrontamiento de los enfermos oncológicos con dolor crónico. *Revista Enfermería CyL.* 2014;6(2):74-92.
73. Soucase B, Monsalve V, Soriano JF. Afrontamiento del dolor crónico: el papel de las variables de valoración y estrategias de afrontamiento en la predicción de la ansiedad y la depresión en una muestra de pacientes con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12(1):8-16.
74. Breitbart W, Passik S, Payne D. Psychological and psychiatric interventions in pain control. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N, ed. *The Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 2ª. Oxford University Press; 1997:437-454.
75. CJ Getto, Heaton RK. *Psychosocial pain inventory manual*. Odessa, Fla: Psychological Assesment, 1985.
76. Warth M, Zöller J, Köhler F. Psychosocial Interventions for Pain Management in Advanced Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(1):3. doi:10.1007/s11912-020-0870-7
77. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. *Cancer J.* 2019;25(5):343-348. doi:10.1097/PPO.0000000000000399
78. Martínez-Nicolás I, Ángel-García D, Saturno PJ, López-Soriano F. [Cancer pain management: Systematic review and critical appraisal of clinical practice guidelines]. *Rev Calid Asist.* 2016;31(1):55-63. doi:10.1016/j.calí.2015.06.009
79. Fishman B, Loscalzo M. Cognitive-behavioral interventions in management of cancer pain: principles and applications. *Med Clin North Am.* 1987;71(2):271-287. doi:10.1016/s0025-7125(16)30870-7
80. Cleeland CS. Nonpharmacological management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1987;2(2):S23-S28. doi:10.1016/S0885-3924(87)80037-4
81. MSW ML, PhD PBJ. Practical Behavioral Approaches to the Effective Management of Pain and Distress. *J Psychosoc Oncol.* 1990;8(2-3):139-169. doi:10.1300/J077v08n02\_08
82. Kirsch I, Braffman W. Imaginative Suggestibility and Hypnotizability. *Curr Dir Psychol Sci.* 2001;10(2):57-61. doi:10.1111/1467-8721.00115
83. Hilton L, Hempel S, Ewing BA. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med.* 2017;51(2):199-213. doi:10.1007/s12160-016-9844-2
84. Rodríguez Vega B, Bayón Pérez C, PalaoTarrero A. Mindfulness-based narrative therapy for depression in cancer patients. *Clin Psychol Psychother.* 2014;21(5):411-419. doi:10.1002/cpp.1847
85. Muñoz San José A, Oreja-Guevara C, Cebolla Lorenzo S, Carrillo Notario L, Rodríguez Vega B, Bayón Pérez C. Psychotherapeutic and psychosocial interventions for managing stress in multiple sclerosis: the contribution of mindfulness-based interventions. *Neurol Barc Spain.* 2016;31(2):113-120. doi:10.1016/j.nrl.2015.07.014
86. Simpson R, Mair FS, Mercer SW. Mindfulness-based stress reduction for people with multiple sclerosis - a feasibility randomised controlled trial. *BMC Neurol.* 2017;17(1):94. doi:10.1186/s12883-017-0880-8

87. Hess D. Mindfulness-Based Interventions for Hematology and Oncology Patients with Pain. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):493-504. doi:10.1016/j.hoc.2018.01.013
88. Mendoza ME, Capafons A, Gralow JR, et al. Randomized controlled trial of the Valencia model of waking hypnosis plus CBT for pain, fatigue, and sleep management in patients with cancer and cancer survivors. *Psychooncology.* 2017;26(11):1832-1838. doi:10.1002/pon.4232
89. Montgomery GH, Schnur JB, Kravits K. Hypnosis for Cancer Care: Over 200 Years Young. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):31-44. doi:10.3322/caac.21165
90. Lee JH. The Effects of Music on Pain: A Meta-Analysis. *J Music Ther.* 2016;53(4):430-477. doi:10.1093/jmt/thw012
91. Adashek JJ, Subbiah IM. Caring for the caregiver: a systematic review characterising the experience of caregivers of older adults with advanced cancers. *ESMO Open.* 2020;5(5). doi:10.1136/esmoopen-2020-000862
92. Badr H. Psychosocial Interventions for Patients With Advanced Cancer and Their Families. *Am J Lifestyle Med.* 2016;10(1):53-63. doi:10.1177/1559827614530966
93. Porter LS, Keefe FJ, Garst J, McBride CM, Baucom D. Self-efficacy for managing pain, symptoms, and function in patients with lung cancer and their informal caregivers: associations with symptoms and distress. *Pain.* 2008;137(2):306-315. doi:10.1016/j.pain.2007.09.010
94. Porter LS, Samsa G, Steel JL. Caregiver-guided pain coping skills training for patients with advanced cancer: Background, design, and challenges for the CaringPals study. *Clin Trials.* 2019;16(3):263-272. doi:10.1177/1740774519829695
95. Sherman DW. Reciprocal suffering: the need to improve family caregivers' quality of life through palliative care. *J Palliat Med.* 1998;1(4):357-366. doi:10.1089/jpm.1998.1.357
96. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(3):182-196. doi:10.3322/caac.21453
97. Huang R, Jiang L, Cao Y. Comparative Efficacy of Therapeutics for Chronic Cancer Pain: A Bayesian Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2019;37(20):1742-1752. doi:10.1200/JCO.18.01567
98. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and following breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):194-232. doi:10.3322/caac.21397
99. Lyman GH, Bohlke K, Cohen L. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pr.* 2018;14(8):495-499. doi:10.1200/JOP.18.00283
100. Adult Cancer Pain.NCCN.1.2020. Accessed January 29, 2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pain.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf)
101. Gao Y, Wei Y, Yang W, et al. The Effectiveness of Music Therapy for Terminally Ill Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2019;57(2):319-329. doi:10.1016/j.jpainsymman.2018.10.504
102. Huang ST, Good M, Zauszniewski JA. The effectiveness of music in relieving pain in cancer patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2010;47(11):1354-1362. doi:10.1016/j.ijnurstu.2010.03.008
103. Kwekkeboom KL, Cherwin CH, Lee JW, Wanta B. Mind-body treatments for the pain-fatigue-sleep disturbance symptom cluster in persons with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(1):126-138. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.05.022

104. Puchalski C, Ferrell B, Virani R, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: the report of the Consensus Conference. *J Palliat Med.* 2009;12(10):885-904. doi:10.1089/jpm.2009.0142
105. Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care.* 2007;24(1):13-19. doi:10.1177/1049909106295431
106. Saunders C. *The Management of Terminal Illness.* Hospital Medicine Publications
107. Porta J, Tuca A, Gómez-Batiste X. *Manual de Control de Síntomas En Pacientes Con Cáncer Avanzado y Terminal.* 2ª. Aran Ediciones; 2008.
108. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. World Health Organization; 2019. Accessed November 2, 2020. <http://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/>
109. Magee D, Jhanji S, Poulgiannis G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain in cancer patients: a systematic review and reappraisal of the evidence - PubMed. *Br J Anaesthe.* 2019;123(2):e412-23.
110. Nabal N, Librada S, Redondo M, Usa 20894. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer: a systematic review of the literature. *Palliat Med.* 2012;26(4):305-312.
111. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 2020;34(4):444-453. doi:10.1177/0269216319896955
112. Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med.* 1984;77(1A):78-83. doi:10.1016/s0002-9343(84)80023-6
113. Stambaugh JE, Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44(6):665-669. doi:10.1038/clpt.1988.209
114. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(6):1145-1159. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.03.008
115. Liu Z, Xu Y, Liu ZL. Combined application of diclofenac and celecoxib with an opioid yields superior efficacy in metastatic bone cancer pain: a randomized controlled trial. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(5):980-985. doi:10.1007/s10147-017-1133-y
116. Curtis E, Fuggle N, Shaw S. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl 1):25-44. doi:10.1007/s40266-019-00664-x
117. Bally M, Dendukuri N, Rich B. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017;357:j1909. doi:10.1136/bmj.j1909
118. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. [https://www.aemps.gob.es/informa/ni-muh\\_fv\\_15-2012/](https://www.aemps.gob.es/informa/ni-muh_fv_15-2012/)
119. Walker C. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *Int J Rheumatol.* 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/1302835
120. McNicol E, Strassels SA, Goudas L et al. AINEs o paracetamol, solos o combinados con opiáceos, para el dolor por cáncer. *Biblioteca Cochrane Plus* 2008. 2004;(1).

