
ICO-ICS

PRAXI

ICO-ICSPraxi per al tractament del dolor oncològic

Actualització juliol 2022

Actualització: juliol de 2022

Revisió interna: maig de 2021

Revisió externa: setembre de 2021

Edicions anteriors:

2a edició: desembre de 2012

ISBN:

978-84-123506-6-1 ICO-ICSPraxi per al tractament del dolor oncològic

Creative Commons:



Amb l'aval de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos



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



ICO-ICSPraxi per al tractament del dolor oncològic

Justificació i objectius

Actualment, s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic, amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques. Per aquesta raó, cal assegurar la millor utilització dels recursos disponibles en base a la millor evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència conjuntament amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest cas, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre els diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per tal d'oferir una atenció basada en l'evidència clínica i ajudar a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació dels resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen una eina fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les denominarem ICO-ICSPraxis.

Els principals objectius d'aquesta ICO-ICSPraxi són els següents:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar els resultats de la ICO-ICSPraxi del tractament del dolor oncològic.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els centres d'aquesta xarxa.
- Implementar els resultats de la terapèutica en pacients amb dolor oncològic tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

Descripció de l'entitat clínica objecte d'aquesta GPC

L'experiència dolorosa és un fenomen considerablement complex amb implicacions fisiològiques, conductuals, cognitives, emocionals i afectives, espirituals, socioculturals i interpersonals. Aquesta multidimensionalitat del dolor haurà de ser considerada tant en l'avaluació com en el tractament dels pacients amb dolor oncològic.¹

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) defineix el dolor com "una experiència sensorial i emocional desagradable associada a la presència d'una lesió tissular real o potencial, o descrita com si aquesta lesió hi fos present". En aquesta definició, s'hi van afegir les següents consideracions:

- El dolor és una experiència subjectiva. El pacient és qui millor pot informar sobre el seu dolor.
- La verbalització del dolor s'aprèn. L'expressió davant d'una experiència desagradable (dolor) està modulada per l'aprenentatge en l'entorn on creix l'individu.
- Durant l'experiència dolorosa no sempre és possible determinar una lesió tissular, ja que poden existir motius estrictament psicològics.

Epidemiologia

El dolor és un dels símptomes més invalidants en pacients amb càncer i que contribueix a un empitjorament de l'estat físic i/o emocional.²

La prevalença del dolor en pacients oncològics varia del 33% en pacients que s'han sotmès a un tractament curatiu, al 59% en pacients amb tractament actiu contra el càncer o bé al 64% en pacients amb una malaltia oncològica metastàsica, avançada o en situació de final de vida.³ En certs tipus de càncer, el dolor té una prevalença elevada ja des de l'inici de la malaltia (p. ex: el càncer de pàncrees en un 44% o el càncer de cap i coll en un 40%).⁴ El dolor també té una prevalença elevada en pacients amb malalties hematològiques, tant en el moment del diagnòstic com durant el tractament específic, així com durant el darrer mes de vida.⁵

D'altra banda, l'augment progressiu de la supervivència dels pacients o dels pacients que han rebut tractament curatiu ha fet que augmenti el nombre de pacients que experimenten dolor persistent a causa d'un tractament rebut, de la mateixa malaltia o bé d'una combinació d'ambdós motius. Malgrat que les estimacions són variables, s'ha reportat una prevalença del dolor en pacients amb càncer de fins al 40%.⁶ Aproximadament, entre el 5% i el 10% dels supervivents de càncer presenten dolor crònic que interfereix de forma significativa en les activitats diàries.⁷

Etiologia

El dolor oncològic no es tracta d'una entitat homogènia, esdevé un problema freqüent i complex tant en les fases inicials com en les fases avançades de la malaltia.⁸ El dolor en pacients oncològics està provocat per diverses causes (la progressió de la mateixa malaltia, el seu tractament o d'altres factors concurrents), així com per diferents mecanismes fisiopatològics. I, en ocasions, es produeix de forma sincrònica. El dolor oncològic acostuma a tenir un component etiopatogènic mixt, el qual influeix en la seva avaluació i tractament, habitualment de caràcter multimodal.

Donades aquestes característiques específiques del dolor oncològic, així com el tractament inadequat habitual d'aquest símptoma, el primer factor que cal tenir en compte per tal d'aconseguir un tractament apropiat i individualitzat del dolor oncològic és la seva correcta avaluació.⁹

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults amb alguna malaltia oncològica o hematològica amb dolor associat al càncer.

Equip de desenvolupament de la guia

Autors

Ana Álvarez Gracia. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Badalona.

Margarita Alvaro Pardo. Geriatra. Servei de Cures Pal·liatives. Institut Català d'Oncologia. ICO-Badalona.

Pierluigi Bavestrello. Oncòleg radioteràpic. Servei de Cures Pal·liatives. Institut Català d'Oncologia. ICO-Hospitalet.

Elisabeth Barbero Biedma. Treballadora social. Unitat de Treball Social Sanitari. ICO-Hospitalet.

Agnès Calsina Berna. Metgessa especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Badalona.

Blanca Corcoy de Febrer. Infermera. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Roser Cuadros Margarit. Metgessa especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Paula Cuenca Casbas. Metgessa especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Badalona.

Anna Duran Adán. Infermera. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Esmeralda Fernández Mariscal. Metgessa especialista en Medicina Física i Rehabilitació. Servei de Medicina Física i Rehabilitació. Hospital Universitari de Bellvitge.

Adela Fernández Ortega. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Hospitalet.

Francisco Luis Gil Moncayo. Psicòleg clínic/Psicooncòleg. Servei de Psicooncologia. ICO-Hospitalet.

Jesús González Barboteo. Geriatre. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Cristina Ibáñez Collado. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Hospitalet.

José María Izquierdo Gómez. Infermer. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Girona

Joaquim Julià Torras. Internista. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Badalona.

Maria Labori Trias. Internista. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Sílvia Llorens Torromé. Infermera. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Alicia Lozano Borbalas. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Hospitalet.

Josep Majó Llopart. Metge especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Girona.

Jorge Maté Méndez. Psicòleg clínic/Psicooncòleg. Servei de Psicooncologia. ICO-Hospitalet.

Víctor Mayoral Rojals. Anestesiòleg. Servei d'Anestesiologia i Reanimació. Hospital Universitari de Bellvitge.

Jennifer Milla Terarrosa. Metgessa especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

María del Mar Monerris Tabasco. Anestesiòloga. Servei d'Anestesiologia i Reanimació. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

María Montserrat Olmo Plaza. Internista. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Francisco Moreno Roldán. Infermer. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Carme Muñoz Sanchez. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Hospitalet.

José Antonio Narváez García. Radiòleg. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge.

Óscar Pablos González. Traumatòleg. Servei de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia. Hospital Universitari de Bellvitge

Maria Àngels Pera Jambrina. Fisioterapeuta. ICO-Hospitalet.

Ricard Pérez Andrés. Radiòleg. Servei de Radiodiagnòstic. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Nuri Quer Margall. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO- Girona.

Gemma Riera Tornes. Treballadora Social. Unitat de Treball Social. ICO-Girona.

Javier Jesús Robles Barba. Especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metropolitana Sud. Barcelona.

Anna Rodríguez Morera. Psicòloga clínica/Psicooncòloga. Servei de Psicooncologia. Unitat de Psicooncologia. ICO-Girona.

Gala Serrano Bermúdez. Oncòloga radioteràpica. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Jordi Trelis i Navarro. Director Transversal de Cures Pal·liatives. Institut Català d'Oncologia.

Marta Val León. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO-Hospitalet.

Meritxell Vidal Borràs. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona.

Josep Vilaplana Birba. Anestesiòleg. Servei d'Anestesiologia i Reanimació. Hospital Universitari Josep Trueta.

Coordinació

Consuelo Jordán de Luna. Coordinadora projecte ICO-ICSPraxi. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO

Cristina Ibáñez Collado. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO.

Gala Serrano Bermúdez. Oncòloga radioteràpica. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-Hospitalet.

Suport editorial

Marta Fontanet Bassas

Col·laboradors

Grup de Diagnòstic per la imatge:

Membres: Carlos Andrés Tapias Mesa, especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Ana Benítez Segura**, especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metropolitana Sud. Barcelona. **Silvia Fuertes Cabero**, especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **Elena Llinares Tello**, especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metropolitana Sud. Barcelona. **Elsa Pérez Gómez**, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Laia Pérez Tapia**, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metropolitana Sud. Barcelona. **Mercè Reñé Reñé**, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. IDI Lleida. **Ana Maria Rodriguez Arana**, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **Alzane Valdivielso Ortiz**, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metropolitana Sud. Barcelona.

Xarxa d'Atenció Farmacèutica

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

Comissió Farmacoterapèutica de l'ICO.

Comissió de Radioteràpia de l'ICO.

Revisors externs:

Alberto Alonso Babarro. Coordinació Unitat de Cures Pal·liatives. Hospital Universitari La Paz. Madrid.
Judith Serna Mont-Ros. Metgessa especialista en Medicina familiar i Comunitària i en Cures Pal·liatives. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Responsables de l'àrea d'evidència científica:

Anna Clopés Estela. Cap de Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Cap de Servei d'Oncologia mèdica. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Trelis i Navarro. Direcció Transversal de Cures Pal·liatives. Institut Català d'Oncologia.

Responsable de Direcció:

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

Vicent Valentí Moreno. Direcció Assistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia

Conflicte d'interessos

Els autors han realitzat una declaració de conflicte d'interessos.

No hi ha hagut cap mena de finançament extern i les entitats que financien l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta Guia.

Revisió de la literatura: fonts consultades

Guíasalud	Enllaç a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enllaç a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enllaç a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enllaç a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enllaç a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enllaç a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enllaç a Cancer Care Ontario
ESMO	Enllaç a l'ESMO
ASCO	Enllaç a l'ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	Enllaç a l'Agency for Health Research and Quality
Scottish Palliative Care Guidelines	Enllaç a l'Scottish Palliative Care Guidelines
WHO Guidelines	Enllaç a WHO Guidelines

Bases de dades

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

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales: una que descriu el nivell d'evidència científica i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons l'ESMO¹⁰

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència, com a mínim, d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metaanàlisis d'assajos clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assajos clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metaanàlisis d'aquest tipus d'assajos o d'assajos amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos-control.
V	Estudis sense grup control, informes de casos i opinions d'experts.

Graus de recomanació segons l'ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt quant a l'eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat quant a l'eficàcia, però amb un benefici clínic limitat. Generalment recomanat.
C	Evidència insuficient quant a l'eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos i costos). Opcional.
D	Nivell d'evidència moderat per manca d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

Llista d'abreviatures

A ₁	Conducta addictiva present
AAS	Àcid acetilsalicílic
ACA	Assaig clínic aleatoritzat
Adm.	Administració
AEMPS	Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris
AI	Alliberament immediat
AINE	Antiinflamatoris no esteroïdals
A _o	Absència de conducta addictiva
AR	Alliberament retardat
ASCO	Societat Americana d'Oncologia Clínica
A _x	Informació insuficient per classificar
BN	Bloquejos neurolítics
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
BPI-IS	<i>Brief Pain Inventory Interference Scale</i>
C ₀	Absència de deteriorament
C ₁	Deteriorament parcial
C ₂	Deteriorament complert
CAD	<i>Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor</i>
CAD-R	<i>Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor</i> (versió reduïda)
CAGE	Cribratge per detectar problemes d'alcoholisme
CAGE-AID	<i>CAGE Adapted to Include Drugs</i>
CAM	<i>Confusion Assessment Method</i>
ClCr	Aclariment de la creatinina
COVID-19	Malaltia per coronavirus de 2019
C _x	Informació insuficient per classificar
CYP3A4	Citocrom P450
DE	Dosi extra
DEMODO	Dosi equivalent de morfina oral diària
DIO	Dolor irruptiu oncològic
ECA 2	Enzim convertidor d'angiotensina 2
ECG	Electrocardiograma
ECS-CP	<i>Edmonton Classification System for Cancer Pain</i>
EMA	Agència Europea de Medicaments
ENET	Estimulació nerviosa elèctrica transcutània
ENV	Escala Numèrica Verbal
ERE	Esdeveniments relacionats amb l'esquelet
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 Analògica
Fc	Factor de conversió
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
H-3-G	Hidromorfona-3-glucurònid
HCL	Servei d'Hematologia Clínica
HTA	Hipertensió arterial
I1	Dolor incidental present
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
Ic	Dolor incidental present
ICIV	Infusió contínua intravenosa
ICO	Institut Català d'Oncologia
ICSC	Infusió contínua subcutània
IgG	Immunoglobulina G
IGRT	Radioteràpia guiada per imatge
IH	Insuficiència hepàtica
IM	Intramuscular
IMAO	Inhibidors de la monoamino-oxidasa
Io	Absència de dolor incidental
IR	Insuficiència renal
ISRS	Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina
IV	Intravenosa
Ix	Informació insuficient per classificar
LCR	Líquid cefalorraquidi
M-3-G	Morfina-3-glucurònid
M-6-G	Morfina-6-glucurònid
MDAS	<i>Delirium assessment Scale</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire</i>
MTD	Millor teràpia disponible
N ₀	Absència de dolor
N ₁	Qualsevol combinació de dolor visceral i/o ossi o parts toves
N ₂	Dolor neuropàtic amb o sense combinació de dolor nociceptiu
NMDA	<i>N-methyl-D-Aspartate</i>
N _x	Informació insuficient per classificar
OMS	Organització Mundial de la Salut
ONC	Serveis d'Oncologia
ORL-1	<i>Opioid receptor like 1</i>

ORT	<i>Opioid Risk Tool</i>
P ₁	Distrès psicològic present
PAMORA	<i>Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists</i>
Perf.	Perfusió
PET-Colina	Tomografia per emissió de positrons amb colina
PET-FDG	Tomografia per emissió de positrons amb fluorodesoxiglucosa
PET-PSMA	Tomografia per emissió de positrons amb antígen prostàtic específic de membrana
P _o	Absència de distrès psicològic
P _x	Informació insuficient per classificar
QSP	Quantitat suficient per
QTc	Interval QT corregit
RANKL	Lligand del receptor activador del factor nuclear Kappa B
RDFc	Radiofreqüència convencional
RDFp	Radiofreqüència pulsada
RM	Ressonància magnètica
ROP	Rotació d'opioides
SARS-CoV-s	Coronavirus 2 de la síndrome respiratòria aguda greu
SBRT	Radioteràpia estereotàctica corporal
SC	Subcutània
SCP	Servei de Cures Pal·liatives
SF-MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire short-form</i>
SNA	Sistema nerviós autònom
SOAPP	<i>Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain</i>
SPECT-TAC	Tomografia computada per emissió de fotó simple – Tomografia axial computada
TAI	Tècniques anestèsiques intervencionistes
TCC	Teràpia cognitiva conductual
TRPV1	Agonista de potencial transitori vanil·loid de tipus 1
TTS	Pegat transdèrmic
V	Volt

Índex

A. El dolor oncològic com a experiència multidimensional	14
A.1. Avaluació estandarditzada del dolor oncològic	14
A.1.1. Aspectes relacionats amb el dolor	14
A.1.2. Característiques del dolor	14
A.1.3. Aspectes relacionats amb el càncer i altres malalties	15
A.1.4. Aspectes relacionats amb el pacient	16
A.2. Seguiment evolutiu del dolor i pronòstic	16
A.3. Avaluació del dolor en pacients amb deteriorament cognitiu o dificultats per a comunicar-se	17
A.4. Aspectes psicològics i sociofamiliars que modulen el control del dolor oncològic	19
A.4.1. Aspectes psicosocials	19
A.4.2. Avaluació psicològica del pacient amb dolor oncològic.	22
A.4.3. Intervenció psicològica en el pacient amb dolor oncològic i la seva família	23
A.4.4. Aspectes sociofamiliars del pacient amb dolor	27
B. Tractament del dolor oncològic	31
B.1. Estratègia terapèutica general davant del dolor oncològic	31
B.2. Tractament farmacològic del dolor oncològic	32
B.2.1. Analgèsics	32
B.2.2. Analgesia adjuvant en el dolor oncològic	53
B.2.3. Dolor irruptiu oncològic	67
B.3. Rotació d'opioides	71
B.4. Abordatge dels efectes secundaris associats al tractament amb opioides	79
B.4.1. Constipació	79
B.4.2. Nàusees i vòmits	82
B.4.3. Efectes adversos a nivell de SNC	83
B.4.4. Pruija	85
B.4.5. Depressió respiratòria	85
B.5. Radioteràpia antiàlgica en el tractament de les metàstasis òssies	86
B.5.1. Metàstasis òssies simptomàtiques	87
B.5.2. Radioteràpia postoperatòria	90
B.5.3. L'SBRT òssia en pacients oligometastàsics	90

B.6. Altres mesures terapèutiques	92
B.6.1 Tècniques analgèsiques intervencionistes	92
B.6.2 Tècniques quirúrgiques	98
B.6.3. Crioteràpia o crioablació percutània	100
B.6.4. Tècniques intervencionistes percutànies de cimentat vertebral	100
B.6.5. Radioisòtops	102
B.6.6. Rehabilitació oncològica i del dolor	102
Proposta d'indicadors per a avaluar el seguiment dels resultats	105
Annex 1. <i>Brief Pain Inventory</i>	107
Annex 2. <i>Edmonton Classification System for Cancer Pain</i> (ECS-CP)	108
Annex 3. Escala PAINAD (<i>Pain assessment in advanced dementia</i>)	109
Annex 4. Qüestionari per a l'avaluació del dolor oncològic	110
Annex 5. Procediment general per a una rotació d'opioide en funció de la via d'administració.	112
Annex 6. Recomanacions per a l'ús d'analgèsics en pacients afectats per la COVID-19	117
Bibliografia	120

A. El dolor oncològic com a experiència multidimensional

A.1. Avaluació estandarditzada del dolor oncològic

El dolor és un símptoma subjectiu i, per tant, el metge és qui ha de decidir l'estratègia terapèutica basant-se en la descripció del dolor reportada pel mateix pacient. Sovint, els pacients oncològics presenten de forma simultània diferents mecanismes de generació de dolor que requereixen diferents estratègies de tractament.