121. Flórez J. Farmacología Humana: Sección IV Farmacología de La Inflamación. Ediciones Científicas y Técnicas, SA; 1994.
122. Monografías de Medicamentos: Tratamiento del dolor. In: Catálogo de Medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Colección Consejo Plus. ; 2021. <https://www.portalfarma.com/Inicio/coleconconsejo/versionclasica/catalogomedicam/Paginas/catalogomedicamentos.aspx>
123. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):436-442. doi:10.1200/JCO.2015.61.0733
124. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(1). doi:10.1002/14651858.CD012508
125. González-Barboteo J, Porta-Sales J. Tratamiento del dolor. In: Julià Torras J SBS, ed. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. 4ª. Arán; 2019.
126. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68. doi:10.1016/S1470-2045(12)70040-2
127. Straube C, Derry S, Jackson KC. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD006601. doi:10.1002/14651858.CD006601.pub4
128. Montastruc F, Benevent J, Chebane L. Vomiting and constipation associated with tramadol and codeine: a comparative study in VigiBase®. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(12):1673-1674. doi:10.1007/s00228-018-2536-z
129. Wiffen PJ, Wee B, Derry S. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(7). doi:10.1002/14651858.CD012592.pub2
130. Riley J, Branford R, Droney J, et al. Morphine or Oxycodone for Cancer-Related Pain? A Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(2):161-172. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.05.021
131. Leppert W, Nosek K. Comparison of the Quality of Life of Cancer Patients with Pain Treated with Oral Controlled-Release Morphine and Oxycodone and Transdermal Buprenorphine and Fentanyl. *Curr Pharm Des.* 2019;25(30):3216-3224. doi:10.2174/1381612825666190717091230
132. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief. Published online 2016:20.
133. Bennett MI, Graham J, Schmidt-Hansen M. Prescribing strong opioids for pain in adult palliative care: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;344(may23 1):e2806-e2806. doi:10.1136/bmj.e2806
134. Thompson J. Opioids and cancer pain. *Int J Palliat Nurs.* 2018;24(11):536-538. doi:10.12968/ijpn.2018.24.11.536
135. Corli O, Floriani I, Roberto A. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV “real life” trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol.* 2016;27(6):1107-1115. doi:10.1093/annonc/mdw097
136. Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* Published online 2015:e593-599. doi:10.14694/EdBook\_AM.2015.35.e593
137. Jara C, Del Barco S, Grávalos C. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018;20(1):97-107. doi:10.1007/s12094-017-1791-2

138. George B, Minello C, Allano G, Maindet C, Burnod A, Lemaire A. Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook. *Support Care Cancer*. 2019;27(8):3105-3118. doi:10.1007/s00520-019-04828-8
139. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):661-675. doi:10.1007/s00520-016-3447-0
140. Escobar Y, Mondéjar R. Tratamiento del Dolor. In: Manual SEOM de Cuidados. 2ª. ; 2014. Accessed November 27, 2020. <https://seom.org/publicaciones/publicaciones-seom/libros-cuidados-continuos>
141. Linda L. Emanuel, MD, PhD; Frank D. Ferris, MD; Charles F. von Gunten, MD, PhD; Joshua M. Hauser, MD; Jamie H. Von Roenn, MD. The Last Hours of Living: Practical Advice for Clinicians. *Medscape Intern Med*. Published online March 24, 2015. Accessed November 27, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/716463>
142. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Castañón E. Chronic opioid therapy in long-term cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(2):236-250. doi:10.1007/s12094-016-1529-6
143. Haider A, Zhukovsky DS, Meng YC, et al. Opioid Prescription Trends Among Patients With Cancer Referred to Outpatient Palliative Care Over a 6-Year Period. *J Oncol Pr*. 2017;13(12):e972-e981. doi:10.1200/JOP.2017.024901
144. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003868. doi:10.1002/14651858.CD003868.pub4
145. Nosek K, Leppert W, Nosek H. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Devel Ther*. 2017;11:2409-2419. doi:10.2147/DDDT.S141007
146. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD011669. doi:10.1002/14651858.CD011669.pub2
147. Dolor Oncològic. Accessed November 2, 2020. [http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies\\_i\\_protocols/](http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/)
148. Wang DD, Ma TT, Zhu HD. Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(Supplement):S14-S21. doi:10.4103/0973-1482.171368
149. Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SMJ. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer Care*. 2016;65:121-129. doi:10.1016/j.ejca.2016.06.025
150. Moryl N, Bokhari A, Griffo Y. Does transdermal fentanyl work in patients with low BMI? Patient-reported outcomes of pain and percent pain relief in cancer patients on transdermal fentanyl. *Cancer Med*. 2019;8(18):7516-7522. doi:10.1002/cam4.2479
151. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Informe 2015. Accessed April 26, 2021. <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20seguras%20opioides%202015.pdf>
152. MRI Safety. Transdermal Medication Patches and Other Drug Delivery Patches. [http://www.mrisafety.com/SafetyInformation\\_view.php?editid1=198](http://www.mrisafety.com/SafetyInformation_view.php?editid1=198)
153. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer*. 2010;116(2):520-528. doi:10.1002/cncr.24754

154. Mercadante S, Bruera E. Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(3):998-1003. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.10.017
155. González-Barboteo J, Serrano-Bermúdez J, Porta-Sales J, Julià-Torras J. Manual de Rotación de Opioides.; 2019.
156. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*. 2001;9(2):73-83. doi:10.1007/s005200000180
157. Mancini IL, Hanson J, Neumann CM, Bruera ED. Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: a retrospective study. *J Palliat Med*. 2000;3(1):49-56. doi:10.1089/jpm.2000.3.49
158. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*. 2002;5(1):127-138. doi:10.1089/10966210252785097
159. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, et al. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain*. 2014;15(4):321-337. doi:10.1016/j.jpain.2014.01.494
160. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(1 Pt 2):166-174. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04633.x
161. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD003870. doi:10.1002/14651858.CD003870.pub6
162. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(2):117-128. doi:10.1136/bmjspcare-2017-001457
163. Löwenstein O, Leyendecker P, Lux EA. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:12. doi:10.1186/1472-6904-10-12
164. Ficha técnica de targin. Accessed November 2, 2020. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71125/71125\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71125/71125_ft.pdf)
165. Sanz J. Oxycodona. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12(8):525-531.
166. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50(6):1837-1841. doi:10.1212/wnl.50.6.1837
167. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2003;105(1-2):71-78. doi:10.1016/s0304-3959(03)00160-x
168. Wang X, Jiang H, Zhao M. Treatment of opioid dependence with buprenorphine/naloxone sublingual tablets: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Asia Pac Psychiatry*. 2019;11(1):e12344. doi:10.1111/appy.12344
169. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res*. 2017;10:1963-1972. doi:10.2147/JPR.S140320
170. Villarejo-Díaz DM, Murillo-Zaragoza DJR, Alvarado-Hernández DH. FARMACOLOGÍA DE LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES. 1:32.

171. Drug Interactions Checker - Medscape Drug Reference Database. Accessed November 20, 2020. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
172. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011460. doi:10.1002/14651858.CD011460.pub2
173. Carmona-Bayonas A, Jiménez Fonseca P, Virizuela Echaburu J. Tapentadol for Cancer Pain Management: A Narrative Review. *Pain Pr.* 2017;17(8):1075-1088. doi:10.1111/papr.12556
174. Kress HG, Coluzzi F. Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives. *J Pain Res.* 2019;12:1553-1560. doi:10.2147/JPR.S191543
175. Mercadante S. The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management: a systematic and critical review. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(11):1965-1969. doi:10.1080/03007995.2017.1379981
176. Abi-Aad KR, Derian A. Hydromorphone. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2020. Accessed November 27, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470393/>
177. Coluzzi F, Taylor Jr. R, Pergolizzi Jr. JV, Mattia C, Raffa RB. Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts - titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering). *Rev Bras Anestesiol.* 2016;66(3):310-317. doi:10.1016/j.bjane.2014.09.005
178. Kumar V, Garg R, Gupta N. Cautious use and optimal dose of morphine for relieving malignant pain in a complex patient with multiple comorbidities. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. doi:10.1136/bcr-2016-217174
179. Davison SN, Moss AH. Supportive Care: Meeting the Needs of Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(10):1879-1880. doi:10.2215/CJN.06800616
180. Song EK, Shim H, Han HS, et al. A prospective multicentre study to evaluate the efficacy and tolerability of osmotic release oral system (OROS) hydromorphone in opioid-naïve cancer patients: Results of the Korean South West Oncology Group study. *Pain Res Manag.* 2015;20(6):293-299. doi:10.1155/2015/458389
181. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630-1635. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
182. Li T, Mizrahi D, Goldstein D. Chemotherapy and peripheral neuropathy. *Neurol Sci.* 2021;42(10):4109-4121. doi:10.1007/s10072-021-05576-6
183. Roberto A, Deandrea S, Greco MT. Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates From a Systematic Review of Published Literature and Results From a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(6):1091-1102.e4. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336
184. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain.* 2012;153(2):359-365. doi:10.1016/j.pain.2011.10.028
185. Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N. Neuropathic cancer pain: Prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med.* 2013;27(8):714-721. doi:10.1177/0269216312464408
186. Berger A, Dukes E, Mercadante S. Use of antiepileptics and tricyclic antidepressants in cancer patients with neuropathic pain. *Eur J Cancer Care.* 2006;15(2):138-145. doi:10.1111/j.1365-2354.2005.00624.x

187. Chaparro LE, Wiffen PJ. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(7):CD008943. doi:10.1002/14651858.CD008943.pub2
188. Gilron I, Tu D, Holden RR. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. Pain. 2015;156(8):1440-1448. doi:10.1097/j.pain.0000000000000149
189. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T. Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08). J Pain Symptom Manage. 2019;58(4):645-653. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.06.020
190. Gilron I, Bailey JM, Tu D. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet. 2009;374(9697):1252-1261. doi:10.1016/S0140-6736(09)61081-3
191. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(28):3325-3348. doi:10.1200/JCO.20.01399
192. Moore RA, Derry S, Aldington D. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD008242. doi:10.1002/14651858.CD008242.pub3
193. Hearn L, Derry S, Phillips T. Imipramine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(5):CD10769. doi:10.1002/14651858.CD10769.pub2
194. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1(1):CD011209. doi:10.1002/14651858.CD011209.pub2
195. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
196. Christoforou J, Karasneh J, Manfredi M, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Non-opioid pain management of head and neck chemo/radiation-induced mucositis: A systematic review. Oral Dis. 2019;25 Suppl 1:182-192. doi:10.1111/odi.13074
197. Rossignol J, Cozzi B, Liebaert F, et al. High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies. Support Care Cancer. 2019;27(8):3053-3059. doi:10.1007/s00520-018-4618-y
198. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(8):CD011091. doi:10.1002/14651858.CD011091.pub2
199. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD007115. doi:10.1002/14651858.CD007115.pub3
200. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Graeff A, Jongen JLM, et al. Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. Pain Pr. 2017;17(3):409-419. doi:10.1111/papr.12459
201. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014;32(18):1941-1967. doi:10.1200/JCO.2013.54.0914
202. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(13):1359-1367. doi:10.1001/jama.2013.2813

203. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(5):787-793. doi:10.1007/s00280-018-3664-y
204. Yang YH, Lin JK, Chen WS, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. *Support Care Cancer*. 2012;20(7):1491-1497. doi:10.1007/s00520-011-1237-2
205. Salehifar E, Janbabaei G, Hendouei N. Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig*. 2020;40(3):249-257. doi:10.1007/s40261-019-00882-6
206. Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(5):866-871. doi:10.1007/s10147-015-0810-y
207. Avan R, Janbabaei G, Hendouei N, et al. The effect of pregabalin and duloxetine treatment on quality of life of breast cancer patients with taxane-induced sensory neuropathy: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2018;23:52. doi:10.4103/jrms.JRMS\_1068\_17
208. Amr YM, Yousef AAAM. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain*. 2010;26(5):381-385. doi:10.1097/AJP.0b013e3181cb406e
209. Durand JP, Deplanque G, Montheil V. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23(1):200-205. doi:10.1093/annonc/mdr045
210. Kus T, Aktas G, Alpak G, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2085-2091. doi:10.1007/s00520-015-3009-x
211. Derry S, Bell RF, Straube S. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD007076. doi:10.1002/14651858.CD007076.pub3
212. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938. doi:10.1002/14651858.CD007938.pub4
213. Jordan RI, Mulvey MR, Bennett MI. A critical appraisal of gabapentinoids for pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(2):108-117. doi:10.1097/SPC.0000000000000337
214. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012;29(3):177-182. doi:10.1177/1049909111412539
215. Magnowska M, Iżycka N, Kapoła-Czyż J. Effectiveness of gabapentin pharmacotherapy in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ginek Pol*. 2018;89(4):200-204. doi:10.5603/GP.a2018.0034
216. Smith DK, Cmelak A, Niermann K. Preventive use of gabapentin to decrease pain and systemic symptoms in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation. *Head Neck*. 2020;42(12):3497-3505. doi:https://doi.org/10.1002/hed.26407
217. Jiang Y, Li J, Lin H, et al. The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and morphine consumption after breast cancer surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e11581. doi:10.1097/MD.00000000000011581
218. Gül ŞK, Tepetam H, Gül HL. Duloxetine and pregabalin in neuropathic pain of lung cancer patients. *Brain Behav*. 2020;10(3):e01527. doi:10.1002/brb3.1527

219. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD010567. doi:10.1002/14651858.CD010567.pub2
220. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD005451. doi:10.1002/14651858.CD005451.pub3
221. Zhou M, Chen N, He L. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD007963. doi:10.1002/14651858.CD007963.pub3
222. Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9(7):442-445. doi:10.1016/0885-3924(94)90200-3
223. Haywood A, Good P, Khan S. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD010756. doi:10.1002/14651858.CD010756.pub2
224. Eastman P, Currow DC, Fazekas B, Brown L, Le B. Oral dexamethasone in the management of cancer-related pain: A feasibility study. *Palliat Med.* 2019;33(4):477-478. doi:10.1177/0269216319827802
225. Fabregat C, Almendros S, Navarro-Martin A, Gonzalez J. Pain Flare-Effect Prophylaxis With Corticosteroids on Bone Radiotherapy Treatment: A Systematic Review. *Pain Pract.* 2020;20(1):101-109. doi:10.1111/papr.12823
226. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003345. doi:10.1002/14651858.CD003345.pub2
227. Lee JT, Sanderson CR, Xuan W, Agar M. Lidocaine for Cancer Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Palliat Med.* 2019;22(3):326-334. doi:10.1089/jpm.2018.0257
228. de León-Casasola OA, Mayoral V. The topical 5% lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a reappraisal of the clinical evidence. *J Pain Res.* 2016;9:67-79. doi:10.2147/JPR.S99231
229. Junta directiva de la Sociedad Española del Dolor. Posicionamiento de La Sociedad Española Del Dolor (SED) Ante La Revisión de Precio y Establecimiento de Visado Para El Medicamento VERSATIS®; 2018.
230. Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW, et al. Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). *Support Care Cancer.* 2009;17(4):451-460. doi:10.1007/s00520-008-0542-x
231. Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9(8):500-509. doi:10.1016/0885-3924(94)90111-2
232. Lind G, Schechtmann G, Winter J. Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long-term outcome of a pilot study. *Eur J Pain.* 2008;12(1):132-136. doi:10.1016/j.ejpain.2007.03.011
233. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):71-78. doi:10.1016/s0014-2999(01)01307-3
234. Aiyyer R, Mehta N, Gungor S. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J Pain.* 2018;34(5):450-467. doi:10.1097/AJP.0000000000000547
235. Michelet D, Brasher C, Horlin AL. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain.* 2018;22(4):632-646. doi:10.1002/ejp.1153

236. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Rep.* 2018;3(5). doi:10.1097/PR9.0000000000000674
237. Mercadante S, Caruselli A, Casuccio A. The use of ketamine in a palliative-supportive care unit: a retrospective analysis. *Ann Palliat Med.* 2018;7(2):205-210. doi:10.21037/apm.2018.01.01
238. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med.* 2013;14(10):1505-1517. doi:10.1111/pme.12182
239. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain.* 1998;75(2-3):349-354. doi:10.1016/s0304-3959(98)00014-1
240. Weinbroum AA, Bender B, Bickels J. 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.* 2003;97(9):2334-2340. doi:10.1002/cncr.11330
241. 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.* 2007;33(4):365-371. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.09.017
242. Duedahl TH, Romsing J, Moiniche S. A Qualitative Systematic Review of Peri-Operative Dextromethorphan in Post-Operative Pain. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2006. Accessed November 23, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72791/>
243. Reddy S, Patt RB. The benzodiazepines as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9(8):510-514. doi:10.1016/0885-3924(94)90112-0
244. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009486. doi:10.1002/14651858.CD009486.pub2
245. Haider A, Azhar A, Nguyen K. Concurrent use of opioids with benzodiazepines or nonbenzodiazepine sedatives among patients with cancer referred to an outpatient palliative care clinic. *Cancer.* 2019;125(24):4525-4531. doi:10.1002/cncr.32484
246. Messegueur A, Planells-Cases R, Ferrer-Montiel A. Physiology and Pharmacology of the Vanilloid Receptor. *Curr Neuropharmacol.* 2006;4(1):1-15.
247. Gálvez R, Navez ML, Moyle G, Maihöfner C, Stoker M, Ernault E, Nurmikko TJ, Attal N. Capsaicin 8% Patch Repeat Treatment in Nondiabetic Peripheral Neuropathic Pain: A 52-Week, Open-Label, Single-Arm, Safety Study. *Clin J Pain.* 2017 Oct; 33(10): 921-931.
248. Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(11):1377-1387. doi:10.1080/14656566.2020.1759550
249. Anand P, Elsaifa E, Privitera R, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res.* 2019;12:2039-2052. doi:10.2147/JPR.S213912
250. Filipczak-Bryniarska I, Krzyzewski RM, Kucharz J, et al. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. *Med Oncol.* 2017;34(9):162. doi:10.1007/s12032-017-1015-1
251. Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2016;20(2):316-328. doi:10.1002/ejp.731

252. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(8):2974-2980. doi:10.1200/JCO.1997.15.8.2974
253. Gálvez R, Navez ML, Moyle G. Capsaicin 8% Patch Repeat Treatment in Nondiabetic Peripheral Neuropathic Pain: A 52-Week, Open-Label, Single-Arm, Safety Study. *Clin J Pain.* 2017;33(10):921-931. doi:10.1097/AJP.0000000000000473
254. qutenza-epar-product-information\_en.pdf. Accessed February 16, 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qutenza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qutenza-epar-product-information_en.pdf)
255. Weinfurt KP, Castel LD, Li Y, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. Health-related quality of life among patients with breast cancer receiving zoledronic acid or pamidronate disodium for metastatic bone lesions. *Med Care.* 2004;42(2):164-175. doi:10.1097/01.mlr.0000108746.69256.45
256. Saad F, Ivanescu C, Phung D, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(1):110-116. doi:10.1038/pcan.2016.62
257. F. S, A. L, R. C, Y.-M. C, M. S, R. C. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007;110(8):1860-1867.
258. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48(4):677-692. doi:10.1016/j.bone.2010.11.020
259. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):59-65. doi:10.1200/JCO.1993.11.1.59
260. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Eng J Med.* 1996;335(24):1785-1791. doi:10.1056/NEJM199612123352401
261. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):846-854. doi:10.1200/JCO.1999.17.3.846
262. Tu SM, Lin SH, Logothetis C. Re: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2003;95(15):1174-1175. doi:10.1093/jnci/djg020
263. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-882. doi:10.1093/jnci/djh141
264. Berenson JR, Rosen LS, Howell A. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer.* 2001;91(7):1191-1200. doi:10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1191::aid-cnrc1119>3.0.co;2-0
265. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer.* 2003;98(8):1735-1744. doi:10.1002/cncr.11701
266. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S. 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.* 2003;21(16):3150-3157. doi:10.1200/JCO.2003.04.105

267. Prommer EE. Toxicity of Bisphosphonates. *J Palliat Med.* 2009;12(11):1061-1065. doi:10.1089/jpm.2009.9936
268. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):906-912. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6316
269. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):663-670. doi:10.1016/S1470-2045(13)70174-8
270. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial - PubMed. Accessed November 20, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030702/>
271. EMA. EPAR Xgeva(R)- Denosumab. Accessed February 2, 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_en.pdf)
272. Sun L, Yu S. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(4):399-403. doi:10.1097/COC.0b013e31824be20e
273. Menshawy A, Mattar O, Abdulkarim A, et al. Denosumab versus bisphosphonates in patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2018;26(4):1029-1038. doi:10.1007/s00520-018-4060-1
274. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain.* 2009;13(4):331-338. doi:10.1016/j.ejpain.2008.06.014
275. Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, et al. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: A review of international and national guidelines. *BMJ Support Palliat Care.* Published online June 6, 2018. doi:10.1136/bmjspcare-2017-001467
276. Pérez-Hernández Antonio Javier Jiménez-López Almudena Sanz-Yagüe Javier Mar-Medina Igor Larrañaga C. Observational Study Evaluating the Economic Impact of Breakthrough Pain in Cancer Patients in Clinical Practice in Spain: The IMDI Study. doi:10.6084/m9.figshare.6635465
277. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(1):57-76. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015
278. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Accuracy of a Diagnostic Algorithm to Diagnose Breakthrough Cancer Pain as Compared with Clinical Assessment. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50(4):495-500. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.05.006
279. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Accuracy of a Diagnostic Algorithm to Diagnose Breakthrough Cancer Pain as Compared with Clinical Assessment. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50(4):495-500. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.05.006
280. Zeppetella G. Dynamics of breakthrough pain vs. pharmacokinetics of oral morphine: Implications for management. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009;18(4):331-337. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.01009.x
281. Zecca E, Brunelli C, Centurioni F, Manzoni A, Pigni A, Caraceni A. Fentanyl sublingual tablets versus subcutaneous morphine for the management of severe cancer pain episodes in patients

receiving opioid treatment: A double-blind, randomized, noninferiority trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):759-765. doi:10.1200/JCO.2016.69.9504

282. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Bianchi M, Casuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(4):352-359. doi:10.1016/j.jpainsymman.2003.09.006
283. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(2):175-179. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.01.013
284. Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: a pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(5):563-567. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.06.012
285. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of Rapid-Onset Oral Fentanyl Formulations vs. Oral Morphine for Cancer-Related Breakthrough Pain: A meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(4):573-580. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.09.009
286. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(4). doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020
287. Mercadante S. Fentanyl buccal tablet for the treatment of cancer-related breakthrough pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;8(1):9-13. doi:10.1586/17512433.2015.977254
288. Rogríguez D, Urrutia G, Escobar Y, Moya J, Murillo M. Efficacy and Safety of Oral or Nasal Fentanyl for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients: A Systematic Review. In: *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. Vol 29. Taylor and Francis Ltd; 2015:228-246. doi:10.3109/15360288.2015.1047554
289. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain*. 2001;91(1-2):123-130. doi:10.1016/s0304-3959(00)00427-9
290. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(8):611-616. doi:10.1093/jnci/90.8.611
291. Rauck RL, Tark M, Reyes E. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2877-2885. doi:10.1185/03007990903368310
292. Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, Kälkner KM, Derrick R, Howell J. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliat Med*. 2010;24(3):286-293. doi:10.1177/0269216309356138
293. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol*. 2007;5(7):327-334.
294. Portenoy RK, Taylor D, Messina J. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain*. 2006;22(9):805-811. doi:10.1097/01.ajp.0000210932.27945.4a
295. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 2010;151(3):617-624. doi:10.1016/j.pain.2010.07.028

296. Davies A, Sitte T, Elsner F, et al. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(2):358-366. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.11.004
297. Kress HG, Orońska A, Kaczmarek Z. 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*. 2009;31(6):1177-1191. doi:10.1016/j.clinthera.2009.05.022
298. Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, et al. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs*. 2016;76(3):315-330. doi:10.1007/s40265-015-0519-2
299. Escobar Álvarez Y, Biete I Solà A, Camba Rodríguez M, et al. Diagnóstico y Tratamiento Del Dolor Irruptivo Oncológico: Recomendaciones de Consenso.
300. Caraceni A, Davies A, Poulain P, et al. S-29 Guidelines for the Management of Breakthrough Pain in Patients With Cancer. Vol 11.; 2013.
301. Wengström Y, Geerling J, Rustøen T. European Oncology Nursing Society breakthrough cancer pain guidelines. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18(2):127-131. doi:10.1016/j.ejon.2013.11.009
302. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, et al. Fentanyl Buccal Tablet vs. Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Randomized, Crossover, Comparison Study. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(5):579-586. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.05.016
303. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Costanzi A, Casuccio A. Fentanyl Pectin Nasal Spray Versus Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Comparative Study. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(1):27-34. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.01.010
304. Mercadante S. Non pharmacological interventions and non-fentanyl pharmacological treatments for breakthrough cancer pain: A systematic and critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122(December 2017):60-63. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.12.016
305. S M, A C. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med*. doi:10.1177/0269216311406577
306. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, et al. Frequency, Outcome, and Predictors of Success Within 6 Weeks of an Opioid Rotation Among Outpatients with Cancer Receiving Strong Opioids. *Oncologist*. 2013;18(2):212. doi:10.1634/theoncologist.2012-0269
307. O D, K M, S K. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med*. doi:10.1177/0269216310384902
308. C Q. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. doi:10.1002/14651858.CD004847
309. S M, E B. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol*. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.12.011
310. Garzón N, J., Sánchez-Blázquez P. Mecanismos de la tolerancia a los opioides en el control del dolor. *Med Paliativa*. 2008;28(40):389-430.
311. Gw P. Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. *Trends in pharmacological sciences*. doi:10.1016/s0165-6147(00)01616-3