L'expressió del dolor i, en conseqüència, la seva avaluació, estan àmpliament influenciades per diversos factors personals, tant psicològics, personals, socials i espirituals, com els estrictament físics. Una avaluació sistemàtica i multidimensional, a més de permetre l'avaluació de les característiques del dolor, l'etiologia i el seu possible mecanisme d'acció, també identificarà factors que puguin modular l'expressió del dolor, com ara les preocupacions del pacient, l'impacte del dolor en la qualitat de vida, conèixer els objectius del pacient sobre l'abordatge del dolor, la utilització prèvia i actual d'opioides i la identificació de factors de risc o barreres per tal d'aconseguir un òptim control del dolor.^{11,12}

En el moment d'avaluar el dolor caldrà tenir en compte els aspectes relacionats amb el dolor i les seves característiques, el tipus de càncer i altres malalties que presenti el pacient, així com les característiques de cada pacient.

A.1.1. Aspectes relacionats amb el dolor

El dolor oncològic no és un fenomen uniforme. Cal diferenciar dos tipus de dolor: el dolor basal, aquell dolor que pot experimentar el pacient de manera contínua i perllongada, i el dolor episòdic o irruptiu, definit com una exacerbació transitòria del dolor que apareix, ja sigui espontàniament o bé relacionat amb un desencadenant concret, tant predictable com imprevisible. Aquí s'inclou el dolor irruptiu (*breakthrough pain*) quan apareix en context de dolor basal controlat (vegeu l'apartat del dolor irruptiu oncològic) i el dolor episòdic quan apareix sense un dolor de base o amb un dolor basal no controlat.¹³ El dolor irruptiu es classifica en tres grans subgrups: el dolor espontani, el dolor incidental (volitiu i no volitiu) i el dolor per l'efecte de final de dosi (tot i que no tots els autors estan d'acord en considerar aquesta categoria com a dolor irruptiu).

Quant a la fisiopatologia, el dolor oncològic es pot classificar en dolor nociceptiu (somàtic o visceral), neuropàtic o mixt. La identificació del component neuropàtic és important, ja que està associat a un pitjor pronòstic, una major intensitat del dolor i requereix un tractament específic coadjuvant.¹⁴

A.1.2. Característiques del dolor

En una revisió sistemàtica de la literatura, un grup d'experts va identificar 10 dimensions del dolor oncològic (vegeu la Taula 1). Per tal de realitzar una avaluació global, tant en un escenari clínic com de recerca, es va considerar indicat recomanar l'exploració de les 5 primeres dimensions. No obstant, en aquesta revisió no s'especificava si calia avaluar aquestes 5 dimensions òptimes del dolor oncològic en totes les situacions.¹⁵

Taula 1. Dimensions del dolor oncològic

Dimensió	Descripció
Intensitat	Quin és el grau de dolor. → Ús d'escala EVA-I, ENV-I, EV-I, ESAS. ¹⁶ Valorar la intensitat actual, mínima i màxima durant les darreres 24 hores i la intensitat mitjana.
Patró temporal	Fluctuacions del dolor, variacions en intensitat i freqüència. → El temps transcorregut i l'aparició d'episodis de dolor (dolor episòdic o irruptiu, <i>vegeu l'apartat del dolor irruptiu oncològic</i>).
Factors que l'empitjoren o l'alleugereixen	Farmacològics (millora o no amb fàrmacs pautats) i no farmacològics (posicions antiàlgiques, precipitants de dolor).
Localització	Zona on fa mal, en cas d'existir irradiació.
Interferència	Aspectes relacionats amb la qualitat de vida que estan afectats pel dolor, com ara la funcionalitat, el descans nocturn i l'estat d'ànim. → Escala més emprada: BPI-IS (<i>vegeu l'Annex 1</i>). ¹⁷
Qualitat	Sensació física específica associada al dolor descrit pel pacient. → Pot orientar sobre la fisiopatologia: dolor nociceptiu somàtic o visceral, neuropàtic i mixt.
Efecte	Component emocional del dolor, malestar i significat del dolor. → Escala emprada: MPQ ¹⁸ o SF-MPQ ¹⁹ .
Durada	Temps transcorregut des que el pacient té el dolor, durada del dolor.
Creences	Actituds, estratègies d'afrontament, creences pel que fa a les causes, les conseqüències i el tractament (per exemple: l'opiofòbia) que poden modificar la conducta i tolerància al dolor.
Història	Experiències doloroses prèvies, ja siguin oncològiques o no, poden ajudar a comparar i a analitzar millor el dolor avaluat.

EVA-I = Escala Visual Analògica; ENV-I = Escala Numèrica Verbal; EV-I = Escala Verbal; ESAS = Edmonton Symptom Assessment System; BPI-IS = Brief Pain Inventory Interference Scale (validada al castellà); MPQ = McGill Pain Questionnaire; SF-MPQ = McGill Pain Questionnaire short-form.

A.1.3. Aspectes relacionats amb el càncer i altres malalties

A més, cal avaluar els següents aspectes:

- Relacionats amb el càncer: tumor primari, l'abast de la malaltia o de la progressió. Tractaments específics de la malaltia
- Comorbiditats: insuficiències orgàniques. Deteriorament cognitiu (MMSE: Mini Mental State Examination)²⁰ o presència de delírium (CAM: Confusion Assessment Method)²¹
- Tractament farmacològic actual i al·lèrgies
- Cal avaluar si hi ha hagut una administració prèvia d'opioides o d'altres analgèsics, quina ha estat la seva eficàcia en el tractament del dolor, si s'han observat efectes secundaris i preguntar sobre les possibles pors o obstacles per tal de poder iniciar el tractament amb opioides.

A.1.4. Aspectes relacionats amb el pacient

Cal valorar si existeix la possibilitat de risc per un mal ús d'opioides sense finalitat mèdica en tots els pacients que hagin d'iniciar un tractament amb opioides, ja que pot provocar més susceptibilitat a efectes adversos neurotòxics, abús de substàncies, sobredosi i/o mort.²²⁻²⁴

S'han identificat diferents factors de risc d'abús (vegeu la Taula 2) i es disposa d'escala d'avaluació: CAGE (cribratge per detectar problemes d'alcoholisme)²⁵, CAGE-AID (CAGE Adapted to Include Drugs), SOAPP (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain)²⁶ i ORT (Opioid Risk Tool)²⁷.

Cal fer una reavaluació i seguiment del risc, per tal de detectar la possible aparició de conductes anòmales, així com per aplicar estratègies educatives i de reducció del dany.²⁸

Taula 2. Principals factors identificats de risc per un mal ús d'opioides.

Història d'alcoholisme o d'abús de consum de drogues previ o actual	La nicotina, el cànnabis, l'alcohol, els opioides i d'altres substàncies poden influir en la decisió sobre el pla terapèutic. El qüestionari CAGE serveix per a realitzar un cribratge per tal de detectar problemes d'alcoholisme (factor més habitualment associat).
Antecedent psicopatològic	Diagnosticat o simptomatologia compatible amb ansietat o depressió.

A.2. Seguiment evolutiu del dolor i pronòstic

Així que s'hagi avaluat el dolor o un canvi en les seves característiques, es podrà identificar una probable síndrome dolorosa que permetrà establir l'etiologia del dolor (cal realitzar una exploració física i exploracions complementàries, si fos necessari, per tal d'establir el mecanisme fisiopatològic), el seu pronòstic i la intervenció terapèutica més adequada.¹⁴

La ràpida naturalesa de l'evolució del càncer requereix d'una avaluació continuada del dolor i del seu tractament amb l'objectiu d'identificar les variacions en el dolor percebut després d'aplicar el pla terapèutic. És adequat emprar escales d'intensitat (EVA, ENV, EV) per tal d'avaluar la resposta als analgèsics.

D'altra banda, des d'una perspectiva pronòstica, cal identificar aquells factors amb valor pronòstic conegut. S'ha validat, mitjançant el mètode Delphi, l'evolució del conegut sistema *Edmonton Staging System*, proposant-se la utilització de l'*Edmonton Classification System for Cancer Pain* (ECS-CP) (vegeu l'Annex 2).²⁹ La presència de dolor neuropàtic, dolor irruptiu, distrès psicològic, història d'addicció a les drogues i deteriorament cognitiu s'han proposat com a factors de mal pronòstic per al control del dolor.¹¹

En aquest sentit, és important compartir amb el pacient el pronòstic i definir un pla personalitzat d'objectiu d'intensitat del dolor, amb una reavaluació periòdica segons l'evolució de la malaltia, de les comorbiditats i d'altres factors concurrents.³⁰

A.3. Avaluació del dolor en pacients amb deteriorament cognitiu o dificultats per a comunicar-se

En pacients amb deteriorament cognitiu greu, el dolor podrà ser avaluat mitjançant preguntes senzilles, observant la conducta del pacient i valorant la informació facilitada pel cuidador principal del pacient.¹¹

Les escales d'intensitat recomanades en aquest cas serien les Escales Verbals amb els següents descriptors: absència de dolor, dolor lleu, moderat i intens. Es tracta d'escales amb bona correlació amb les escales numèriques verbals, segons les equivalències recollides a la Taula 3.³¹

Taula 3. Correlació entre escales de valoració d'intensitat de dolor.

Escala Verbal (EV)	Escala Numèrica Verbal (ENV)
Absència de dolor	0
Lleu	1-4
Moderat	5-6
Intens	7-10

Per tal de poder identificar el dolor en pacients amb impossibilitat per comunicar-se, s'han desenvolupat diverses escales observacionals, entre les què destaquen l'escala DOLOPLUS-2³³, l'escala PACSLAC³⁴ o l'escala PAINAD³⁵ (vegeu l'Annex 3).³² Aquesta última, ajuda a diagnosticar el dolor en pacients amb demència avançada mitjançant l'observació i la valoració de la respiració, l'expressió facial, el llenguatge corporal, les verbalitzacions i el nivell de consol.

No obstant, cap d'aquestes escales ha estat validada en la població oncològica amb deteriorament cognitiu.

Recomanacions

Cal realitzar una avaluació sistemàtica i multidimensional del dolor.

Quant a les característiques del dolor oncològic, cal diferenciar el dolor basal, i si existeix, el dolor irruptiu o episòdic.

Quant al dolor basal, cal avaluar els següents paràmetres:

- 1) Localització del dolor.
- 2) Intensitat actual, mínima, màxima i mitjana dels darrers dos dies
- 3) Mitjana del nombre de crisis de dolor (màxim) al dia en els darrers dos dies.
- 4) Interferència amb l'activitat, la son i l'estat d'ànim.
- 5) Efecte del tractament analgèsic basal i de rescat.
- 6) La causa més probable del dolor.
- 7) Pronòstic (vegeu l'Annex 1).
- 8) Objectiu d'intensitat de dolor assumible.

Quant al dolor irruptiu, cal avaluar els següents paràmetres:

- 1) Localització del dolor.
- 2) Nombre d'episodis per dia o setmana.
- 3) Intensitat.
- 4) Factors que desencadenen i alleugereixen el dolor.
- 5) Temps d'instauració i alleujament.
- 6) Possibles efectes secundaris de la medicació.
- 7) Interferència amb l'activitat, la son i l'estat d'ànim.
- 8) La causa més probable.

A l'ICO, es proposa un qüestionari per a l'avaluació de les característiques del dolor oncològic (vegeu l'Annex 4).

A.4. Aspectes psicològics i sociofamiliars que modulen el control del dolor oncològic

A.4.1. Aspectes psicosocials

A.4.1.1 Factors psicosocials en pacients amb dolor oncològic

Els termes “dolor” i “patiment” s'utilitzen habitualment com a sinònims, però tenen significats diferents. No obstant, el grau d'amenaça percebut o de mal a la integritat de la persona condiciona l'aparició de patiment, que alhora dependrà principalment de la interpretació subjectiva de cada persona.³⁶

Els estudis realitzats mostren un major impacte del dolor en el pacient oncològic, en comparació amb el pacient no oncològic, i s'ha observat una diversitat en el distrès psicològic experimentat pel pacient segons les diferències individuals, els factors mèdics, el suport social percebut, la capacitat d'afrontament o els trets de personalitat. Els pacients amb una elevada extraversió i afrontaments actius acostumen a referir menys intensitat del dolor. En canvi, els pacients amb una elevada introversió i estratègies d'afrontament més passives acostumen a tenir una percepció més intensa del dolor. Tanmateix, les estratègies basades en el locus de control intern i l'autocontrol semblarien més adaptatives davant de l'afrontament del dolor.³⁷

El pacient oncològic no només necessita que la medicina tracti de curar-li la malaltia, sinó que també requereix ser atès en termes de “ser cuidat”. D'acord amb aquesta consideració, la construcció del concepte “cuidar” contempla totes aquelles accions dirigides a reduir o alleugerir el dolor en el sentit més ampli de la paraula, incloent-hi el patiment i l'abandonament, tot responant a les necessitats específiques i prioritzades pel pacient i la seva família.³⁸

A continuació, es detallen factors psicosocials que cal considerar davant del dolor en el pacient oncològic:

- **L'analgèsia no sempre és suficient per tal d'aconseguir el control adequat del dolor:** l'ús exclusiu del tractament farmacològic analgèsic no sempre aconsegueix reduir la simptomatologia dolorosa, així doncs, serà recomanable que les teràpies psicològiques i somàtiques s'utilitzin de forma simultània en el tractament interdisciplinari del dolor en el càncer.³⁹⁻⁴⁰
- **L'atribució del dolor per part del pacient és un altre dels factors moduladors:** el nivell d'afectació emocional és variable i depèn de factors mèdics, del suport social, de la manera d'afrontar situacions i de la personalitat de cada pacient. Alguns autors destaquen que en pacients amb càncer, aquells que atribueixen l'aparició del dolor a una causa benigna presenten menys interferència en la seva vida diària que aquells pacients que creuen que l'aparició del dolor s'associa a la progressió de la malaltia.⁴¹ Les creences relacionades amb les causes del dolor i la presència de trastorns emocionals o simptomatologia psicològica prediuen d'una manera més ajustada el nivell de dolor del pacient.⁴²
- **Els següents estressors psicosocials modulen negativament l'experiència del dolor:** les dificultats en la vida diària, els pensaments negatius en relació amb les competències socials i personals que s'atribueix el pacient, un inadequat afrontament de la malaltia i dels símptomes que l'acompanyen, els baixos nivells d'autoestima del pacient i el malestar emocional associat als tractaments mèdics i/o a la progressió de la malaltia, poden augmentar la intensitat del dolor.⁴³⁻⁴⁴
- **Veure com algú pateix, produeix patiment:** a causa del seu component multidimensional, el distrès que experimenta el pacient amb dolor oncològic genera alhora distrès emocional en els seus familiars.⁴⁵ Veure algú experimentant dolor ens fa sentir vulnerables, i afecta directament als nostres sentiments.