312. Ea B, Rj T, Gw P. Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. doi:10.1124/jpet.102.035881
313. Ho ST, Wang JJ, Huang JC. The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia: concentration-dependent or time-dependent? *Anesth Analg*. 2002;95(4):948-951, table of contents. doi:10.1097/00000539-200210000-00029
314. Hayashi T, Ikehata S, Matsuzaki H. Influence of serum albumin levels during opioid rotation from morphine or oxycodone to fentanyl for cancer pain. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(12):1860-1865. doi:10.1248/bpb.b14-00119
315. Kloke M, Rapp M, Bosse B, Kloke O. 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*. 2000;8(6):479-486. doi:10.1007/s005200000153
316. 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*. 2006;14(1):56-64. doi:10.1007/s00520-005-0843-2
317. Rey J, Ross JR, Rutter D, et al. A retrospective study of the association between haematological and biochemical parameters and morphine intolerance in patients with cancer pain. *Palliat Med*. 2004;18(1):19-24. doi:10.1191/0269216304pm856oa
318. Reddy A, Yennurajalingam S, Cruz M de la, et al. Factors Associated With Survival After Opioid Rotation in Cancer Patients Presenting to an Outpatient Supportive Care Center. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(1):92-98. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.08.010
319. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(4):632-641. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.12.024
320. Jia SS, Shang L, Li ME. Modified glasgow prognostic score predicting high conversion ratio in opioid switching from oral oxycodone to transdermal fentanyl in patients with cancer pain. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7606-7612.
321. Mercadante S, Aielli F, Masedu F. Pain characteristics and analgesic treatment in an aged adult population: a 4-week retrospective analysis of advanced cancer patients followed at home. *Drugs Aging*. 2015;32(4):315-320. doi:10.1007/s40266-015-0253-1
322. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J Opioid Manag*. 2008;4(4):213-250. doi:10.5055/jom.2008.0027
323. Rennick A, Atkinson T, Cimino NM, Strassels SA, McPherson ML, Fudin J. Variability in Opioid Equivalence Calculations. *Pain Med*. 2016;17(5):892-898. doi:10.1111/pme.12920
324. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(3):409-417. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.004
325. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res*. 2018;11:2587-2601. doi:10.2147/JPR.S170269
326. Starlander J, Melin-Johansson C, Jonsson H, Axelsson B. Oral-parenteral conversion factor for morphine in palliative cancer care: a prospective randomized crossover pilot study. *Pain Res Manag*. 2011;2011:504034. doi:10.1155/2011/504034
327. 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*. 2010;24(1):9-16. doi:10.1177/0269216309346595

328. Bruera E, Belzile M, Pituskin E. 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*. 1998;16(10):3222-3229. doi:10.1200/JCO.1998.16.10.3222
329. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, Aruga E, Ogata T, Uemori M. A double-blind, randomized comparative study to investigate the morphine to hydromorphone conversion ratio in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(5):442-449. doi:10.1093/jjco/hyy046
330. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain*. 1996;64(3):527-534. doi:10.1016/0304-3959(95)00180-8
331. Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pr*. 2007;7(2):123-129. doi:10.1111/j.1533-2500.2007.00119.x
332. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig*. 2014;34(7):501-511. doi:10.1007/s40261-014-0204-3
333. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3216-3221. doi:10.1200/JCO.1998.16.10.3216
334. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3307-3312. doi:10.1200/JCO.1999.17.10.3307
335. Poulain P, Berleur MP, Lefki S, et al. Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain). *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(5):626-636.e1. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.05.022
336. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47(5):639-646. doi:10.1038/clpt.1990.85
337. Bruera E, Pereira J, Watanabe S. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer*. 1996;78(4):852-857. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960815)78:4<852::AID-CNCR23>3.0.CO;2-T
338. Kornick CA, Santiago-Palma J, Schulman G. A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. *Cancer*. 2003;97(12):3121-3124. doi:10.1002/cncr.11457
339. Walker PW, Palla S, Pei BL, et al. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med*. 2008;11(8):1103-1108. doi:10.1089/jpm.2007.0285
340. González-Barboteo J, Porta-Sales J, Nabal-Vicuña M, et al. Switching Ratio from Parenteral to Oral Methadone 1:1.2 Is Safer Compared with Ratio 1:2 in Patients with Controlled Cancer Pain: A Multicenter Randomized-Controlled Trial (RATIOMTD-010810). *J Palliat Med*. Published online July 29, 2020. doi:10.1089/jpm.2020.0244
341. Good P, Afsharimani B, Movva R, Haywood A, Khan S, Hardy J. Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(3):197-205. doi:10.3109/15360288.2014.938883
342. Schuster M, Bayer O, Heid F. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(9):135-142. doi:10.3238/arztebl.2018.0135

343. Moksnes K, Dale O, Rosland JH. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? a randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer Care*. 2011;47(16):2463-2470. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.047
344. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(9):592-596. doi:10.1056/NEJM199403033300902
345. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2542-2554. doi:10.1200/JCO.2001.19.9.2542
346. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician*. 2006;74(8):1347-1354.
347. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003;4(5):231-256. doi:10.1016/s1526-5900(03)00556-x
348. Goudas L, Carr DB, Bloch R, et al. Management of Cancer Pain: Summary. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001. Accessed November 4, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11837/>
349. Candrilli SD, Davis KL, Iyer S. Impact of constipation on opioid use patterns, health care resource utilization, and costs in cancer patients on opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2009;23(3):231-241. doi:10.1080/15360280903098440
350. Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag*. 2009;5(3):137-144. doi:10.5055/jom.2009.0014
351. Candy B, Jones L, Goodman ML. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD003448. doi:10.1002/14651858.CD003448.pub3
352. 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*. 2008;11(3):492-501. doi:10.1089/jpm.2007.0200
353. Daeninck PJ, Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(4):303-309. doi:10.1016/s0885-3924(99)00086-x
354. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med*. 2012;26(1):50-60. doi:10.1177/0269216311418869
355. Dupoirion D, Stachowiak A, Loewenstein O. A phase III randomized controlled study on the efficacy and improved bowel function of prolonged-release (PR) oxycodone-naloxone (up to 160/80 mg daily) vs oxycodone PR. *Eur J Pain*. 2017;21(9):1528-1537. doi:10.1002/ejp.1054
356. Wong A, Macleod D, Robinson J. Oxycodone/naloxone preparation can cause acute withdrawal symptoms when misused parenterally or taken orally. *Clin Toxicol Phila*. 2015;53(8):815-818. doi:10.3109/15563650.2015.1060486
357. Libran Oriol, A, Rodríguez Trujillo, M. Restrenyiment. In: Julià-Torras, J, Serrano-Bermúdez, G, eds. *Manual de Control de Síntomas En Pacientes Con Cáncer*. 4ª. Aran.
358. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol*. 2009;7(1):39-46.

359. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Eng J Med*. 2008;358(22):2332-2343. doi:10.1056/NEJMoa0707377
360. 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*. 2008;35(5):458-468. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.12.005
361. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(3):367-372. doi:10.1001/jama.283.3.367
362. Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, et al. Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(5):683-690. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.02.234
363. Candy B, Jones L, Vickerstaff V. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(6). doi:10.1002/14651858.CD006332.pub3
364. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Eng J Med*. 2014;370(25):2387-2396. doi:10.1056/NEJMoa1310246
365. Tack J, Lappalainen J, Diva U, Tummala R, Sostek M. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(5):471-480. doi:10.1177/2050640615604543
366. Departament de Salut., Generalitat de Catalunya. Naloxegol en el tractament del restrenyiment induït per opioides en pacients adults amb una resposta inadequada als laxants. Barcelona: Servei Català de la Salut. Published online revisat 2019 207AD.
367. Hale M, Wild J, Reddy J. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(8):555-564. doi:10.1016/S2468-1253(17)30105-X
368. Webster LR, Nalamachu S, Morlion B. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain*. 2018;159(5):987-994. doi:10.1097/j.pain.0000000000001174
369. Katakami N, Harada T, Murata T. Randomized phase III and extension studies: efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1461-1467. doi:10.1093/annonc/mdy118
370. Katakami N, Oda K, Tauchi K. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1921-1928. doi:10.1200/JCO.2016.70.8453
371. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The Management of Opioid-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2019;22(1):90-97. doi:10.1089/jpm.2018.0260
372. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med*. 2011;25(5):442-453. doi:10.1177/0269216311404273
373. Keeley PW. Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. *BMJ Clin Evid*. 2009;2009.
374. Cid M. L. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). 2008;8:521-526.

375. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22(6):997-1006. doi:10.1016/s0885-3924(01)00360-8
376. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer*. 2002;94(6):1836-1853. doi:10.1002/cncr.10389
377. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
378. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23(10):433-441. doi:10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x
379. Breitbart W, Alici Y. Evidence-Based Treatment of Delirium in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(11):1206-1214. doi:10.1200/JCO.2011.39.8784
380. Porta J, Serrano G, González J, Sánchez D, Tuca A, Gómez-batiste X. Delirium en cuidados paliativos oncológicos: revisión. *Psicooncología*. Published online January 1, 2004:113-130.
381. Namba M, Morita T, Imura C, Kiyohara E, Ishikawa S, Hirai K. Terminal delirium: families' experience. *Palliat Med*. 2007;21(7):587-594. doi:10.1177/0269216307081129
382. Buss MK, Vanderwerker LC, Inouye SK, Zhang B, Block SD, Prigerson HG. Associations between caregiver-perceived delirium in patients with cancer and generalized anxiety in their caregivers. *J Palliat Med*. 2007;10(5):1083-1092. doi:10.1089/jpm.2006.0253
383. Warner MA, Hosking MP, Gray JR. Narcotic-induced histamine release: a comparison of morphine, oxymorphone, and fentanyl infusions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991;5(5):481-484. doi:10.1016/1053-0770(91)90123-b
384. Ko MCH, Song MS, Edwards T, Lee H, Naughton NN. The role of central mu opioid receptors in opioid-induced itch in primates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310(1):169-176. doi:10.1124/jpet.103.061101
385. AXÓN. Martindale Guía Completa de Consulta Farmaco-Terapéutica: 9788495993205: Sweetman, S. | axon.es. Accessed November 6, 2020. <https://axon.es/ficha/libros/9788495993205/martindale-guia-completa-de-consulta-farmaco-terapeutica>
386. Miaskowski C, Cleary J, Burney R, et al. Guideline for the Management of Cancer Pain in Adults and Children. National Guideline Clearinghouse; 2005. [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
387. 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*. 2005;75(1):54-63. doi:10.1016/j.radonc.2004.09.017
388. Hernandez RK, Wade SW, Reich A. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*. 2018;18(1):44. doi:10.1186/s12885-017-3922-0
389. Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *N Eng J Med*. 2004;350(16):1655-1664. doi:10.1056/NEJMra030831
390. Sherry HS, Levy RN, Siffert RS. Metastatic disease of bone in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1982;(169):44-52.
391. Bauer HC, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand*. 1995;66(2):143-146. doi:10.3109/17453679508995508