- **Empatia i relació de confiança metge-pacient:** quan un pacient expressa el seu malestar produït per un dolor físic, pot témer no ser suficientment comprès pels professionals que l'atenen, tot desencadenant una situació de desconfiança quan no s'assoleixen les seves expectatives d'alleugerir aquest símptoma.
- **"Dolor total":** l'ésser humà és complex perquè la seva realitat està formada per dimensions interrelacionades entre sí (física, emocional, cognitiva, social i espiritual). Atendre el pacient d'una manera integral requereix l'abordatge de totes les seves dimensions que, tot i que formen un tot indivisible en la persona, s'acostumen a diferenciar de manera artificiosa per a poder entendre-ho millor. Cicely Saunders, fundadora del moviment "Hospice" i de l'especialitat mèdica de Cures Pal·liatives, va desenvolupar el concepte de "dolor total". Explica que "l'experiència total del pacient comprèn l'ansietat, la depressió i la por; la preocupació per la pena que afligirà a la seva família; i sovint, la necessitat de trobar un sentit a la situació, una realitat més profunda en la qual confiar".⁴⁶

Malauradament, la majoria de guies clíniques actuals no inclouen els tractaments psicològics en el tractament multidimensional del dolor oncològic.

Les guies SIGN i MOHM recomanen el tractament psicològic a l'apartat de tractament no farmacològic del dolor oncològic.^{1,47} No obstant, el professional de salut mental (psiquiatra o psicòleg clínic) és el darrer professional sanitari a qui es consulta en relació amb els pacients oncològics amb dolor.⁴⁸⁻⁴⁹

A.4.1.2 Alteracions psicològiques en pacients amb dolor oncològic

Davant de la clínica de dolor, la simptomatologia psicològica del pacient s'ha de considerar detingudament per tal de fer un adequat diagnòstic diferencial entre les reaccions proporcionades i congruents i les reaccions que són desproporcionades i incongruents i, per tant, que poden ser psicopatològiques.

El dolor és un dels símptomes que provoca més distrès emocional en pacients amb càncer i és el producte final d'un procés complex que inclou components emocionals, cognitius i sensorials.⁵⁰⁻⁵¹ La incertesa augmenta quan el pacient no disposa d'informació o de comprensió dels seus símptomes, quan els resultats són impredecibles o quan els recursos (suport social, cures mèdiques i educació) són insuficients i el pacient perd el control de la seva malaltia o situació mèdica.⁵²

Els pacients amb càncer avançat utilitzen una varietat de conductes d'afrontament del dolor que poden incloure des de pràctiques religioses, autoafirmacions positives, distracció, imatge agradable, expressió de sentiments, evitació del moviment, repressió, catastrofisme i plor amb gemecs. Els pacients que utilitzen un enfocament basat en el catastrofisme o la indefensió refereixen més intensitat del dolor i més distrès emocional i ràbia, amb un augment de la intensitat dels símptomes dolorosos. En canvi, l'autoeficàcia davant del control del dolor està associada a una disminució de la intensitat del dolor, menys interferència i millora de la qualitat de vida.⁵²⁻⁵³

Els estudis han mostrat un augment de la freqüència de trastorns mentals en pacients oncològics amb dolor.⁴ Un estudi del *Psychosocial Collaborative Oncology Group* va avaluar la prevalença de trastorns psiquiàtrics en pacients amb càncer. Dels 101 pacients amb algun tipus de trastorn mental, el 39% presentava dolor; mentre que dels 114 pacients sense diagnòstic de trastorn mental, el 19% presentava dolor. El trastorn adaptatiu amb ansietat o ànim depressiu i el trastorn depressiu major van ser els trastorns mentals més comuns observats en pacients amb càncer. L'evidència de la majoria d'estudis reforça la idea que quan la malaltia avança, la intensitat del dolor i la seva interferència en la vida diària s'associen a més distrès emocional, més depressió, més ansietat i més sensació de desesperança.⁵²

A.4.1.3 Ansietat

El símptomes de dolor en pacients amb càncer estan fortament relacionats amb el distrès emocional i l'ansietat. Els pacients amb ansietat es queixen de tensió, cansament, inquietud, insomni, dèficit d'atenció, dificultats respiratòries, entumiment, aprensió i preocupacions recurrents. Amb freqüència, els símptomes físics i somàtics oculten els símptomes psicològics o cognitius.⁵⁴

Alguns dels aspectes que cal considerar són:

- Més casos de clínica depressiva i ansiosa, que exclusivament ansiosa: els estudis d'ansietat en pacients amb càncer mostren una major prevalença de simptomatologia depressiva i ansiosa, en comparació amb una prevalença de simptomatologia ansiosa aïllada.⁵⁵
- La prevalença de l'ansietat augmenta en cas de la malaltia avançada.⁵⁶
- L'ansietat i els trastorns adaptatius: els trastorns adaptatius amb ansietat acostumen a relacionar-se amb el desenvolupament de crisis existencials i amb estats d'incertesa davant del pronòstic i del futur.⁵⁴

A.4.1.4. Depressió

Quan es parla de “depressió” ens referim a una síndrome incapacitant que pot afectar el 15-25% dels pacients amb malaltia oncològica i que, en general, cursa amb símptomes específics relacionats amb les emocions, el pensament i la conducta.⁵⁷

La prevalença de depressió en pacients amb càncer és molt variable, i augmenta en presència de nivells elevats d'incapacitat funcional, malaltia avançada i dolor.⁵⁸⁻⁶¹

A.4.1.5. Suïcidi, ideació suïcida i desig d'avançar la mort

El patiment és inherent a la condició humana i pot evidenciar-se significativament davant de situacions límit, com ara patir un càncer, especialment en situacions de dolor, progressió de la malaltia i en situacions de final de vida.

En aquestes circumstàncies, el desig d'avançar la mort, a vegades esdevé la resposta que guanya més pes en el pacient per a escapar de l'experiència del patiment.

En aquest cas, cal considerar el risc de suïcidi, ja que els pacients amb càncer presenten un major risc de suïcidi en comparació amb la població general, especialment en les fases avançades de la malaltia, sent la presència de dolor un clar factor d'ideació suïcida i de risc de suïcidi.⁶²⁻⁶⁴ La gran majoria dels pacients que cometten suïcidi presentaven un dolor no controlat i una gran incapacitat per tolerar-lo, mentre que els pacients amb càncer que desitgen morir presenten nivells més elevats de dolor i menys suport social que aquells que no ho desitgen.⁶⁵⁻⁶⁶

A.4.1.6. Alteracions disfuncionals de l'entorn familiar del pacient amb dolor oncològic

Cal considerar els següents aspectes pel que fa a l'entorn familiar del pacient oncològic amb dolor:

- **El pacient i la família, “unitat a tractar”:** la família, definida com a unitat biopsicosocial, constitueix en el nostre marc cultural el context més important en el qual ens desenvolupem com a individus, creixem com a persones i del qual rebem suport emocional i pràctic.⁶⁷ El pacient i la família són la unitat que cal

tractar. La família és el nucli fonamental del suport al pacient, té una rellevància especial en l'atenció domiciliària i requereix mesures específiques d'ajuda i d'educació.⁶⁸

- **La família pot patir tant o més que el pacient:** segons els postulats de Chapman i Gavrin i de Bayés et al. sobre el patiment, una persona pateix quan succeeix alguna cosa que percep com una amenaça important per a la seva existència, personal i/o orgànica, i considera que no disposa de recursos per a fer front a aquesta amenaça.⁶⁹⁻⁷⁰ Per tant, es podria deduir que la presència de dolor, ja sigui real o potencial, en pacients oncològics, pot generar un patiment (també en absència de dolor) similar i fins i tot superior en la seva família i els seus éssers estimats.
- **Cal anar amb compte a l'hora de qüestionar la família i fer prejudicis:** és important escoltar la família per tal que aquesta pugui transmetre també la seva informació i el seu punt de vista. D'aquesta manera, l'equip crearà un clima de confiança que permetrà al pacient sentir-se còmode expressant el seu lament i a la família afegir-s'hi també manifestant els seus sentiments, establint així una xarxa de cooperació. El pacient i la família poden sentir-se qüestionats en cas de ser interrogats amb preguntes del tipus: "vol dir que li fa tant de mal?", "ja s'ha pres la medicació tal com li van prescriure?".
- **La intensitat del dolor i del patiment familiar:** la intensitat del dolor del pacient acostuma a ser proporcional al patiment familiar, el qual té diversos components que el faran ser més o menys agut, de la mateixa manera que succeeix amb el dolor.
- **El grau de benestar del pacient simbolitza un termòmetre que pronostica el grau de patiment de la seva família o de l'entorn proper:** el dolor oncològic mal controlat té un impacte profundament negatiu en la qualitat de vida del pacient i dels seus familiars, els quals experimenten sovint sentiments de gran impotència i una aclaparadora càrrega física i emocional.⁷¹

A.4.2. Avaluació psicològica del pacient amb dolor oncològic.

L'avaluació psicològica del dolor oncològic té una gran complexitat, ja que es tracta d'una experiència subjectiva amb aspectes multidimensionals i canviants. La informació sobre el dolor parteix, sempre que sigui possible, de la mateixa autoavaluació del pacient, amb el reforçament dels informes complementaris dels familiars i/o cuidadors.⁷²

Els estudis mostren que determinades estratègies d'afrontament que utilitzen els pacients oncològics amb dolor incideixen en el seu estat d'ànim i en les limitacions funcionals que pateixen. Quan el dolor és percebut més aviat com una amenaça que no pas com un repte, com és en el cas del càncer, condiciona el tipus d'estratègia d'afrontament.⁷³ Les estratègies d'afrontament passives semblen ser menys efectives en el pacient amb dolor crònic oncològic.⁷⁴

Un dels instruments emprats per a avaluar el dolor crònic en pacients de càncer és el *Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor* (CAD) amb subescales que valoren la religió, la catarsis o la cerca de suport social emocional, la distracció, l'autocontrol mental, l'autoafirmació i la cerca d'informació o suport social instrumental. La versió reduïda d'aquest instrument (CAD-R) intenta delimitar aquelles estratègies d'afrontament més adaptatives davant del dolor crònic i també diferenciar-les depenent de si són actives o passives.⁷³ Altres instruments utilitzats per a mesurar el dolor poden ser:

- Escales unidimensionals: p. ex. l'escala visual analògica (EVA) o l'escala numèrica
- Escales multidimensionals: p. ex. el qüestionari de dolor McGill (*McGill Pain Questionnaire*, MPQ)¹⁸
- Mètodes d'avaluació psicològica del dolor: p. ex. *Psychosocial Pain Inventory* (en general, pretenen valorar en quina mesura els factors afectius, cognitius i conductuals contribueixen a la percepció i registre del dolor del pacient)⁷⁵.

A.4.3. Intervenció psicològica en el pacient amb dolor oncològic i la seva família

A.4.3.1. Intervenció psicològica en el pacient

Els mètodes que han mostrat eficàcia en el tractament psicològic del dolor en el càncer són: l'educació amb entrenament d'estratègies d'afrontament, la hipnosi, les tècniques cognitives conductuals i la relaxació amb imatgeria guiada.³ D'altra banda, una revisió sistemàtica recent demostra que no existeixen diferències quant a la disminució del dolor utilitzant tècniques com ara la relaxació, la teràpia cognitiva conductual, el suport amb música, el *mindfulness*, la teràpia de l'acceptació i els grups de suport. No obstant, s'observa que aquestes tècniques són més efectives si es focalitzen i van dirigides exclusivament a la disminució del dolor i es complementen amb el tractament farmacològic i mèdic, tot contribuint a disminuir directament el dolor i/o fent reduir el distrès psicològic associat.⁷⁶⁻⁷⁷

Tècniques cognitives conductuals:

Les tècniques cognitives-conductuals són útils com a tractament adjuvant del dolor en pacients amb càncer, sobretot quan es combinen principalment amb la relaxació muscular passiva amb imatgeria guiada, la distracció cognitiva o la focalització de l'atenció, la relaxació muscular progressiva, la bioretroalimentació, la hipnosi, la dessensibilització sistemàtica, l'abordatge de contingència o el suport amb música.^{3,78-81}

Un dels objectius d'aquestes tècniques cognitives conductuals és proporcionar al pacient els recursos, les eines o les guies necessàries per tal de crear-se una percepció subjectiva del control del dolor. Algunes d'aquestes tècniques són de naturalesa cognitiva, centrades en els processos de pensament o percepció del dolor a partir de la modificació de pensaments i/o actituds negatives per d'altres de més positives, mentre que d'altres estan dirigides a modificar els patrons de conducta amb la finalitat d'ajudar el pacient a afrontar la simptomatologia dolorosa d'una manera més efectiva.

Les tècniques d'imatgeria de transformació del dolor canvien la sensació dolorosa o el context en si mateix de forma que el pacient pot arribar a transformar el dolor d'una manera imaginada. Per exemple, pot arribar a transformar el dolor del seu braç en una sensació de calor o fred. Per altra banda, les tècniques d'imatgeria dissociativa utilitzen la imaginació per desconnectar-se o dissociar-se de la sensació dolorosa, amb la qual cosa un pacient pot experimentar que deixa el dolor al llit i camina lliure d'aquest uns 5 o 10 minuts, o bé pot arribar a desconnectar una part del seu cos de la resta, sense arribar a sentir dolor.⁸²

Teràpia basada en el *mindfulness*

La reducció de l'estrès basat en el *mindfulness* ha demostrat la seva eficàcia en el control del dolor d'intensitat lleu i moderat. Aquestes intervencions s'han relacionat amb la millora del dolor i de la simptomatologia depressiva, així com de la qualitat de vida en persones amb dolor crònic, càncer o esclerosi múltiple.^{77,83-86} Un dels aspectes que millora el *mindfulness* és l'afrontament amb catastrofisme, un tipus de cognició estretament relacionada amb l'augment del dolor, fent que disminueixi el distrès emocional que sent el pacient, tot generant un augment del seu benestar.^{53,87}

Hipnosi

Existeix evidència comprovada que una intervenció de només quatre sessions amb hipnosi conjuntament amb tècniques cognitives conductuals aporta millores significatives en el dolor dels pacients, en comparació amb grups que només reben un suport educatiu.⁸⁸ En una revisió exhaustiva sobre la hipnosi

en pacients amb càncer, Montgomery et al. documenten l'evidència de múltiples metaanàlisis i d'assajos clínics controlats i aleatoritzats, que conclouen que la hipnosi té una eficàcia moderada quan s'utilitza per a millorar el dolor i l'angoixa relacionats amb nombrosos aspectes del tractament oncològic.⁸⁹

Models psicoeducatius

Aquests models han mostrat la seva eficàcia basant-se en l'augment de la informació que promou el coneixement sobre el dolor, els tractaments, així com dels mecanismes d'acció, com a elements que milloren el control del dolor. Aquests programes educatius han mostrat eficàcia quan s'apliquen a pacients i als seus familiars, amb resultats que milloren el control del dolor i una disminució de les pors associades a l'ús de determinats analgèsics com els opioides.³⁷

Psicoteràpia de suport

L'objectiu de la psicoteràpia en pacients oncològics que presenten dolor és oferir-los suport emocional, així com coneixements i habilitats pel seu abordatge. La funció del terapeuta és avaluar els recursos del pacient, reforçar les estratègies d'afrontament de la simptomatologia dolorosa, dotar-lo de noves estratègies de desafiament, com ara la relaxació, les estratègies cognitives, l'ús d'analgèsics, així com proporcionar-li documentació i informació sobre el dolor, entre d'altres. L'objectiu principal d'aquest tipus de teràpia, desenvolupada de manera individual o grupal, és que el pacient pugui integrar l'experiència de la malaltia i la seva simptomatologia, per la qual cosa s'afavorirà l'expressió emocional.³⁷