392. Jones B, Hopewell JW, Dale RG. Radiobiological compensation for unintended treatment interruptions during palliative radiotherapy. *Br J Radiol.* 2007;80(960):1006-1010. doi:10.1259/bjr/52200095
393. Wu JSY, Wong R, Johnston M. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(3):594-605. doi:10.1016/s0360-3016(02)04147-0
394. Wu JSY, Wong RK, Lloyd NS. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases – an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer.* 2004;4(1):71. doi:10.1186/1471-2407-4-71
395. Sze WM, Shelley MD, Held I. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol R Coll Radiol.* 2003;15(6):345-352. doi:10.1016/s0936-6555(03)00113-4
396. Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol.* 2018;126(3):547-557. doi:10.1016/j.radonc.2018.01.003
397. Chow R, Hoskin P, Hollenberg D. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2017;6(2):125-142-142.
398. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA, Derry S. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11). doi:10.1002/14651858.CD001793.pub2
399. Ganesh V, Chan S, Raman S. A review of patterns of practice and clinical guidelines in the palliative radiation treatment of uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2017;124(1):38-44. doi:10.1016/j.radonc.2017.06.002
400. Chow R, Hoskin P, Schild SE, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2019;141:56-61. doi:10.1016/j.radonc.2019.06.037
401. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pr Radiat Oncol.* 2017;7(1):4-12. doi:10.1016/j.prro.2016.08.001
402. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3240-3261. doi:10.1200/JCO.2017.74.4789
403. Roos DE. Radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases. *Ann Palliat Med.* 2015;4(4):220-224. doi:10.3978/j.issn.2224-5820.2015.08.03
404. Huisman M, van den Bosch MAAJ, Wijlemans JW. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):8-14. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.080
405. Hirano Y, Nakamura N, Zenda S. Incidence and severity of adverse events associated with re-irradiation for spine or pelvic bone metastases. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):609-614. doi:10.1007/s10147-015-0930-4
406. Arcangeli G, Giovino G, Saracino B. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(5):1119-1126. doi:10.1016/s0360-3016(98)00264-8
407. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):174-179. doi:10.1016/j.radonc.2009.05.012

408. Drost L, Ganesh V, Wan BA, et al. Efficacy of postoperative radiation treatment for bone metastases in the extremities. *Radiother Oncol*. 2017;124(1):45-48. doi:10.1016/j.radonc.2017.05.010
409. Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(1):43-49. doi:10.1016/0360-3016(94)E0310-G
410. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8
411. Spencer KL, van der Velden JM, Wong E, et al. Systematic Review of the Role of Stereotactic Radiotherapy for Bone Metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(10):1023-1032. doi:10.1093/jnci/djz101
412. Zeng KL, Tseng CL, Soliman H. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Spine Metastases: An Overview. *Front Oncol*. 2019;9. doi:10.3389/fonc.2019.00337
413. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC. RTOG 0631 Phase II/III Study of Image-Guided Stereotactic Radiosurgery for Localized (1-3) Spine Metastases: Phase II Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):S131-S132. doi:10.1016/j.prro.2013.05.001
414. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):e597-605. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.009
415. Nguyen TK, Sahgal A, Dagan R, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Nonspine Bone Metastases: International Practice Patterns to Guide Treatment Planning. *Pr Radiat Oncol*. Published online March 11, 2020. doi:10.1016/j.prro.2020.02.011
416. Cherny NI. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(2):70-116. doi:10.3322/canjclin.50.2.70
417. World Health Organization, ed. *Cancer Pain Relief*. World Health Organization ; WHO Publications Center USA [distributor]; 1986.
418. Smith TJ, Staats PS, Deer T. 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*. 2002;20(19):4040-4049. doi:10.1200/JCO.2002.02.118
419. Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD005178. doi:10.1002/14651858.CD005178
420. Zheng S, He L, Yang X, Li X, Yang Z. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6354. doi:10.1097/MD.00000000000006354
421. Sayed D, Monroe F, Orr WN, et al. Retrospective Analysis of Intrathecal Drug Delivery: Outcomes, Efficacy, and Risk for Cancer-Related Pain at a High Volume Academic Medical Center. *Neuromodulation*. 2018;21(7):660-663. doi:10.1111/ner.12759
422. Carvajal G, Dupoirion D, Seegers V. Intrathecal Drug Delivery Systems for Refractory Pancreatic Cancer Pain: Observational Follow-up Study Over an 11-Year Period in a Comprehensive Cancer Center. *Anesth Analg*. 2018;126(6):2038-2046. doi:10.1213/ANE.0000000000002903
423. Stearns LM, Abd-Elsayed A, Perruchoud C. Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: An Analysis of a Prospective, Multicenter Product Surveillance Registry. *Anesth Analg*. 2020;130(2):289-297. doi:10.1213/ANE.0000000000004425

424. Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*. 2012;15(5):436-464; discussion 464-466. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00476.x
425. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation*. 2017;20(2):96-132. doi:10.1111/ner.12538
426. Qin W, Li Y, Liu B, et al. <p>Intrathecal Morphine Infusion Therapy via a Percutaneous Port for Refractory Cancer Pain in China: An Efficacy, Safety and Cost Utilization Analysis</p>. *J Pain Res*. doi:10.2147/JPR.S233905
427. Bhatia G, Lau ME, Koury KM. Intrathecal Drug Delivery (ITDD) systems for cancer pain. *F1000Research*. 2013;2:96. doi:10.12688/f1000research.2-96.v4
428. Guillemette S, Witzke S, Leier J, Hinnenthal J, Prager JP. Medical cost impact of intrathecal drug delivery for noncancer pain. *Pain Med*. 2013;14(4):504-515. doi:10.1111/j.1526-4637.2013.01398.x
429. Brogan SE, Winter NB, Abiodun A, Safarpour R. A cost utilization analysis of intrathecal therapy for refractory cancer pain: identifying factors associated with cost benefit. *Pain Med*. 2013;14(4):478-486. doi:10.1111/pme.12060
430. Bottros MM, Christo PJ. Current perspectives on intrathecal drug delivery. *J Pain Res*. 2014;7:615-626. doi:10.2147/JPR.S37591
431. Klepstad P, Kurita GP, Mercadante S, Sjøgren P. Evidence of peripheral nerve blocks for cancer-related pain: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(7):789-793.
432. Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P, Gray P, Hardy J. Interventional options for the management of refractory cancer pain--what is the evidence? *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1429-1438. doi:10.1007/s00520-015-3047-4
433. Candido KD, Kuser TM, Knezevic NN. New Cancer Pain Treatment Options. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(2):12. doi:10.1007/s11916-017-0613-0
434. Eidelman A, White T, Swarm RA. Interventional therapies for cancer pain management: important adjuvants to systemic analgesics. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(8):753-760. doi:10.6004/jnccn.2007.0075
435. Gulati A, Puttanniah V, Bruel BM, Rosenberg W, Hung JC, eds. *Essentials of Interventional Cancer Pain Management*. Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-319-99684-4
436. Buga S, Sarria JE. The management of pain in metastatic bone disease. *Cancer Control*. 2012;19(2):154-166. doi:10.1177/107327481201900210
437. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal AI. Bi-level erector spinae plane block for the control of severe back pain related to vertebral metastasis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(6). doi:10.1136/bcr-2018-228129
438. Iversen T, Solberg TK, Romner B. Effect of caudal epidural steroid or saline injection in chronic lumbar radiculopathy: multicentre, blinded, randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d5278. doi:10.1136/bmj.d5278
439. Fujiwara A, Watanabe K, Hashizume K, Shinohara K, Kawaguchi M. Transforaminal vs Interlaminar Epidural Steroid Injection for Acute-Phase Shingles: A Randomized, Prospective Trial. *Pain Physician*. 2018;21(4):373-382.