A continuació es mostren les intervencions psicològiques per tal de reduir el dolor en el càncer des del seu diagnòstic, durant el tractament, així com en els supervivents de càncer (vegeu la Taula 4) i en la situació de malaltia avançada i de final de vida (vegeu la Taula 35).⁵²

Taula 4. Intervencions psicològiques per tal de reduir el dolor en el càncer des del diagnòstic, durant el tractament, així com en els supervivents de càncer (adaptació de Syrjala, et al.).⁵²

Tipus de tractament	Objectiu principal	Nivell d'evidència segons Syrjala et al.
Teràpia cognitiva conductual (TCC)	La TCC, quan inclou relaxació amb imatgeria, redueix el dolor i el distrès durant el tractament en pacients amb diferents diagnòstics de càncer.	Elevat
Relaxació amb imatgeria	Redueix el dolor associat als tractaments del càncer.	Elevat
Hipnosi	Redueix múltiples tipus de dolor, en diferents tipus de càncer, durant el tractament oncològic, incloent-hi els processos de diagnòstic i el dolor associat als tractaments.	Elevat
Educació amb TCC	L'educació amb TCC (p. ex.: entrenaments en habilitats d'afrontament) millora el dolor durant el tractament oncològic.	Elevat
Programes d'activitat física	L'activitat física combinada amb grups de suport i TCC és efectiva per reduir el dolor en els supervivents de càncer.	Moderat

TCC = Teràpia cognitiva conductual

Taula 5. Intervencions psicològiques per tal de reduir el dolor en pacients amb càncer en l'etapa de la malaltia avançada i en situació de final de vida (adaptació de Syrjala, et al.).⁵²

Tipus de tractament	Objectiu principal	Nivell d'evidència segons Syrjala et al.
Teràpia cognitiva conductual (TCC). Entrenament en habilitats d'afrontament	L'entrenament en habilitats d'afrontament per tal de controlar el dolor, com ara l'educació amb TCC i la relaxació amb imatgeria, milloren la intensitat i la interferència que provoca el dolor en la vida quotidiana.	Elevat
Hipnosi	Activitat en format grupal de suport a dones amb càncer metastàtic que poden estar en situació de final de vida.	Elevat

Una metaanàlisi de 97 assajos va demostrar que la música reduïa significativament el dolor, l'angoixa emocional associada al símptoma, l'ús d'anestèsics i la ingesta d'opioides en la població general.⁹⁰

A.4.3.2. Intervenció psicològica en la família i l'entorn

La intervenció precoç, ja sigui en pacients amb dolor oncològic com en els seus cuidadors, pot prevenir el distrès psicològic i emocional.⁴⁸ Les revisions més recents mostren que fins i tot els programes d'educació de curta durada adreçats als cuidadors principals serveixen per reforçar i empoderar el rol del cuidador, millorar el control dels símptomes del pacient i mantenir una millor qualitat de vida dels pacients i els seus cuidadors.⁹¹

Els tres tipus d'intervencions de suport als familiars dels pacients amb dolor oncològic són: educatives, cognitives conductuals i basades en la tecnologia.

Les intervencions educatives i les cognitives conductuals han mostrat la seva eficàcia en alguns estudis, però no existeix encara una evidència consistent en estudis aleatoritzats.⁹¹⁻⁹² El programa "CaringPals" n'és un exemple, ja que ha evidenciat la seva eficàcia tant en pacients com en els seus cuidadors, tot mostrant millores en l'autoeficàcia en relació amb el control del dolor en pacients i en cuidadors, una disminució en la intensitat del dolor notificada pel pacient, un augment de la satisfacció com a cuidadors i una disminució del distrès psicològic de pacients i cuidadors. Els cuidadors van aconseguir mantenir els nivells de benestar fins i tot després de la mort del pacient.⁹³⁻⁹⁴

Cal considerar els següents aspectes en la intervenció amb les famílies del pacient oncològic que presenta dolor:

- **La cronicitat del dolor:** quan el dolor esdevé crònic i s'esgoten les mesures per tal de disminuir-ne la intensitat, el pacient i la família requereixen un esforç d'adaptació molt més complex. El dolor crònic és un indicador de risc de claudicació, tant per part del pacient com de la família, ja que es perden les

esperances. Arribats a aquest punt, poden tornar-se a aguditzar els sentiments d'enuig, d'amenaça i de confusió. És important avaluar els sentiments dels familiars per poder trobar la solució al seu malestar.

- **La família i l'equip sanitari:** un dels aspectes imprescindibles per a efectuar un bon ajustament terapèutic és adaptar-se a la realitat. Lamentar-se, realitzar suposicions o conjectures, així com supòsits condicionals, entre d'altres, no faran més que obstaculitzar els plans d'actuació, ja que la realitat no sempre es pot modificar ràpidament ni en funció de les necessitats particulars, i les possibilitats de canvi poden estar molt condicionades per les diverses experiències viscudes. Cada família necessitarà un abordatge personalitzat que caldrà conèixer i integrar en el tipus de suport psicològic que es facilitarà en cada cas.

A.4.4. Aspectes sociofamiliars del pacient amb dolor

A.4.4.1. Components multidimensionals del dolor

L'entorn familiar del pacient amb dolor necessita suport professional per tal de poder afrontar la situació de la millor manera possible. Així doncs, el terme 'patiment recíproc' fa referència al sentiment i a la repercussió negativa en el benestar que pot experimentar un pacient en veure un familiar preocupat, amb malestar emocional i patiment significatiu.⁹⁵

Tal com es recull a la guia temàtica de la SECPAL dedicada a la família del pacient, a la nostra cultura, la manifestació de símptomes és un indicador de debilitat. En ocasions, manifestar l'aparició de dolor o l'absència de control del dolor no resulta fàcil. Es poden generar sentiments d'incomoditat davant dels professionals que l'atenen o inseguretats en la persona pel fet de pensar que pot ser jutjat o qüestionat. Aquest fet pot desencadenar una sensació de desconfiança si el pacient considera que no s'assoleixen les seves expectatives d'alleugerir aquest símptoma.

En ocasions, el pacient té por de rebre una resposta poc empàtica per part de l'especialista, en la què es qüestioni la seva adherència al tractament farmacològic prescrit o es banalitzi la intensitat de la queixa manifestada. El desig de qualsevol pacient seria poder visitar el metge satisfet d'haver assolit l'èxit del tractament pautat, en comptes d'haver de transmetre un sentiment negatiu pel fet de no haver assolit l'objectiu desitjat, tot provocant que el metge senti qüestionada la seva competència professional i adopti una actitud defensiva que vulneri l'harmonia establerta inicialment.

En aquest sentit, l'equip d'atenció sanitària ha de ser molt curós, ja que el pacient i la família poden sentir-se qüestionats en cas de ser interrogats amb preguntes del tipus: "Vol dir que li fa tant de mal?", "Ja s'ha pres la medicació tal com li van prescriure?". Aquest tipus de preguntes generen una sensació de dubte en la família, que varia entre el convenciment d'haver actuat de manera correcta i la necessitat de reclamar més atenció. La proposta dialògica més correcte hauria de ser del tipus: "Per què creuen que no ha fet prou efecte?", "Els sembla bé si repassem com han seguit la pauta?".

A.4.4.2. Intensitat del dolor i patiment familiar

La resposta davant la impotència que genera el fet de presenciar el dolor d'una persona estimada serà diferent segons la capacitat de cadascun dels membres del seu entorn d'afrontar el patiment dels altres. Podem trobar-nos, doncs, amb membres de la família que desenvolupin comportaments d'una reivindicació intensa d'atenció, mentre que d'altres poden adoptar actituds més regressives o d'inhibició, o bé mostrar comportaments més defensius, minimitzant la importància del símptoma a través de comentaris relacionats amb la poca tolerància o la poca capacitat de resignació del pacient.

Es podria afirmar que el nivell de benestar del pacient representa un termòmetre que pronostica el grau de patiment de la seva família o de l'entorn proper, el qual podrà manifestar-se de formes molt diverses.

En una mateixa família, podem escoltar comentaris tan contradictoris com ara: "Conec bé el meu pare i quan es queixa és perquè ja no pot més" o bé "Sempre ha estat un mal pacient, té molt poca resistència al dolor". Caldrà evitar ser persuadit i adherir-se a qualsevol d'aquests comentaris sense una anàlisi objectiva i una adequada reflexió prèvia, a partir de les quals crear noves propostes d'intervenció.

Un aspecte important quan es parla de dolor és el sentit cultural del patiment des de les diferents vessants i l'impacte que té modular el dolor en cada cultura, principalment si ens trobem davant d'una situació de final de vida. És molt important conèixer els aspectes culturals del pacient i de la família per tal de poder ajustar les expectatives davant del control simptomàtic.

A.4.4.3. Determinació dels rols familiars davant del dolor

Les famílies estan formades per diferents membres, cadascun dels quals té un rol objectiu o subjectiu assignat, generant un equilibri concret en la dinàmica quotidiana del desenvolupament familiar.

Tots els grups tendeixen a establir una distribució de rols objectius (aquells que són pactats o consensuats) i subjectius (aquells que estan relacionats amb les actituds o les habilitats personals reconegudes o assignades pel mateix grup d'emanera informal o, de vegades, fins i tot de manera inconscient). En cas que el pacient se senti cohibit o bé li costi expressar-se, probablement manifestarà les seves preocupacions a aquell membre de la família que es faci càrrec de la seva situació i pugui transmetre-ho al personal sanitari sense temor a rebre un retret com a resposta.

La majoria de les persones que treballen en l'àmbit de la salut han viscut situacions en què un pacient confessa tímidament, davant del professional, sentir-se millor, mentre que la família se'n sorprèn perquè moments abans el pacient s'estava queixant i lamentant.

És important escoltar la família per tal que també pugui transmetre la seva informació i el seu punt de vista, donant peu a una comunicació oberta, on es generi un ambient de confiança i on el professional pugui avaluar les preocupacions i les pors del familiar davant del símptoma del dolor. De la mateixa manera, el professional hauria de poder avaluar les expectatives en relació amb el control simptomàtic, per tal d'anar-les ajustant d'una manera progressiva i sota un model d'atenció integral.

A.4.4.4 Mesures que la família pot adoptar per millorar el dolor

A més de l'acció farmacològica, les mesures que es poden dur a terme són:

- Sol·licitar a la família que observi els moments en què el pacient manifesta dolor i en quines circumstàncies.
- Ajudar a la família a comprendre i a interpretar les actituds que pot adoptar el pacient davant del seu dolor.
- Treballar amb la família les expectatives de control del dolor, per tal de poder treballar l'adaptació a la nova situació, les limitacions que se'n deriven i les necessitats que se'n poden derivar.
- Mostrar totes les mesures no farmacològiques de les quals el pacient es pot beneficiar.
- Conèixer experiències prèvies en la gestió del dolor i com van fer front a la situació.
- Fomentar la comunicació, la distracció, trencar rutines, etc.
- Identificar el sentit de la vida del pacient i promoure accions conjuntament amb la família.

L'interès que mostra l'equip sanitari per intentar controlar el dolor aportarà seguretat tant al pacient com a la família. En la mesura que es crea una col·laboració estreta i l'equip sanitari pot parlar obertament amb el pacient i la família sobre la multidimensionalitat del dolor i els seus significats, és probable que s'obtinguin millors resultats que només tractant el dolor com a un símptoma aïllat.

Hi ha pacients a qui els costa expressar la seva debilitat o vulnerabilitat, en aquest cas, provocades per un dolor. És possible que aquesta manca d'espontaneïtat o manca de manifestació explícita del patiment d'aquest símptoma vingui expressada de manera diferent. És important observar quins altres components podrien ser significatius, com per exemple, una actitud constant d'enuig, mal humor, desànim, etc. Tanmateix, es poden produir situacions d'hiperactivitat per tal de mantenir la ment ocupada.

A.4.4.5. La cronicitat del dolor

Quan el dolor esdevé crònic i s'esgoten les mesures per tal de disminuir-ne la intensitat, el pacient i la família requereixen un esforç d'adaptació molt més complex. El dolor crònic és un indicador de risc de claudicació, tant per part del pacient com de la família, ja que es perden les esperances. Arribats a aquest punt, poden tornar-se a aguditzar els sentiments d'enuig, d'amenaça i de confusió. Alhora, el pacient pot entrar en un estat de desesperança que dificultarà la relació, amb el risc de provocar una implicació afegida dels cuidadors, que pot causar un esgotament posterior. En aquest moment, el risc de sobrecàrrega del cuidador pren especial rellevància, tenint en compte el desgast físic i emocional que suposa la cronicitat i el possible augment de les limitacions del pacient.

Aquesta situació requerirà, d'una banda, realitzar un seguiment més compromès per part de l'equip sanitari, tot intensificant el suport terapèutic, i d'altra banda, reconèixer la cronicitat del dolor i considerar-la un component de la quotidianitat, tot intensificant les mesures anteriorment proposades.

La cronicitat del dolor, entesa com una persistència del símptoma, requereix que els professionals i els familiars busquin fórmules per prevenir-ne i evitar-ne l'esgotament. En aquest sentit és adequat intentar trobar moments que permetin la realització d'activitats agradables o satisfactòries, per tal de compensar el cansament.

A.4.4.6. La família i l'equip sanitari

Un dels aspectes imprescindibles per a efectuar un bon vincle terapèutic és adaptar-se a la realitat. Lamentar-se, realitzar suposicions, conjectures o supòsits condicionals, entre d'altres, no faran més que obstaculitzar els plans d'actuació, ja que la realitat no sempre es pot modificar ràpidament ni al gust de tothom, i les possibilitats de canvi poden estar molt condicionades per les diverses experiències viscudes.

És important que l'equip sanitari pugui treballar de forma proactiva, intentant identificar la realitat familiar de cada pacient per avançar-se a dissenyar un pla d'acció que contempli la participació del pacient i del seu entorn familiar des d'una acció metodològica i propera, tot propiciant vincles terapèutics que afavoreixin el procés. En aquest sentit, conèixer les experiències prèvies de malaltia greu que ha viscut la família anteriorment, valorar la capacitat de cuidar de la família i l'entorn de suport del pacient, identificar altres membres vulnerables dintre del nucli de convivència, conèixer l'estil d'afrontament i les necessitats del pacient i de les persones que el cuiden, afavoriran la consolidació d'aquest objectiu.

Els Serveis de Cures Pal·liatives assumeixen les tasques de millorar el control de símptomes, pors, angoixes, etc. L'equip sanitari haurà d'utilitzar la tècnica de la reformulació dels fets, circumstàncies, successos, dolor, etc. a partir de la seva anàlisi, i formular noves propostes que facin partícips a tots els membres implicats (equip sanitari-família). Només a través d'aquesta devolució, fruit del consens i mitjançant el compromís, assumint cadascú la seva implicació i responsabilitat, s'aconseguirà un equilibri en la dinàmica de l'atenció.

És imprescindible que l'equip sanitari tingui consciència dels seus límits i de les seves disponibilitats per fer-se càrrec de la complexitat del tractament del dolor en tot el seu abast, per tal d'evitar que l'absència de disposició dels professionals reverteixi en un comportament hostil cap a la família.

En general, exceptuant les experiències de desatenció sanitària, la família manifesta una bona disposició per compartir i cooperar amb els equips sanitaris per tal de millorar el control del dolor del pacient i, per tant, l'equip sanitari l'ha de percebre com objecte d'atenció en el procés de tractament del pacient.

Recomanacions

- La família que comparteix el dolor d'un dels seus membres necessita el suport dels professionals per tal de poder afrontar aquesta situació.
- La intensitat del dolor del pacient també està relacionada amb el patiment familiar, que també presenta diversos components que el faran més o menys agut.
- És bàsic escoltar a cada membre de la família, per tal que pugui transmetre també el seu punt de vista, tot creant una xarxa de cooperació i un clima de confiança que permeti al pacient sentir-se còmode expressant el seu malestar.
- L'interès que mostra l'equip sanitari per intentar controlar el dolor aportarà seguretat tant al pacient com a la família.
- El dolor crònic és un indicador de risc de claudicació tant per part del pacient com de la família.