440. Solberg J, Copenhaver D, Fishman SM. Medial branch nerve block and ablation as a novel approach to pain related to vertebral compression fracture. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(5):596-599. doi:10.1097/ACO.0000000000000375
441. Matchett G. Intercostal Nerve Block and Neurolysis for Intractable Cancer Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016;30(2):114-117. doi:10.3109/15360288.2016.1167804
442. Manchikanti L, Singh V, Kloth D, et al. Interventional techniques in the management of chronic pain: Part 2.0. *Pain Physician*. 2001;4(1):24-96.
443. Gulati A, Joshi J, Baqai A. An overview of treatment strategies for cancer pain with a focus on interventional strategies and techniques. *Pain Manag*. 2012;2(6):569-580. doi:10.2217/pmt.12.61
444. Sindt JE, Brogan SE. Interventional Treatments of Cancer Pain. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(2):317-339. doi:10.1016/j.anclin.2016.01.004
445. O'Brien T, Kane CM. Pain services and palliative medicine - an integrated approach to pain management in the cancer patient. *Br J Pain*. 2014;8(4):163-171. doi:10.1177/2049463714548768
446. Ibrahim T, Farolfi A, Mercatali L, Ricci M, Amadori D. Metastatic bone disease in the era of bone-targeted therapy: clinical impact. *Tumori*. 2013;99(1):1-9. doi:10.1700/1248.13780
447. Denaro V, Martino AD, Piccioli A. Management of Bone Metastases: A Multidisciplinary Guide. Springer; 2018.
448. Capanna R, De Biase P, Campanacci DA. A new protocol of surgical treatment of long bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2003;5(3):271-275.
449. Ehne J, Tsagozis P. Current concepts in the surgical treatment of skeletal metastases. *World J Orthop*. 2020;11(7):319-327. doi:10.5312/wjo.v11.i7.319
450. Hansen BH, Keller J, Laitinen M. The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta Orthop Scand Suppl*. 2004;75(311):11-15. doi:10.1080/00016470410001708270
451. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Jt Surg Br*. 2005;87(5):698-703. doi:10.1302/0301-620X.87B5.15185
452. Nathan SS, Healey JH, Mellano D. Survival in patients operated on for pathologic fracture: implications for end-of-life orthopedic care. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6072-6082. doi:10.1200/JCO.2005.08.104
453. Forsberg JA, Wedin R, Bauer HCF. External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases. *BMC Cancer*. 2012;12:493. doi:10.1186/1471-2407-12-493
454. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Jt Surg Br*. 2001;83(4):471-481. doi:10.1302/0301-620x.83b4.12202
455. Kirkinis MN, Lyne CJ, Wilson MD. Metastatic bone disease: A review of survival, prognostic factors and outcomes following surgical treatment of the appendicular skeleton. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(12):1787-1797. doi:10.1016/j.ejso.2016.03.036
456. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(415 Suppl):S4-13. doi:10.1097/01.blo.0000093045.56370.dd
457. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(431):187-192. doi:10.1097/01.blo.0000149820.65137.b4

458. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Jt Surg Am.* 2007;89(8):1794-1801. doi:10.2106/JBJS.F.00603
459. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2003;14(8):1234-1240. doi:10.1093/annonc/mdg348
460. Weiss RJ, Forsberg JA, Wedin R. Surgery of skeletal metastases in 306 patients with prostate cancer. *Acta Orthop.* 2012;83(1):74-79. doi:10.3109/17453674.2011.645197
461. Steensma M, Boland PJ, Morris CD. Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(3):920-926. doi:10.1007/s11999-011-2047-z
462. Sørensen MS, Horstmann PF, Hindsø K. Use of endoprostheses for proximal femur metastases results in a rapid rehabilitation and low risk of implant failure. A prospective population-based study. *J Bone Oncol.* 2019;19. doi:10.1016/j.jbo.2019.100264
463. Sacchetti F, Andreani L, Palazzuolo M. Carbon/PEEK nails: a case-control study of 22 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020;30(4):643-651. doi:10.1007/s00590-019-02602-4
464. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27(2):205-211. doi:10.1007/s00590-016-1857-9
465. Dijkstra S, Wiggers T, van Geel BN. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures. *Eur J Surg.* 1994;160(10):535-542.
466. Moon BS, Dunbar DJ, Lin PP. Is It Appropriate to Treat Sarcoma Metastases With Intramedullary Nailing? *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(1):212-217. doi:10.1007/s11999-016-5069-8
467. Issack PS, Kotwal SY, Lane JM. Management of metastatic bone disease of the acetabulum. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(11):685-695. doi:10.5435/JAAOS-21-11-685
468. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
469. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: a review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(3):365-378. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.011
470. Müller DA, Capanna R. The Surgical Treatment of Pelvic Bone Metastases. *Advances in Orthopedics.* doi:https://doi.org/10.1155/2015/525363
471. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Jt Surg Am.* 2000;82(5):642-651. doi:10.2106/00004623-200005000-00005
472. Aboulafia AJ, Levine AM, Schmidt D, Aboulafia D. Surgical therapy of bone metastases. *Semin Oncol.* 2007;34(3):206-214. doi:10.1053/j.seminoncol.2007.03.002
473. Ogilvie CM, Fox EJ, Lackman RD. Current surgical management of bone metastases in the extremities and pelvis. *Semin Oncol.* 2008;35(2):118-128. doi:10.1053/j.seminoncol.2007.11.019
474. Ruggieri P, Mavrogenis AF, Angelini A, Mercuri M. Metastases of the pelvis: does resection improve survival? *Orthopedics.* 2011;34(7):e236-244. doi:10.3928/01477447-20110526-07
475. Giurea A, Ritschl P, Windhager R. The benefits of surgery in the treatment of pelvic metastases. *Int Orthop.* 1997;21(5):343-348. doi:10.1007/s002640050181

476. Rossi G, Mavrogenis AF, Casadei R, et al. Embolisation of bone metastases from renal cancer. *Radiol Med*. 2013;118(2):291-302. doi:10.1007/s11547-012-0802-4
477. Sun S, Lang EV. Bone metastases from renal cell carcinoma: preoperative embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 1998;9(2):263-269. doi:10.1016/s1051-0443(98)70267-2
478. Rades D, Dunst J, Schild SE. The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer*. 2008;112(1):157-161. doi:10.1002/cncr.23150
479. Rades D, Douglas S, Veninga T. Validation and simplification of a score predicting survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Cancer*. 2010;116(15):3670-3673. doi:10.1002/cncr.25223
480. Protocol de diagnòstic i tractament del Síndrome de compressió medul·lar d'origen neoplàsic. 2<sup>a</sup> versió. Published online Desembre 2019.
481. Thanos L, Mylona S, Galani P, et al. Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal Radiol*. 2008;37(3):189-194. doi:10.1007/s00256-007-0404-5
482. Gennaro N, Sconfienza LM, Ambrogi F, Boveri S, Lanza E. Thermal ablation to relieve pain from metastatic bone disease: a systematic review. *Skeletal Radiol*. 2019;48(8):1161-1169. doi:10.1007/s00256-018-3140-0
483. Levy J, Hopkins T, Morris J, et al. Radiofrequency Ablation for the Palliative Treatment of Bone Metastases: Outcomes from the Multicenter OsteoCool Tumor Ablation Post-Market Study (OPuS One Study) in 100 Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(11):1745-1752. doi:10.1016/j.jvir.2020.07.014
484. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23). doi:10.3390/ijms20236047
485. Risk of Osteoporotic Fracture in Patients with Breast Cancer: Meta-Analysis. *J Bone Metab*. 2020 Feb - Cerca amb Google. Accessed December 14, 2020. <https://www.google.com/search?q=Risk+of+Osteoporotic+Fracture+in+Patients+with+Brest+Cancer%3A+Meta-Analysis.+J+Bone+Metab.+2020+Feb&oq=Risk+of+Osteoporotic+Fracture+in+Patients+with+Brest+Cancer%3A+Meta-Analysis.+J+Bone+Metab.+2020+Feb&aqs=chrome..69i57j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
486. Mendel E, Bourekas E, Gerszten P, Golan JD. Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors: what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes? *Spine*. 2009;34(22 Suppl):S93-100. doi:10.1097/BRS.0b013e3181b77895
487. Wang H, Sribastav SS, Ye F, et al. Comparison of Percutaneous Vertebroplasty and Balloon Kyphoplasty for the Treatment of Single Level Vertebral Compression Fractures: A Meta-analysis of the Literature. *Pain Physician*. 2015;18(3):209-222.
488. Wang B, Zhao CP, Song LX, Zhu L. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture: a meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):264. doi:10.1186/s13018-018-0952-5
489. Zhu Y, Cheng J, Yin J, Zhang Z, Liu C, Hao D. Therapeutic effect of kyphoplasty and balloon vertebroplasty on osteoporotic vertebral compression fracture: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(45):e17810. doi:10.1097/MD.00000000000017810
490. Hinde K, Maingard J, Hirsch JA, Phan K, Asadi H, Chandra RV. Mortality Outcomes of Vertebral Augmentation (Vertebroplasty and/or Balloon Kyphoplasty) for Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2020;295(1):96-103. doi:10.1148/radiol.2020191294

491. Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016;16(11):1-202.
492. Sørensen ST, Kirkegaard AO, Carreon L, Rousing R, Andersen MØ. Vertebroplasty or kyphoplasty as palliative treatment for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Spine J.* 2019;19(6):1067-1075. doi:10.1016/j.spinee.2019.02.012
493. Khan OA, Brinjikji W, Kallmes DF. Vertebral augmentation in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of published case series. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(1):207-210. doi:10.3174/ajnr.A3622
494. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e720-e730. doi:10.1016/S1470-2045(17)30612-5
495. Kyriakou C, Molloy S, Vrionis F. The role of cement augmentation with percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures in multiple myeloma: a consensus statement from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Blood Cancer J.* 2019;9(3):27. doi:10.1038/s41408-019-0187-7
496. Rousing R, Kirkegaard AO, Nielsen M. Percutaneous vertebroplasty as treatment of malignant vertebral lesions: a systematic review and GRADE evaluation resulting in a Danish national clinical guideline. *Eur Spine J.* 2020;29(7):1573-1579. doi:10.1007/s00586-020-06392-w
497. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1397-1406. doi:10.1016/S1470-2045(14)70474-7
498. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):738-746. doi:10.1016/S1470-2045(14)70183-4
499. Icopraxis Per Al Tractament Mèdic I Amb Irradiació Del Dolor Oncològic. *ICOPraxis.* 2012;1-62.
500. De Groef A, Penen F, Dams L. Best-Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 2: Pain during and after Cancer Treatment. *J Clin Med.* 2019;8(7). doi:10.3390/jcm8070979
501. Cheville AL, Basford JR. Role of rehabilitation medicine and physical agents in the treatment of cancer-associated pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1691-1702. doi:10.1200/JCO.2013.53.6680
502. Nakano J, Hashizume K, Fukushima T. Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1048-1058. doi:10.1177/1534735418807555
503. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(11):2375-2390. doi:10.1249/MSS.0000000000002116
504. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1104-1111. doi:10.1200/JCO.2014.57.1547
505. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(6):468-484. doi:10.3322/caac.21579
506. Pinto-Carral A, Molina AJ, de Pedro Á. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2018;41:130-140. doi:10.1016/j.ctim.2018.09.011

507. Boyd C, Crawford C, Paat CF, Price A, Xenakis L, Zhang W. The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations—A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations. *Pain Med.* 2016;17(8):1553-1568. doi:10.1093/pm/pnw100
508. Lee SH, Kim JY, Yeo S. Meta-Analysis of Massage Therapy on Cancer Pain. *Integr Cancer Ther.* 2015;14(4):297-304. doi:10.1177/1534735415572885
509. Kutner JS, Smith MC, Corbin L. Massage therapy versus simple touch to improve pain and mood in patients with advanced cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(6):369-379. doi:10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00003
510. Maltser S, Cristian A, Silver JK. A Focused Review of Safety Considerations in Cancer Rehabilitation. *PM R.* 2017;9(9S2):S415-S428. doi:10.1016/j.pmrj.2017.08.403
511. Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R. Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain.* 1995;14(2):155-166. doi:10.1097/00002508-199806000-00012
512. Cheville AL, Smith S, Basford JR. Rehabilitation Medicine Approaches to Pain Management. *Hematol Oncol Clin North Am.* Published online 2018. doi:10.1016/j.hoc.2018.02.001
513. Lee SH, Cox KM, Grant R. Patient positioning (mobilisation) and bracing for pain relief and spinal stability in metastatic spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD007609. doi:10.1002/14651858.CD007609.pub2
514. Utter A, Anderson ML, Cunniff JG, et al. Video Fluoroscopic Analysis of the Effects of Three Commonly-Prescribed Off-the-Shelf Orthoses on Vertebral Motion: *Spine.* 2010;35(12):E525-E529. doi:10.1097/BRS.0b013e3181c62fa1
515. Schott C, Zirke S, Schmelzle JM, Kaiser C, Fernández LAI. Effectiveness of lumbar orthoses in low back pain: Review of the literature and our results. *Orthop Rev Pavia.* 2018;10(4):7791. doi:10.4081/or.2018.7791
516. Stubblefield MD. Stubblefield MD. Rehabilitation of the cancer patient. In: *Cancer principles and practice of oncology.* In: *Cancer Principles and Practice of Oncology* De Vita V, Hellman S, Rosenberg. 11ª Ed: Williams & Wilkins,; 2018.
517. Sicard-Rosenbaum L, Lord D, Danoff JV, Thom AK, Eckhaus MA. Effects of continuous therapeutic ultrasound on growth and metastasis of subcutaneous murine tumors. *Phys Ther.* 1995;75(1):3-11; discussion 11-13. doi:10.1093/ptj/75.1.3
518. Hurlow A, Bennett MI, Robb KA. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD006276. doi:10.1002/14651858.CD006276.pub3
519. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):333-341. doi:10.1007/s00520-012-1605-6
520. Zimin AA, Zhevago NA, Buñiakova AI, Samoïlova KA. [Application of low-power visible and near infrared radiation in clinical oncology]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2009;(6):49-52.
521. Zeng Y, Zhang JE, Cheng ASK. Meta-Analysis of the Efficacy of Virtual Reality-Based Interventions in Cancer-Related Symptom Management. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419871108. doi:10.1177/1534735419871108
522. Suso-Martí L, La Touche R, Angulo-Díaz-Parreño S. Effectiveness of motor imagery and action observation training on musculoskeletal pain intensity: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2020;24(5):886-901. doi:10.1002/ejp.1540

523. Dy SM, Kiley KB, Ast K, et al. Measuring what matters: top-ranked quality indicators for hospice and palliative care from the American Academy of Hospice and Palliative Medicine and Hospice and Palliative Nurses Association. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(4):773-781. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.01.012
524. De Roo ML, Leemans K, Claessen SJ, et al. Quality indicators for palliative care: update of a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(4):556-572. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.09.013
525. de Wit R, van Dam F, Hanneman M, et al. Evaluation of the use of a pain diary in chronic cancer pain patients at home. *Pain*. 1999;79(1):89-99. doi:10.1016/s0304-3959(98)00158-4
526. Puntillo F, Giglio M, Brienza N. Impact of COVID-19 pandemic on chronic pain management: Looking for the best way to deliver care. *Best Pr Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(3):529-537. doi:10.1016/j.bpa.2020.07.001
527. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, et al. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *Pain*. 2020;161(5):889-893. doi:10.1097/j.pain.0000000000001885
528. George JM, Xu Y, Nursa'adah BJ. Collaboration between a tertiary pain centre and community teams during the pandemic. *Br J Community Nurs*. 2020;25(10):480-488. doi:10.12968/bjcn.2020.25.10.480
529. Endstrasser F, Braitto M, Linser M, Spicher A, Wagner M, Brunner A. The negative impact of the COVID-19 lockdown on pain and physical function in patients with end-stage hip or knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Published online June 18, 2020:1-9. doi:10.1007/s00167-020-06104-3
530. Ferreira-Santos D, Maranhão P, Monteiro-Soares M. Identifying common baseline clinical features of COVID-19: a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(9):e041079. doi:10.1136/bmjopen-2020-041079
531. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD013665. doi:10.1002/14651858.CD013665
532. Damani A, Ghoshal A, Salins N. Approaches and Best Practices for Managing Cancer Pain within the Constraints of the COVID-19 Pandemic in India. *Indian J Palliat Care*. 2020;26(Suppl 1):S106-S115. doi:10.4103/IJPC.IJPC\_216\_20
533. Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 2020;75(7):935-944. doi:10.1111/anae.15076
534. Cohen SP, Baber ZB, Buvanendran A, et al. Pain Management Best Practices from Multispecialty Organizations During the COVID-19 Pandemic and Public Health Crises. *Pain Med*. 2020;21(7):1331-1346. doi:10.1093/pm/pnaa127
535. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
536. La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Published March 15, 2020. Accessed November 20, 2020. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/>

- 537. Liverpool COVID-19 Interactions. Accessed November 20, 2020. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- 538. Milla-Terrarosa J, Molina Mata K, Muñoz Sánchez C, Val León M. Recomendaciones sobre los fármacos empleados en pacientes oncohematológicos afectados de COVID-19. Una aproximación a las interacciones farmacológicas entre el tratamiento sintomático y el tratamiento “anti-COVID-19.” Med Paliat. Published online 2020:171-180.
- 539. Search - UpToDate. Accessed November 20, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/search>
- 540. :: CIMA :: Centro de información de medicamentos. Accessed November 20, 2020. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 541. Mayoral Rojals V, Pérez Hernández C, Pérez Cajaraville J, et al. Sociedad Española del Dolor (SED). Recomendaciones asistenciales para unidades de dolor ante la normalización progresiva de la actividad durante la pandemia por COVID-19. Rev Soc Esp Dolor. 2020;27(3):192-215. doi:10.20986/resed.2020.3821/2020