B. Tractament del dolor oncològic

B.1. Estratègia terapèutica general davant del dolor oncològic

El dolor és un dels símptomes més prevalents i, durant les darreres dècades, no s'ha apreciat una millora significativa en el seu maneig, la qual cosa s'ha atribuït a un possible tractament inadequat, que s'estima que afecta, com a mínim, al 25% dels casos. Fins a un 64% dels pacients amb càncer metastàtic presenta dolor, un 59% dels quals reb tractament oncoespecífic actiu, així com un 40% dels supervivents de càncer.⁶ Tanmateix, més d'un terç dels pacients amb dolor oncològic manifesten una intensitat moderada o intensa.⁹⁶⁻⁹⁷

Les intervencions per al control del dolor s'han de realitzar de manera individualitzada segons els objectius de cada pacient, tenint en compte el benestar físic, la funcionalitat i la seguretat. Cal considerar l'etiologia, les característiques i la situació clínica del pacient.

Els pacients i els seus cuidadors haurien de disposar d'eines d'aprenentatge i maneig del dolor oncològic. És necessari proporcionar-los informació per poder entendre el procés, atendre les possibles reticències i idees preconcebudes, els possibles efectes secundaris dels fàrmacs i el seu maneig, així com la presència d'alguna altra simptomatologia física o emocional associada.⁶

Són necessàries eines d'analgèsia farmacològica, incloent-hi els analgèsics no opioides, els analgèsics opioides i els coanalgèsics, però no es pot obviar la part integrativa no farmacològica, amb intervencions de tipus físic, cognitiu i espiritual.⁹⁸⁻⁹⁹

En cas de dolor crònic, caldrà prescriure l'analgèsia de forma regular, anticipant-se a l'aparició del dolor i ajustant la dosi personalitzada, juntament amb una analgèsia de rescat que permeti el control del dolor episòdic i el posterior ajustament de la pauta segons sigui necessari. És freqüent l'administració de coanalgèsics, fàrmacs amb una indicació principal diferent de l'analgèsia, però, si s'administren en combinació amb analgèsics, en determinades circumstàncies milloren la seva acció.

Atès que, potencialment, tots els analgèsics en el seu ús crònic poden desencadenar l'aparició d'efectes secundaris transitoris o permanents, s'han de tractar de manera preventiva (p. ex. el tractament laxant per a prevenir el restrenyiment provocat pels opioides).

Per tal d'evitar frustracions per part del pacient i del terapeuta, cal assolir esglaonadament tres nivells de resposta a l'analgèsia: en primer lloc, cal obtenir una bona analgèsia en repòs al llit i un bon descans nocturn; en segon lloc, cal aconseguir una bona analgèsia en sedestació; i finalment, el control en la bipedestació i la deambulació.

Atès que el càncer engloba les àrees física, psicosocial i espiritual, el tractament del dolor requereix una integració de teràpies que han d'incloure les intervencions de tipus no farmacològic, ja que ofereixen una millora afegida a les intervencions farmacològiques (vegeu l'apartat A.4.3).^{4,6,98-100} Aquestes intervencions són les següents:

- **Intervencions cognitives-conductuals:** adreçades a millorar el sentit del control per sobre del dolor o disminuir-ne la seva rellevància. Poden ser molt útils les tècniques per reduir l'estrès, el *mindfulness*, els exercicis de respiració i de relaxació, la imatgeria i visualitzacions imaginades, la hipnosi, la bioalimentació, el suport amb música i d'altres teràpies conductuals.^{76,77,83,101} Les intervencions basades en el coneixement del dolor per part del pacient tenen un impacte significatiu en la disminució

del dolor.¹⁰² Aquestes eines pretenen modificar l'experiència del pacient davant del dolor, alhora que l'ajuden a adquirir tècniques de maneig i de relaxació muscular. L'aprenentatge i proporcionar informació als familiars i cuidadors ajuda a millorar l'ús dels analgèsics i el maneig dels efectes secundaris.

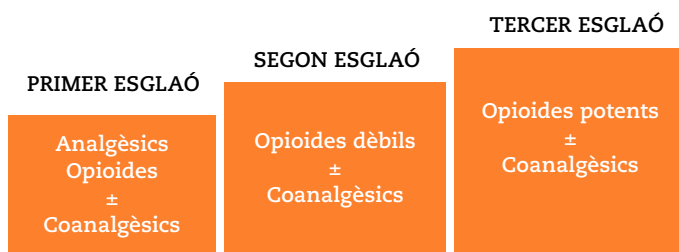
- **Intervencions psicosocials:** suport psicosocial i informatiu a pacients i famílies. Una metaanàlisi sobre l'efecte d'aquestes intervencions subratlla la importància d'una aproximació multidisciplinària del maneig del càncer.¹⁰³
- **Intervencions espirituals:** un gran nombre de pacients tenen creences culturals sobre determinats tractaments, remeis casolans, rituals, pregàries i d'altres pràctiques espirituals relacionades amb la disminució del dolor. Les necessitats espirituals i les visions culturals del dolor podrien estar incloses de manera rutinària en el maneig més extens del dolor.¹⁰⁴

B.2. Tractament farmacològic del dolor oncològic

En el tractament farmacològic del dolor oncològic és important considerar la comorbiditat i les potencials interaccions amb d'altres fàrmacs, així com l'ús de coanalgèsics. Un coanalgèsic pot ser utilitzat en alguns casos com a analgèsic principal (especialment amb dolor neuropàtic).¹⁰⁵ Així doncs, partint d'una avaluació exhaustiva i estandarditzada, el tractament es basarà en l'ús racional d'analgèsics i coanalgèsics, d'acord amb l'escala analgèsica de l'OMS (vegeu la Figura 1), amb la qual s'obté un bon control del dolor en el 80% dels casos.^{107,108} En la resta de casos, caldrà considerar diferents opcions.

L'aplicació de l'escala analgèsica de l'OMS implica el pas d'un esglaó a l'altre només quan es produeix un fracàs en el tractament dels fàrmacs del nivell inferior, a dosis plenes, sense que aquest pas depengui de la supervivència esperada del pacient ni del component emocional que el dolor li provoqui. En cas de produir-se un fracàs en un dels esglaons, l'intercanvi entre fàrmacs del mateix nivell no millora l'analgèsia, exceptuant el cas del tercer esglaó, i per tant, si no s'assoleix una bona analgèsia, cal canviar de nivell immediatament. Pel que fa al tractament coanalgèsic, cal prescriure'l d'acord amb l'etiopatogènia del dolor, i seguir-lo mantenint quan es canvia d'esglaó analgèsic.

Figura 1. Escala analgèsica de l'OMS.



B.2.1. Analgèsics

Són fàrmacs capaços de disminuir la percepció del dolor, sense alterar la conducció nerviosa ni produir pèrdua de consciència.¹⁰⁷ Es classifiquen en analgèsics opioïdes i analgèsics no opioïdes.

B.2.1.1. Analgèsics no opioides

Representen el primer esglaó terapèutic de l'OMS, on el paracetamol i els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) són els analgèsics més emprats (*vegeu la Taula 6*). Ambdós són fàrmacs de primera elecció per a controlar el dolor lleu i moderat, i estan indicats per al tractament de pacients sense evidència de malaltia del procés oncològic (*nivell d'evidència IIA*).⁶

Existeix evidència científica suficient que confirma la seva eficàcia en el tractament del dolor lleu o moderat a curt i mig termini en pacients oncològics (*nivell d'evidència IA*). Presenten sostre analgèsic, és a dir, l'administració de dosis màximes no assegura la màxima potència analgèsica, però es confirma un augment del risc de toxicitat (*nivell d'evidència IA*).

L'analgèsic emprat com a tractament de primera elecció en el primer esglaó serà aquell que presenti la màxima potència analgèsica i provoqui el mínim d'efectes secundaris. Per tant, abans de prescriure qualsevol fàrmac caldrà fer una selecció personalitzada a cada pacient, d'acord amb l'anàlisi del seu risc/benefici. En el cas dels AINE, també caldrà valorar la seva acció antioncogènica, sobretot amb l'àcid acetilsalicílic (AAS) i amb els inhibidors de la COX-2 (coxibs).¹⁰⁹

Paracetamol

Està indicat com a tractament de primera línia amb una intensitat del dolor que no requereixi l'ús d'opioïdes o bé en pacients que són reticents a utilitzar-ne (*nivell d'evidència II A*).⁹⁶ L'ús combinat del paracetamol i d'un opioide s'utilitza amb molta freqüència, ja que podria millorar l'analgèsia o reduir els requeriments de l'opioide. No obstant, la seva evidència quant a l'eficàcia és limitada (*nivell d'evidència IIC*).¹¹⁰

Presenta una toxicitat baixa amb les dosis recomanades, però amb dosis elevades pot desencadenar hepatotoxicitat important (*nivell d'evidència IV*).

AINE

Produeixen analgèsia mitjançant el bloqueig de la biosíntesi de prostaglandines, la hiperpolarització de la membrana neuronal i la inhibició d'enzims liposomals.¹⁰⁷ Tenen activitat antiinflamatòria, analgèsica i antipirètica. Estan especialment indicats per a controlar els dolors secundaris a la compressió mecànica dels músculs, del periosti i dels teixits subcutanis i ossis, però el seu efecte sobre el dolor visceral és menys eficaç.

No es disposa d'evidència de qualitat en relació amb l'ús dels AINE en el dolor oncològic, amb estudis de curta durada i molt heterogenis en les variables mesurades, tot i que han demostrat la seva superioritat en comparació amb el placebo.^{109,111}

Existeix força controvèrsia respecte el benefici que s'obté de la combinació dels AINE i els opioïdes. Alguns estudis han demostrat obtenir beneficis, mentre que d'altres han demostrat una mínima o nul·la diferència (*nivell d'evidència II C*).^{96,109,110} Entre els estudis millor dissenyats, realitzats fa temps, i que han demostrat certs beneficis, se'n troben alguns que avaluen l'ibuprofèn 600 mg en combinació amb la metadona i l'oxicodona (*nivell d'evidència IIC*), mentre que les dades d'una metaanàlisi no van mostrar beneficis amb aquesta combinació.^{110,112-113} Malgrat tot, fins a un 30% dels pacients amb dolor oncològic moderat/intens són tractats amb AINE en combinació amb opioïdes (*nivell d'evidència IIIB*).¹¹⁴

Els AINE inhibeixen l'enzim COX-2, però manifesten un grau diferent de selectivitat davant d'aquest enzim. El grup dels AINE anomenats coxibs (com ara el celecoxib i l'etoricoxib) són més selectius davant de la COX-2 i, es van desenvolupar originàriament per reduir la toxicitat gastrointestinal dels AINE. Disposem de dades escasses sobre l'ús d'aquests fàrmacs específicament en el dolor oncològic.¹¹⁵ Un estudi aleatoritzat va mostrar que la morfina en combinació amb el celecoxib i el diclofenac presentava una eficàcia superior a la morfina en combinació amb el diclofenac o a la morfina en combinació amb el celecoxib amb menys efectes adversos relacionats amb l'ús d'opioides, no obstant les dades que tenim avui dia són encara limitades.¹¹⁵

Una metaanàlisi no va identificar diferències significatives en els efectes adversos en funció de l'AINE específic (nivell d'evidència IIC).¹⁰⁹ Els efectes adversos més freqüents són gastritis, insuficiència renal, trastorns de la coagulació, hepatotoxicitat i granulocitopènia. El risc d'efectes adversos s'incrementa quan s'utilitzen dosis més elevades i segons la durada del tractament, per la qual cosa grups com ara l'*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) recomanen cicles intermitents en comptes de tractaments prolongats (nivell d'evidència IA).¹¹⁶

També poden provocar retenció hídrica amb un possible increment de pressió arterial i descompensació cardíaca, que caldrà tenir en compte en determinats perfils de pacient (nivell d'evidència III). En aquests casos cal valorar fer tractaments discontinus. La *Food and Drug Administration* (FDA) dels Estats Units i l'Agència Europea de Medicaments (EMA, per les seves sigles en anglès) adverteixen que els AINE poden incrementar el risc de cardiopatia isquèmica o ictus.¹¹⁷⁻¹¹⁸ Existeix un risc fins i tot en cas de prendre'ls durant un curt període de temps, i s'incrementa quan s'administren a altes dosis.

Els coxibs han mostrat un increment de problemes cardiovasculars associats i no es recomanen en pacients amb aquesta patologia prèvia.¹¹⁹ Tanmateix, no han demostrat el bon perfil gastrointestinal esperat en el dolor no oncològic.¹¹⁶ En d'altres escenaris, com ara en pacients amb osteoartritis, es considera que el seu ús en combinació amb un inhibidor de la bomba de protons és el tractament d'elecció per davant d'altres AINES (nivell d'evidència IA).¹¹⁶

Els pacients majors de 60 anys, fumadors, amb història prèvia d'ulcera o d'infecció per *Helicobacter pylori* no tractada, els pacients tractats amb anticoagulants o corticoides orals, amb AINE a dosis elevades durant llargs períodes de temps, així com amb alteracions renals, cardíques i hepàtiques, presenten un risc més elevat de patir toxicitat gastrointestinal.¹²⁰

D'altra banda, els pacients majors de 60 anys amb patologies renals prèvies, com ara insuficiència renal o deshidratació, tractats amb d'altres fàrmacs nefrotòxics, són més sensibles a presentar toxicitat renal.¹²⁰ Davant de qualsevol efecte secundari, s'aconsella valorar el canvi d'AINE o la possibilitat d'utilitzar altres analgèsics, així com tractar de manera específica el trastorn que hagi pogut desencadenar l'efecte advers (hidratació, utilització de protectors gàstrics, etc.).

Cal informar als pacients que les seves capacitats per conduir, utilitzar màquines i/o fer activitats perilloses poden veure's reduïdes, per la qual cosa es recomana evitar-les.

Taula 6. Fàrmacs analgèsics no opioides de primer esglao utilitzats. ¹²⁰⁻¹²²

Principi actiu	Dosi i pauta	Via administració	Dosi màx./dia	Presentacions	Observacions
Àcid acetilsalicílic (AAS)	500-1000 mg/4-6 h	Oral	4 g/24 h	500 mg comprimits	Toxicitat gastrointestinal +++++. Risc d'hemorràgia amb dosis elevades. Contraindicat en IR greu (ClCr <10mL/min) o IH greu (Child-Pugh C). Existeix en especialitats combinat amb cafeïna i/o paracetamol. No recomanat en menors de 16 anys (per reduir el risc de síndrome de Reye).
Paracetamol	500-650 mg/4-6 h fins 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 insuficiència hepàtica)	500-650 mg comprimits 500-1000 mg comprimits efervescents 500-1000 mg solució oral 1g sobres 500-600 mg supositoris 1g vial injectable	No antiinflamatori. Potència analgèsica similar a l'AAS. No gastrolesiu. Dany hepàtic, sobre tot si sobredosi. Toxicitat hepàtica +++++ (altes dosis). ORAL: en ClCr <10mL/min, incrementeu l'interval entre administracions a ≥8h. IV: en ClCr <30mL/min, incrementeu l'interval entre administracions a ≥6h. En pacients d'edat avançada reduïu la dosi un 25%. En cas d'IH, la dosi màxima és 2 g/24 h amb un interval entre dosis ≥8h. En pacients de 10-50 kg, dosifiqueu per pes 15mg/kg (≤60 mg/kg/24 h). La dosi antitèrmica (500 mg/6 h) és inferior a l'analgèsica. Existeix en especialitats combinat amb tramadol, codeïna, cafeïna i/o AAS a dosis inferiors (325-650 mg de paracetamol).
Metamizol	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 càpsules 500-1000 mg sobres 500 mg supositoris 2 g ampolles injectables	Toxicitat gastrointestinal ++. Toxicitat hematològica: agranulocitosi. El seu ús és a curt termini. Acció espasmolítica (útil en dolors viscerals). Risc d'hipotensió quan s'administra via parenteral. En dolor oncològic, les ampolles poden ser administrades via oral a pacients de >53 kg, però amb una durada inferior a 7 dies.
Diclofenac	50 mg/8-12 h 75-150mg/24 h 100 mg/24 h 75 mg/12-24 h (màx. 2 dies)	Oral Oral (retard) Rectal IM	150 mg/24 h	50 mg comprimits 75-100 mg comprimits retard 100 mg supositoris 75 mg ampolles injectables	Toxicitat gastrointestinal +++. Contraindicat en IR greu i IH greu. No reacciona amb anticoagulants, ni hipoglucemians. Es recomana administrar via rectal durant la nit i suplementar via oral. Ús SC excepcional. Acció espasmolítica (útil en dolors viscerals). Precaució en pacients amb factors de risc cardiovascular, es recomana dosis ≤100 mg diaris en tractaments de més de 4 setmanes.
Aceclofenac		Oral	200 mg/24 h	100 mg sobres i comprimits	Toxicitat gastrointestinal +++. Contraindicat en IR greu. En IH, ajustar dosi a 100mg/dia.

Taula 6. Fàrmacs analgèsics no opioides de primer esglao utilitzats.¹²⁰⁻¹²² (continuació)

Principi actiu	Dosi i pauta	Via administració	Dosi màx./dia	Presentacions	Observacions
Ketorolac	10 mg/4-6 h 10-30 mg/4-6 h (dos dies)	Oral Parenteral (IM, IV directa, perf. IV, infusió contínua SC)	40 mg/24 h 90 mg/24 h	10 mg comprimits 10 i 30 mg ampolles injectables	Toxicitat gastrointestinal +++. Contraindicat en IR moderada-greu. En IR lleu, no superar els 60mg/dia. Ancians: no superar els 60mg/dia (parenteral). La durada del tractament parenteral és ≤2 dies, i en cas de continuar via oral no podrà superar els 7 dies. Quan s'administra en combinació amb morfina, la dosi d'aquesta es redueix.
Indometacina	25-50 mg/ 6-8-12 h 75-150 mg/12-24 h 100 mg/24	Oral Oral (retard) Rectal	200 mg/24 h	25 mg càpsules 75 mg comprimits retard 100 mg supositoris	Alta potència antiinflamatòria. Toxicitat gastrointestinal +++. Toxicitat SNC (cefalees, vertigen) +++. Toxicitat hemorràgica, precaució en pacients amb HTA i/o insuficiència cardíaca. Contraindicat en IR greu i IH greu. Ancians: es recomana reduir la dosi al 50%. Es recomana administrar per via rectal durant la nit. Útil per al diagnòstic diferencial de febre tumoral.
Ibuprofèn	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 (retard) Rectal	2,4 g/24 h	400-600 mg comprimits 400-600 mg sobres 600-800 mg comprimits retard 500 mg supositoris	Millor tolerància. Toxicitat gastrointestinal ++. Toxicitat hemorràgica, precaució en pacients amb HTA i/o insuficiència cardíaca. Contraindicat en IR greu i IH greu. En cas d'IR o IH lleus o moderades, i en ancians, iniciar tractament amb dosis reduïdes. Útil en dolor somàtic (ex. metàstasis òssies).
Naproxèn	250-500 mg/12 h 500-1000 mg/24 h	Oral Rectal	1250 mg/24 h	275-550 mg comprimits 250 mg càpsules 550 mg sobres 500 mg supositoris	Toxicitat gastrointestinal ++. Contraindicat en IR greu i IH greu. Toxicitat hemorràgica, precaució en pacients amb HTA i/o insuficiència cardíaca. Ancians: iniciar tractament amb dosis reduïdes. Útil per al diagnòstic diferencial de febre tumoral.
Dexketoprofèn	12,5 mg/4-6 h 25 mg/8 h 50 mg/8-12 h (es recomana ≤2 dies)	Oral Parenteral (IM profunda, IV directa <12 segons, perf. IV 10-30')	75 mg/24h 150 mg/24h	12,5-25mg comprimits 25 mg sobres 50 mg ampolles injectables	Toxicitat gastrointestinal ++. Contraindicat en IR moderada-greu i IH lleu. En cas d'IR lleu o IH moderada-greu, iniciar tractament amb 50mg/d. Mateixes propietats que el Ketoprofèn. No s'aconsellen tractaments a llarg termini. L'administració neuroaxial està contraindicada degut al contingut en etanol de l'injectable. Útil en el dolor lleu o moderat tipus músculoesquelètic. La forma parenteral és per dolor agut.

Adm. = administració; AAS = Àcid acetilcelilic; HTA = hipertensió arterial; IM = intramuscular; IH = insuficiència hepàtica; IR = insuficiència renal; IV = intravenosa; perf = perfusió; SC = subcutània; CLCr = aclaramiento de la creatinina.

Recomanacions per a la selecció dels AINE

- No es recomana administrar els AINE en combinació amb anticoagulants, com ara la warfarina o l'heparina.
- Cal considerar els antecedents de patologia cardíaca, renal o gàstrica.
- Cal administrar la dosi mínima possible per tal d'aconseguir l'efecte analgèsic desitjat i no superar el doble de la dosi recomanada.
- Cal administrar els AINE de vida mitjana més curta.
- Cal tenir en compte el perfil de toxicitat de cada fàrmac.
- Cal tenir en compte la resta de fàrmacs que formen part del tractament del pacient.
- Cal mantenir el tractament com a mínim 48 hores abans de descartar-lo per motius d'eficàcia.
- Cal reduir la durada del tractament sempre que sigui possible.
- Cal provar, com a mínim, un segon AINE si el primer no ha tingut èxit.
- En general, no es recomana utilitzar dos AINES alhora.

B.2.1.2. Analgèsics opioides suaus

En el segon esglaó de l'OMS s'inclouen principalment el tramadol i la codeïna, ja que el dextropropoxifèn i la dihidrocodeïna es troben en desús a causa del seu perfil de toxicitat (*vegeu la Taula 7*).

El tramadol i la codeïna són els fàrmacs de primera línia per tal de controlar el dolor lleu i moderat que no respon bé als analgèsics del primer esglaó, no obstant, existeix controvèrsia sobre la funció que desenvolupen en el maneig del dolor oncològic. Inicialment, l'ús en aquest esglaó es va considerar per efectes pràctics i no tant per l'evidència científica, donat que en determinades situacions no es podia disposar d'opïoides majors. Dades posteriors recolzen evitar aquest esglaó, tot recomanant la introducció directa d'opïoides majors a dosis baixes. S'han dut a terme estudis comparatius d'eficàcia i de tolerància que demostren la superioritat de la morfina a dosis baixes en comparació amb la codeïna o el tramadol (nivell d'evidència IA).¹²³⁻¹²⁴

Es poden administrar en combinació amb d'altres analgèsics menors, com ara el paracetamol. No existeix evidència clínica que confirmi un major benefici quan es combinen amb un AINE, i no es recomana la combinació de dos opïoides dèbils. Actualment, existeix un debat obert referent a la combinació dels opïoides dèbils amb d'altres opïoides majors, per la qual cosa no es pot recomanar a la pràctica clínica habitual.^{110,125}

Cal informar als pacients que les seves capacitats per conduir, utilitzar màquines i/o fer activitats perilloses poden veure's reduïdes, per la qual cosa es recomana evitar-les.

Codeïna

Actua com un agonista pur dels receptors μ . L'any 2013 es va incloure a la llista de fàrmacs essencials de l'OMS, però amb un nivell d'evidència baix.¹²⁶ Les guies europees ESMO aconsellen el seu ús en combinació amb analgèsics no opioides. La seva eficàcia és superior comparat amb el placebo, però presenta un risc més elevat d'efectes adversos, com ara nàusees, vòmits i restrenyiment (nivell d'evidència IIIC).¹²⁷

Tramadol

La seva potència analgèsica respecte l'opioide major de referència (la morfina) es considera en una proporció 1:10. Es tracta d'un opioide atípic amb un mecanisme d'acció dual en receptors opioides i neurotransmissors (la norepinefrina i la serotonina) i, per tant, està contraindicat en pacients tractats amb IMAO o que hagin estat tractats prèviament durant els 14 dies previs a l'inici del tractament amb tramadol.

La codeïna és l'opioide més utilitzat a nivell mundial, però d'acord amb el perfil risc/benefici dels opioides seus, el tramadol és el més utilitzat en el nostre entorn, ja que presenta una major potència i suposadament una menor toxicitat gastrointestinal. No obstant, diferents estudis, alguns d'ells recents, demostren que l'ús de la codeïna provoca menys vòmits i restrenyiment (nivell d'evidència IVB).¹²⁸ La codeïna i el tramadol presenten un perfil d'interaccions amb els inhibidors de CYP2D6 que cal avaluar en relació amb la medicació concomitant prescrita al pacient.

Vegeu l'apartat B.2.1.1 sobre l'evidència de l'eficàcia del tramadol en combinació amb el paracetamol i els AINE.

Taula 7. Fàrmacs analgèsics opioïdes suaus. 120-122

Principi actiu	Dosi i pauta	Via d'administració	Dosi màx./dia	Presentacions	Observacions
Codeïna	30-60 mg/6 h	Oral	240 mg/24 h NO >1,5 mg/kg	28,7 mg comprimits	Toxicitat gastrointestinal: restrenyiment ++++. Pot provocar dependència i tolerància. 120 mg = resposta analgèsica de 10 mg de morfina. Precaució en pacients amb lesions intracranials. En IR moderada, reduïu la dosi un 25%; en IR greu, reduïu-la al 50%. En cas d'IH, ajusteu la dosi segons funcionalitat hepàtica. En ancians, individualitzeu la dosi (reduïu la dosi i incrementeu l'interval). No utilitzeu en pacients metabolitzadors ultraràpids del CYP2D6. Cal tenir precaució en l'ús concomitant de benzodiazepines amb medicaments depressors del SNC. Especialitats combinades amb paracetamol i/o cafeïna.
Tramadol	50-100 mg/6-8 h 100-200 mg/12 h (retardat) 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 càpsules 50 mg comprimits bucodispersables 100; 150; 200; 300; 400 mg comprimits d'alliberament controlat/retardat 100 mg/mL gotes 100 mg ampolles injectables 100 mg supositoris	Eficax en pacients amb càncer i dolor crònic. Menys farmacodependència. Proporció equianalgèsica 1:4 respecte la morfina. Està contraindicat l'ús de tramadol en pacients amb epilèpsia no controlada. També està contraindicat en pacients tractats amb antidepressius d'IMAO o que hagin estat tractats prèviament durant els 14 dies previs a l'inici del tractament. La fluoxetina, la paroxetina i la sertralina poden disminuir el seu metabolisme per la inhibició de l'enzim CYP2D6. No es recomana la seva administració en IR o IH greus. En cas d'IR o IH moderades, prolongueu l'interval de dosificació (c/12 h i màx. 200 mg/dia). En ancians, ajusteu la dosi o l'interval (inicieu tractament tot reduint la dosi un 50%). Concomitant amb carbamazepina doblar dosi de tramadol. Especialitats combinades amb paracetamol i/o dexketoprofèn.

IM = intramuscular; IH = insuficiència hepàtica; IMAO = inhibidors de la monoamino-oxidasa IR = insuficiència renal; IV = intravenosa; perf. = perfusió; SC = subcutània; SNC = sistema nerviós central.

B.2.1.3. Analgèsics opioides potents

Segons una revisió Cochrane, l'evidència sobre l'ús d'opioïdes potents en el tractament del dolor és baixa. No obstant, aproximament 19 de cada 20 persones veuen disminuïda la seva intensitat del dolor de moderat/intens a lleu/absent en un termini de 14 dies.¹²⁹ D'altres articles destaquen que tant la morfina com l'oxícodona proporcionen un bon control del dolor en el 75% dels pacients, amb la qual cosa els opioïdes ofereixen una millora en la qualitat de vida i en l'àmbit emocional.¹³⁰⁻¹³¹ Així doncs, l'OMS recomana prescriure d'una manera consensuada el tractament amb opioïdes per al dolor oncològic.¹³²

Diferents estudis confirmen que la morfina es l'opioide potent de referència per la seva experiència d'ús en la pràctica clínica, la seva versatilitat en la via d'administració, el seu accés i baix cost, i, en moltes ocasions, és emprada com a tractament de primera línia en el dolor oncològic.^{125,133-134}

Les metaanàlisis de comparacions indirectes confirmen que no existeixen diferències significatives quant a l'eficàcia entre la morfina, l'oxícodona, el fentanil transdèrmic i la buprenorfina transdèrmica, o bé entre la morfina, l'oxícodona i la hidromorfona.^{133,135,126} Es recomana tenir en compte les característiques individuals de cada persona per tal de poder indicar un opioide potent o un altre com a primera elecció.^{108,136}

Cal tenir presents les següents característiques: l'edat, el gènere, les comorbiditats, la funció renal, la funció hepàtica, la polifarmàcia amb risc d'interaccions, d'altres tractaments concomitants, la història prèvia d'addiccions, així com l'eficàcia, la seguretat i el cost.¹³⁷⁻¹³⁸

Per tant, tots els opioïdes presenten una seguretat i eficàcia similar, malgrat que la morfina ha estat l'opioide més emprat en pacients que no presenten insuficiència renal ni insuficiència hepàtica i que no eatan tractats amb fàrmacs que puguin interaccionar amb la farmacocinètica i la farmacodinàmica dels opioïdes.¹³⁶ Els opioïdes que estiguin disponibles per via transdèrmica constitueixen la via d'elecció per a pacients amb dolor controlat i que presentin nàusees, vòmits o disfàgia.

La metadona presenta interaccions significatives amb el citocrom P450 i pot ser un fàrmac de difícil maneig per a la seva rotació a causa de la seva manca de tolerància encreuada amb d'altres agonistes opioïdes μ . Per aquest motiu, es reserva el seu ús a metges amb àmplia experiència en el seu maneig.¹³⁶

Pel que fa a la combinació d'opioïdes, actualment no existeix una evidència sòlida que permeti generalitzar el seu ús.¹³⁷

Finalment, cal recordar que una vegada iniciat el tractament amb opioïdes, cal realitzar un seguiment presencial o telemàtic com a mínim una setmana després del seu inici.¹³⁶

Si bé l'evidència de l'ús d'opioïdes en el tractament del dolor oncològic en pacients amb insuficiència renal és baixa, en aquests casos s'aconsella emprar fentanil,¹³⁹ buprenorfina¹⁴⁰ o metadona¹³⁸, tot ajustant la dosi recomanada en funció del grau d'insuficiència renal del pacient. La morfina i la hidromorfona passen per un procés de glucuronització i d'eliminació renal, sent alguns metabolits neurotòxics [la morfina-3-glucurònid (M-3-G) i l'hidromorfona-3-glucurònid (H-3-G)]. Per aquest motiu, en pacients amb insuficiència renal caldria monitorar estretament els signes de neurotoxicitat en cas que s'utilitzés morfina o hidromorfona.¹³⁶

Es recomana evitar l'ús d'opioïdes, en cas que un pacient presenti insuficiència hepàtica greu. Si la insuficiència hepàtica és moderada o lleu, cal ajustar la dosi segons les recomanacions especificades a la fitxa tècnica corresponent.

En situació de final de vida, existeix una elevada prevalença de delírium o de somnolència, fet que pot dificultar l'avaluació del dolor, i els pacients presenten menor perfusió renal. Per això, la dosificació de rutina o les infusions contínues de morfina poden produir un augment de les concentracions sèriques de metabòlits actius, comportant més risc de toxicitat. Per tal de minimitzar aquesta situació, alguns autors recomanen suspendre la dosificació de rutina o les infusions contínues de morfina en el cas d'anúria, tot valorant dosis de rescat de morfina a demanda en cas d'aparició d'expressions que suggereixin dolor.¹⁴¹

En pacients majors de 75 anys, cal iniciar un tractament amb opioïdes a dosi baixa i augmentar-la lentament en funció de la seva tolerància per tal de reduir l'aparició d'efectes adversos. Tot i que les formulacions transdèrmiques poden augmentar el compliment i l'adherència dels pacients al tractament, també s'han descrit variacions en l'absorció del medicament que poden afectar tant a l'eficàcia com a la seguretat.

D'altra banda, existeix una preocupació emergent relacionada amb l'ús excessiu i prolongat d'opioïdes en els pacients anomenats "llargs supervivents", és a dir, pacients que segueixen vius 5 anys després del seu diagnòstic, a causa dels efectes secundaris que poden aparèixer.⁶ La prevalença de dolor d'aquests pacients s'estima al voltant del 40%.²

Els llargs supervivents oncològics no haurien de ser sotmesos a augments de dosi a causa de l'empitjorament del dolor. En cas de valorar un augment de dosi, cal analitzar-ne la causa i, en cas de no detectar-la, cal valorar l'opció d'una possible addicció, d'hiperalgèsia induïda per opioïdes o el risc d'estar utilitzant opioïdes de forma inapropiada per a tractar comorbiditats psicològiques com ara l'ansietat i la depressió.¹⁴² Per tant, abans de prescriure el fàrmac, és important avaluar de forma sistemàtica els factors de risc que afavoreixen un mal ús dels opioïdes per promoure un ús segur del fàrmac.¹⁴³

Cal informar als pacients que les seves capacitats per conduir, utilitzar màquines i/o fer activitats perilloses poden veure's reduïdes, per la qual cosa es recomana evitar-les.

Morfina

La morfina és un agonista dels receptors μ . El seu metabolisme hepàtic produeix els metabòlits actius: morfina-6-glucurònid (M-6-G) i morfina-3-glucurònid (M-3-G). El metabòlit M-6-G presenta els mateixos efectes i potència que la morfina i forma part de l'acció analgèsica. El M-3-G és el principal responsable dels efectes secundaris de la morfina.

La seva eliminació per via renal requereix una especial atenció en pacients amb insuficiència renal.¹²⁵ Forma part de la llista de fàrmacs essencials de l'OMS. És el fàrmac més econòmic en comparació amb d'altres opioïdes, el més efectiu per via oral i el més accessible.¹⁴⁴ En comparació amb els opioïdes dèbils, una dosi baixa de morfina proporciona de manera més ràpida un nivell d'analgèsia adequat per al dolor moderat.¹²³

Existeixen resultats qualitius que mostren que la morfina oral presenta la mateixa eficàcia que d'altres opioïdes disponibles.¹⁴⁴

Quant al benefici de la morfina en pacients amb dolor neuropàtic, s'ha constatat que els pacients requereixen un ús més elevat de fàrmacs coadjuvants (dexametasona, anticonvulsius o antidepressius).¹⁴⁵ En aquest aspecte, una revisió Cochrane recent, realitzada en estudis amb pacients tant oncològics com

no oncològics, conclou que no hi ha evidència suficient en relació amb l'eficàcia de la morfina en el dolor neuropàtic.¹⁴⁶

La via oral serà la via d'elecció sempre que no s'observin dificultats en la deglució o en l'absorció del fàrmac. Es pot considerar la via subcutània en pacients amb dolor inestable, ja que és efectiva, segura i permet la seva utilització en tots els nivells assistencials.¹⁴⁷ La perfusió intravenosa pot ser la millor opció en pacients que necessiten un control del dolor de manera immediata, ja sigui perquè disposen d'una via intravenosa o en cas que no es pugui utilitzar la via subcutània (per edema generalitzat, reaccions locals amb la via subcutània que impedeixen el seu ús, trastorns de la coagulació greus o mala circulació perifèrica), (vegeu la Taula 8 i la Taula 9).

Taula 8. Dosis inicials de morfina en pacients que provenen del segon esglaó:

Via oral:

Morfina d'alliberament normal: 5 mg via oral cada 4 hores (h)

Morfina d'alliberament modificat: 10 mg via oral cada 12 h

Dosi de rescat:

La corresponent a una dosi de morfina d'alliberament normal.

En el cas de la morfina d'alliberament modificat, cal utilitzar morfina d'alliberament normal via oral a dosis d'entre un 10% i un 20% de la dosi total diària (habitualment 1/6).

En el cas de dolor irruptiu oncològic, vegeu l'apartat B.2.3.

Via intravenosa (IV):

La titulació de morfina per via IV és igual d'efectiva que la realitzada per via oral, tot i que és més ràpida. Es recomana l'administració d'un bolus d'entre 1, 5 i 3 mg de morfina, sota estricta supervisió mèdica de l'eficàcia del tractament i dels efectes secundaris per part del personal expert.

Via subcutània (SC):

En pacients que provenen del segon esglaó: clorur mòrfic 2,5 mg via subcutània cada 4 h (és possible la seva administració en sistemes d'infusió contínua).

Dosi de rescat: entre un 10% i un 20% de la dosi total diària en funció de l'estat i tolerància del pacient.

Cal avaluar novament la pauta d'administració cada 24 h.

Les relacions entre les potències relatives de les vies d'administració de morfina són:

- Morfina via oral i morfina via subcutània → 2:1
- Morfina via oral i morfina via intravenosa → 3:1
- Morfina via oral i morfina via rectal → 1:1
- Infusió continua endovenosa i infusió continua subcutània → 1:1

Recomanacions per a la titulació de dosi de morfina

- Les dosis necessàries per a controlar el dolor poden ser extremadament variables. Per això, cal personalitzar el tractament tenint en compte la situació clínica, les necessitats i els objectius de cada pacient.
- Cal prescriure un laxant de forma preventiva.
- Cal prescriure un tractament antiemètic de forma preventiva.
- Cal deixar prescrites les dosis extres, equivalent a 1/6 part de la dosis total diària.¹²⁵
- La morfina no té sostre terapèutic, excepte en cas d'aparició d'efectes secundaris que caldrà explorar de forma periòdica i valorar la necessitat de realitzar una rotació d'opioide (vegeu l'apartat B.3).
- Els efectes secundaris es tracten en un capítol específic, però cal fer especial atenció als signes d'alarma, com ara l'aparició de mioclònies multifocals, delírium o somnolència persistent.¹²⁵

Recomanacions per a les dosis de manteniment amb morfina

- La dosi de manteniment es calcula sumant la dosi total de morfina que ha rebut un pacient durant 24 hores, tant de pauta com de rescats.
- Una vegada aconseguit el control del dolor, es recomana repartir la dosi total diària en dues dosis de morfina d'alliberament modificat que s'administraran cada 12 hores en el cas de la morfina via oral.
- L'eficàcia de les fórmules d'alliberament modificat és la mateixa que les d'alliberament immediat.
- L'administració de morfina d'alliberament modificat cada 8 hores no millora l'eficàcia pel que fa a l'administració cada 12 hores.
- Les formulacions administrables cada 24 hores semblen ser tan efectives com les administrables cada 12 hores, sense diferències en els efectes secundaris observats.
- La dosi de rescat correspondrà a 1/6 part de la dosi total en forma de morfina d'alliberament normal.¹⁴⁷
- No està demostrat que doblar la dosi de la presa nocturna millori el dolor.

Fentanil

El fentanil és un opioide sintètic derivat de la 4-anilodopiperidina de la propanamida. Es tracta d'un fàrmac molt liposoluble i amb una elevada afinitat als receptors opioïdes μ i escassa afinitat als receptors κ i δ .¹²⁵ La seva liposolubilitat permet que es pugui administrar per via transdèrmica i transmucosa. Les formes d'alliberament ràpid del fentanil es tracten al capítol del dolor irruptiu (vegeu l'apartat B.2.3).

Tanmateix, es pot administrar per via intravenosa, subcutània i espinal quan sigui necessari aconseguir un ràpid alleujament del dolor.

Estudis comparatius que avaluen l'eficàcia del fentanil, en comparació amb la morfina, demostren que no existeixen diferències entre ambdós opioïdes. No obstant, s'observa una incidència inferior de restrenyiment, nàusees, vòmits i retenció urinària, amb major irritació cutània en pacients amb formulació transdèrmica de fentanil, en comparació amb la morfina via oral.¹⁴⁸ Per tant, es recomana en casos de restrenyiment.¹²⁵

Més del 90% de la dosi administrada de fentanil s'elimina mitjançant biotransformació en metabòlits inactius. Per aquest motiu, es recomana aquest fàrmac en casos d'insuficiència renal.

Tanmateix, es pot prescriure en pacients amb odinofàgia/disfàgia i en casos de poca adherència al tractament amb fàrmacs orals.¹²⁵

Es tracta d'un fàrmac segur en pacients amb cardiopatia per la seva relativa estabilitat cardiovascular, no actua sobre l'alliberament d'histamina.¹²⁵

Quant al seu benefici en el dolor neuropàtic en pacients amb càncer, alguns estudis mostren un benefici superior amb el tractament amb la metadona en comparació amb el fentanil.¹⁴⁹

Malgrat que es considera que un baix índex de massa corporal podria estar associat a nivells sanguinis baixos de fentanil quan s'administra via transdèrmica, amb un conseqüent empitjorament del control del dolor, un estudi recent no confirma aquest supòsit. Per tant, actualment no hi ha cap base científica per evitar el fentanil transdèrmic o modificar-ne la dosi en pacients amb càncer, un índex de massa corporal baix i caquèxia.¹⁵⁰ Es recomana no emprar la formulació transdèrmica en pacients que necessitin alleugerir el dolor de forma ràpida.¹²⁵

Es recomana no aplicar calor directament sobre el pegat, ja que podria augmentar l'absorció del fentanil. De la mateixa manera, cal no exposar-lo al sol, en casos de pacients que presenten febre, i es recomana retirar el pegat de fentanil en pacients sotmesos a una resonància magnètica nuclear mentre duri la prova, i col·locar-ne un de nou en finalitzar-la.^{125,151-152}

Recomanacions per a l'administració del fentanil transdèrmic¹²⁵

- La dosi inicial en pacients que provenen del segon esglaió és de 12-25 mcg cada 72 hores. Un pegat de 12 mcg equival a una dosi diària de morfina oral de 30 mg.
- Cal alternar de forma rotatòria la zona d'aplicació del pegat cada vegada que se'n realitzi el canvi (cada 3 dies). Un 14% dels pacients presenta l'efecte de fi de dosi i requereix canviar el pegat cada 48 hores.
- De forma ocasional, pot aparèixer prurit i eritema en la zona de l'aplicació del pegat.
- Si després de 48 hores de l'aplicació del pegat, el pacient necessita 3 o més dosis addicionals, cal valorar un augment d'un 33% de la dosi del pegat.
- El 50% dels pacients necessita un augment de la dosi del pegat durant els 3 primers dies.
- Es recomana no tallar ni manipular els pegats, per tal d'evitar un possible risc de l'alliberament immediat del fentanil. Es recomana utilitzar la presentació comercial que millor s'ajusti a la dosi individualitzada de cada pacient. En cas de dubte, *vegeu la fitxa tècnica del medicament corresponent*.

Recomanacions per a canviar la via d'administració de fentanil transdèrmic a d'altres vies

- L'equivalència entre el fentanil transdèrmic, subcutani i intravenós → 1:1:1
- Cal paucar les dosis de rescat de 50 mcg o 100 mcg intravenós/subcutani segons la resposta o calcular el 10% de la dosi total diària de fentanil intravenós/subcutani. En el cas de dolor irruptiu oncològic (*vegeu l'apartat B.2.3*).
- Cal calcular la dosi total de fentanil diari, i multiplicar la dosi del pegat per 24 (per exemple, fentanil transdèrmic 50 mcg/hora equival a 1.200 mcg/24 h intravenós).
- Fentanil 100 mcg = morfina 10 mg.

Metadona

La metadona és un opioide sintètic que actua amb un potent efecte agonista dels receptors μ i δ , a més d'actuar com a antagonista del receptor NMDA i d'inhibir la recaptació de noradrenalina i serotonina a nivell central. En ser un antagonista del receptor NMDA, pot tenir un paper en el tractament del dolor neuropàtic, alleugerint els fenòmens d'hiperalgèsia. Està indicada també en pacients amb dolor i amb una història d'abús de drogues.¹²⁵

La metadona és un dels opioides més interessants per la seva capacitat de controlar el dolor refractari en comparació amb d'altres opioides, per la seva manca de metabòlits tòxics actius, per la seva llarga vida mitjana (però amb risc de toxicitat per acumulació), així com pel seu baix cost.¹⁵³

No obstant, no existeixen dades suficients per recomanar-la com a tractament de primera línia, tot i que estudis oberts i controlats han demostrat que pot ser efectiva com a tractament de primera línia per al dolor oncològic.¹⁵⁴

La metadona s'empra habitualment en la rotació d'opioides. Per aquest motiu, en aquest capítol no s'esmenten les dosis de pacients que provenen del segon esglaó. Per a més informació en relació amb la rotació cap a la metadona des d'un altre opioide, *vegeu l'apartat B.3.*

Es pot administrar per via oral, intravenosa, subcutània o espinal. L'administració subcutània de la metadona pot provocar reaccions cutànies a la zona de l'administració. Per tal de disminuir aquesta reacció, es pot diluir la solució, canviar la zona d'administració de la via subcutània o administrar-la en combinació amb la dexametasona o la hialuronidasa.¹²⁵

Donada la seva llarga vida mitjana, caldria fer els augments de dosi cada 3 o 5 dies, i considerar que l'estat d'equilibri no s'obtindrà fins al cap de 15 dies de cada canvi de dosi.¹⁵⁵

Cal tenir en compte que la metadona és un fàrmac amb un gran potencial d'interaccions farmacològiques, concretament per la via del citocrom P450 (CYP3A4). Entre els fàrmacs que inhibeixen el metabolisme de la metadona, tot intensificant l'analgèsia i generant risc d'efectes secundaris i de prolongació de l'interval QT, destaquen els antifúngics (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), l'eritromicina, la claritromicina, la ciprofloxacina, la isoniacida, la cimetidina, l'omeprazol, el diazepam, la paroxetina, la duloxetina, el citalopram o la mirtazapina. Entre els fàrmacs que acceleren el metabolisme de la metadona, tot provocant que l'analgèsia sigui insuficient i amb la possibilitat de provocar síndrome d'abstinència, destaquen la carbamacepina, la fenitoïna, el fenobarbital, la rifampicina, la dexametasona, el ritonavir, l'espironolactona o la risperidona.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

Tanmateix, la metadona té un potencial efecte cardiotòxic que produeix l'allargament de l'interval QTc. No es recomana el seu ús en pacients amb un interval QTc >500 mseg i es recomana valorar un fàrmac alternatiu en pacients amb un interval QTc entre 450 i 500 mseg.¹⁵⁹

Recomanacions per a la titulació de dosi amb metadona¹²⁵

- Durant el procés de titulació es recomana emprar un opioide de vida mitjana curta com a fàrmac de rescat.
- En cas que el dolor no desaparegui, es recomanen increments del 33% de la dosi total diària. En situació de fragilitat, considereu augmentar la dosi de manera progressiva, amb augments del 15% i avaluacions novament cada 24 hores.
- En cas de produir-se efectes secundaris, com ara somnolència, diaforesi o emesi, cal disminuir la dosi un 33-50%.
- Es recomana realitzar un ECG previ a l'inici del tractament amb metadona en els següents casos:¹⁵⁵
 - Pacients amb factors de risc de prolongació de l'interval QT (cal revisar la polifarmàcia dels pacients).
 - Pacients amb ECG previs que mostrin un interval QTc >450 mseg
 - Pacients amb història prèvia d'arrítmies ventriculars.

Oxicodona

L'oxicodona és un opioide potent agonista μ i κ , amb menor afinitat pels receptors μ , en comparació amb la morfina o la metadona. Es considera que és 1,5-2 vegades més potent que la morfina.¹²⁵

La biodisponibilitat oral de l'oxicodona varia del 42% al 87%, mentre que la de la morfina varia del 22% al 48%.¹⁵⁵ La biodisponibilitat no es veu afectada per la ingesta d'aliments.¹⁶⁰

De la mateixa manera que la morfina, l'oxicodona es pot emprar com a tractament de primera línia per al dolor oncològic en adults. Una metaanàlisi Cochrane recent mostra com l'oxicodona proporciona un benefici similar en la disminució del dolor, en comparació amb d'altres opioides. Malgrat tot, la morfina segueix emprant-se més com a tractament de primera línia, probablement pel seu cost més econòmic.¹⁶¹ Tanmateix, cal destacar que l'oxicodona produeix menys efectes adversos d'al·lucinacions en comparació amb la morfina.¹⁶²

La naloxona via oral presenta un important metabolisme de primer pas hepàtic, amb una biodisponibilitat oral inferior al 2%, sense afectar la capacitat analgèsica de l'oxicodona.¹⁵⁵ Això permet que la naloxona reverteixi l'estrenyiment induït per opioides sense revertir l'analgèsia.¹²⁵ Els comprimits orals d'oxicodona/naloxona han mostrat eficàcia en la reducció de la incidència del restrenyiment.¹⁶³ La dosi màxima diària de la combinació de l'oxicodona i la naloxona és 160/80 mg.¹⁶⁴ En pacients amb insuficiència hepàtica i renal greus, el metabolisme de la naloxona es podria veure alterat, la qual cosa podria revertir l'efecte analgèsic de l'oxicodona.¹²⁵

Actualment es comercialitza l'oxicodona tant d'alliberament immediat com d'alliberament retardat, que presenta un patró bifàsic d'alliberament i absorció que permet una ràpida aparició de l'analgèsia i un alleujament del dolor de 12 hores. Els comprimits d'alliberament controlat cal que s'empassin sencers, no es poden mastegar ni fragmentar.¹⁶⁵ Les dosis són intercanviables amb les d'oxicodona d'alliberament controlat.

Cal ressaltar que alguns estudis han mostrat un efecte farmacològic lleugerament superior en dones. Així doncs, quan s'ajusta segons el pes, les dones poden presentar un aclariment un 25% més lent en comparació amb els homes.¹⁶⁶

Les indicacions específiques d'oxicodona per al dolor neuropàtic es basen en estudis sobre el dolor crònic no oncològic, que mostren beneficis en pacients amb neuropatia diabètica i neuràlgia postherpètica.¹⁶⁶⁻¹⁶⁷ No existeix una evidència consistent pel que fa al dolor oncològic.¹²⁵

Recomanacions de titulació de la dosi amb oxicodona¹²⁵

- Els pacients que provenen del segon esglaió terapèutic poden iniciar indistintament qualsevol de les següents presentacions:
 - Oxicodona d'alliberament controlat: 5-10 mg/12 h via oral.
 - Oxicodona/naloxona d'alliberament controlat: 5/2,5 mg/12 h via oral.
 - Oxicodona d'alliberament immediat: 5 mg/4-6 h via oral.
 - Oxicodona parenteral: es pot administrar via subcutània o endovenosa (o bé en bolus o en perfusió).
 - o 2,5 mg/4-6 h via subcutània o intravenosa (10 mg/24 h mitjançant infusió contínua subcutània o intravenosa).
- En pacients amb insuficiència renal o hepàtica, cal disminuir les dosis a la meitat.
- Ajusteu les dosis segons la resposta obtinguda: dosis extremes d'oxicodona: 1/4-1/6 part de la dosi total diària o l'equivalent amb un altre opioide d'alliberament immediat.
- En pacients que provenen del tercer esglaió terapèutic, vegeu la rotació d'opioides a l'apartat B.3.

Les relacions entre les potències relatives de les vies d'administració de la morfina són:

- Oxicodona via parenteral i oxicodona via oral → 0,7:1
- Oxicodona via oral i morfina via oral → 1:1,5

Buprenorfina

La buprenorfina és un agonista parcial potent dels receptors μ , antagonista dels receptors κ i un agonista dèbil δ ; raó per la qual presenta un efecte sostre.¹²⁵ Presenta també afinitat pel receptor ORL-1 (*opioid receptor like 1*), demostrant així tenir un potent efecte analgèsic, antihiperàlgèsic i baix potencial addictiu, raó per la qual la buprenorfina juga un important paper en el tractament de la deshabituació de l'opioide.¹⁶⁸

Està disponible en pegats de 35 mcg/h, 52,5 mcg/h i 70 mcg/h, que es canvien cada 3 o 4 dies. El pegat es pot retallar, tot permetent una millor individualització de les dosis. Tanmateix, es comercialitza en comprimits sublinguals (0,2 mg) i en ampolles (0,3 mg/mL).

Es tracta d'un fàrmac molt acceptat en situacions d'intolerància a d'altres opioides i quan la via oral es veu compromesa.¹²⁵ La literatura no mostra suficient evidència de superioritat o inferioritat en comparació amb d'altres opioides.¹⁶⁹

La buprenorfina s'elimina pràcticament inalterada per via biliar. Es recomana extremar la precaució en cas d'insuficiència hepàtica a causa de la seva gran afinitat d'unió a les proteïnes, ja que en situacions d'hipoalbuminèmia provocada per una disfunció hepàtica, aquestes es veuen disminuïdes.

No és necessari una titulació de la dosi en cas d'insuficiència renal en dosis de fins a 70 mcg/h.¹⁷⁰

Té una escassa interferència en el sistema immunitari, així com en les hormones sexuals, fet que pot ser interessant en tractaments a llarg termini. Per aquesta mateixa absència d'efecte immunosupresor, també es pot recomanar en pacients neutropènics.¹²⁵

Els fàrmacs que inhibeixen el citocrom CYP3A4 poden augmentar la concentració sèrica de la buprenorfina (antifúngics, macròlids, inhibidors de la proteasa o antidepressius, com ara els ISRS o els antiarítmics). La buprenorfina pot interaccionar amb les benzodiazepines, tot augmentant el risc d'insuficiència respiratòria. Altres fàrmacs disminueixen la concentració sèrica de la buprenorfina (enzalutamida, tuberculoestàtics, barbitúrics i corticoides, com ara la dexametasona).¹⁷¹

Recomanacions de titulació de la dosi amb buprenorfina¹²⁵

- Dosi inicial en pacients que provenen del segon esglaió terapèutic: 17,5 mcg (1/2 part del pegat de 35 mcg).
- En pacients fràgils es recomana que iniciu el tractament amb dosis de 1/8 o 1/4 part del pegat de 35 mcg i ajusteu la dosi segons la resposta obtinguda.
- Cal tenir en compte factors que puguin afectar la seva absorció, com ara la síndrome febril, l'anasarca o la isquèmia cutània.
- Un pegat de 35 mcg/h equival a una dosi diària de morfina via oral d'entre 30 i 60 mg.
- La dosi inicial en el cas de comprimits sublinguals és de 0,2 mg cada 8 hores.
- Les dosis extremes es calculen com 1/6 part de la dosi equivalent d'un agonista μ .
- A dosis habituals es pot intercanviar un agonista dels receptors opioïdes μ i la buprenorfina, sense pèrdua d'analgèsia.
- La naxolona reverteix amb dificultat la seva intoxicació, tot fent-ne necessàries dosis elevades.
- La buprenorfina pot provocar prolongació de l'interval QTc, especialment en combinació amb un tractament amb escitalopram, bevacizumab, fluroquinolones, metoclopramida, ondansetró, sunitinib, sorafenib o voriconazol.

Tapentadol

El tapentadol és un analgèsic opioïde d'acció central que produeix una potent analgèsia mitjançant un mecanisme dual, una acció agonista dels receptors opioïdes μ i la inhibició de la recaptació de noradrenalina.¹²⁵

La seva eficàcia s'ha avaluat en el dolor nociu i neuropàtic.¹⁴⁷ Malgrat que les dades obtingudes en assajos clínics sobre l'eficàcia i la tolerància del tapentadol són limitades, s'ha observat que produeix un alleujament del dolor. En general, els efectes secundaris són comparables entre el tapentadol, la morfina i l'oxicodona, per bé que el tapentadol podria presentar menys efectes gastrointestinals.¹⁷²⁻¹⁷⁴

Cal generar més evidència quant a l'eficàcia del tapentadol en pacients amb malaltia oncològica avançada, ja que els estudis realitzats inclouen habitualment un nombre de pacients reduït i sense comorbiditat renal, hepàtica, alteracions cognitives o pronòstic limitat.¹⁷⁵

La seva biodisponibilitat és del 32%, i s'uneix un 20% a proteïnes plasmàtiques. Es metabolitza a nivell hepàtic mitjançant el procés de glucuronització, sense la presència de metabòlits actius i s'excreta el 99% per via renal. La seva vida mitjana d'eliminació és de menys de 24 hores.¹²⁵

Actualment, es comercialitza la formulació d'alliberament retardat, que permet la seva administració cada 12 hores.

Recomanacions de la titulació de la dosi amb tapentadol¹²⁵

- Dosi inicial de 50 mg cada 12 h via oral, formulació d'alliberament retardat.
- Es pot fer servir qualsevol opioide d'alliberament immediat com a dosi extra.
- En cas d'insuficiència hepàtica moderada, cal iniciar el tractament amb dosi de 25-50 mg al dia.
- En cas d'insuficiència renal lleu o moderada, no és necessària una titulació de dosi. En cas d'insuficiència renal greu, no es recomana el seu ús.
- En pacients amb edat avançada, en general, no és necessària una titulació de dosi, però es recomana extremar la precaució en el seu ús, tot avaluant si el pacient presenta insuficiència renal o hepàtica.
- Podria provocar síndrome serotoninèrgica si s'utilitza amb d'altres fàrmacs serotoninèrgics (mirtazapina, trazodona, tramadol, inhibidors de la recaptació de serotonina o antidepressius tricíclics).
- No existeixen estudis que permetin establir un factor de conversió definitiu. Amb la proporció morfina oral : tapentadol oral -> 1 : 3,3 s'observa una bona resposta analgèsica i menys efectes secundaris a nivell gastrointestinal, i per això és el factor de conversió recomenat.¹⁵⁵

Hidromorfona

La hidromorfona és un opioide hidrofílic, derivat semisintètic de la morfina, que s'adhereix als receptors opioides, sobretot al receptor μ de la superfície de les cèl·lules del sistema nerviós, cardiovascular, pulmons i intestins, i està indicada en el tractament del dolor moderat/intens.¹⁷⁶ A baixes dosis s'ha administrat com a antitussigen.¹²⁵

Està disponible en presentacions d'alliberament immediat i sostingut durant 12 h i 24 h. A Espanya, es comercialitza la formulació d'alliberament sostingut durant 24 h que empra el sistema OROS Push-Pull®.

En cas d'insuficiència renal, en poder persistir metabòlits actius (H-3-G), es recomana reduir la dosi entre un 50-75% en el cas de valors d'aclariment renal de 30-60 mL/min, respectivament.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Els efectes adversos habituals són similars als produïts pels altres opioides: pruija, sudoració, xerostomia, astènia, mareig, restrenyiment, malestar abdominal, nàusees i vòmits. En casos greus, pot produir sedació, insuficiència adrenal, hipertensió intracranial, crisis convulsives, depressió respiratòria i potencial risc de dependència i mal ús.

Cal tenir en compte les interaccions farmacològiques quan s'administra en combinació amb IMAO, antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) i tricíclics, ja que pot desencadenar una síndrome serotoninèrgica.

Recomanacions de titulació de la dosi amb hidromorfona^{125,180}

- Les dosis inicials en pacients que provenen del segon esglao terapèutic són de 4 mg/12-24 h.
- Cal tenir en compte que les proporcions de conversió de la morfina:hidromorfona no són les mateixes que les proporcions a l'inversa de l'hidromorfona:morfina.
 - o Morfina : hidromorfona -> 5:1
 - o Hidromorfona : morfina -> 1:3

Taula 9. Fàrmacs analgèsics opioides potents.

Principi actiu	Dosi i pauta	Via d'administració	Dosi màx./dia	Presentacions
Morfina	Oral	Normal	Solució	2; 20 mg/mL
			Comprimits	10; 20 mg
		Modificat	Comprimits	5; 10; 15; 30; 60; 100; 200 mg
	Parenteral	Ampolles 0,1%		1 mg/mL
		Ampolles 1 %		10 mg/mL
		Ampolles 2 %		20 mg/mL
Fentanil	Transdèrmica	Modificat	Pegats	12; 25; 50; 75; 100 mcg/h
	Transmucosa	Immediat	Bastonets	200; 400; 600; 800; 1200; 1600 mcg
			Comprimits sublinguals	67; 100; 133; 200; 267; 300; 400; 533; 600; 800 mcg
			Comprimits bucals*	100; 200; 400; 600; 800 mcg
			Pel·lícules bucals	200; 400; 600; 800; 1200 mcg
			Comprimits bucals transmucosa	200; 400; 600; 800; 1200; 1600 mcg
	Intranasal		Esprais nasals	50; 100; 200; 400 mcg/pulverització
	Parenteral	Ampolles		50 mcg/mL
Metadona	Oral	Normal	Comprimits	5; 30; 40 mg
	Oral	Normal	Solució	2; 5; 10 mg/mL
	Parenteral	Ampolles		10 mg/mL
Oxicodona	Oral	Normal	Càpsules	5; 10; 20 mg
		Modificat	Comprimits	5; 10; 20; 40; 80 mg
		Normal	Solució	10 mg/mL
	Parenteral	Vial		10 mg/mL
Oxicodona/ Naloxona	Oral	Modificat	Comprimits	5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg, 30/15 mg, 40/20 mg
Buprenorfina	Oral	Normal	Comprimits sublinguals	0,2 mg
	Transdèrmica	Modificat	Pegats	35; 52,5; 70 mcg/h
	Parenteral	Vial		0,3 mg/mL
Buprenorfina/ Naloxona	Oral	Normal	Comprimits sublinguals	2/0,5 mg, 8/2 mg
Hidromorfona	Oral	Sostingut Modificat	Comprimits	4; 8; 16; 24; 32 mg
Tapentadol	Oral	Modificat	Comprimits	50; 100; 150; 200 mg

Recomanacions per a l'ús d'opioides potents

- La morfina, el fentanil, l'oxícodona, la hidromorfona i la buprenorfina han mostrat una eficàcia i seguretat similars en diferents estudis clínics (*nivell d'evidència IIA*).
- El grup de treball recomana individualitzar la indicació de l'opioide de primera elecció en funció del gènere, de l'edat, de les comorbiditats, de la funció renal i hepàtica, de la polifarmàcia amb risc d'interaccions, d'altres tractaments concomitants, de la història prèvia d'addiccions, així com de l'eficàcia, la seguretat i el seu cost (*nivell d'evidència V*):
 - **Morfina:**
 - En cas de pacients amb insuficiència hepàtica, amb titulació de dosi individualitzada.
 - En cas de presència simultània de dispnea o de tos.
 - **Hidromorfona:**
 - En cas que s'observi estabilitat dels símptomes i es requereixi facilitat de posologia via oral.
 - **Fentanil:**
 - En cas que el pacient presenti insuficiència renal.
 - En cas que el pacient tingui tendència al restrenyiment o a l'oclusió intestinal.
 - Eviteu en persones amb elevada sudoració.
 - Eviteu presentacions d'alliberament immediat en persones amb antecedents d'addicció.
 - **Oxícodona:**
 - En cas de persones amb restrenyiment, cal administrar-la en combinació amb naloxona.
 - Cal ajustar la dosi en cas d'insuficiència hepàtica i renal.
 - **Buprenorfina:**
 - En cas de pacients que presentin insuficiència renal.
 - En cas de pacients que requereixin iniciar el tractament amb dosis baixes d'opioides (dosi d'inici: 1/8 o 1/4 part del pegat de 35 mcg).
 - En cas de pacients amb baixa visió.
 - En cas de pacients amb antecedents de drogodependència.
 - En cas que sigui necessària la deshabitució d'opioides.
 - Cal evitar el seu ús en persones que requereixin una titulació immediata d'opioides.
 - **Metadona:**
 - En cas de pacients que presentin dolor amb component neuropàtic.
 - En cas de pacients que presentin insuficiència renal.
 - En cas de pacients que tinguin antecedents de drogodependència.
 - En cas de pacients que tinguin tendència al restrenyiment o a l'oclusió intestinal.
 - Cal evitar-ne el seu ús en persones amb risc d'interaccions farmacològiques.
 - Cal evitar-ne el seu ús en combinació amb fàrmacs que prolonguin l'interval QTc.
 - Pel que fa a la rotació d'opioides, l'ús de la metadona està restringit a metges experimentats en el seu maneig (*nivell d'evidència V*).
- En cas que hi hagi pacients que no presentin criteris per poder triar un fàrmac específic, es tindran en compte criteris de cost-eficàcia (*nivell d'evidència V*).

B.2.2. Analgèsia adjuvant en el dolor oncològic

Els analgèsics adjuvants o coanalgèsics es defineixen com a aquells fàrmacs amb una indicació principal diferent de l'analgèsia, però que en determinades circumstàncies poden tenir propietats analgèsiques. Generalment, s'utilitzen com a tractament de primera línia per al dolor crònic no oncològic, mentre que en pacients amb càncer, en la majoria dels casos, s'utilitzen en combinació amb un opioide.

Alguns s'utilitzen com a tractament adjuvant en diversos tipus de dolor (corticoides, neurolèptics,...), mentre que d'altres tenen indicacions més específiques: dolor neuropàtic (anticonvulsius, anestèsics locals, antagonistes del receptor NMDA), dolor ossi (calcitonina, bifosfonats), dolor musculoesquelètic (relaxants musculars), obstrucció intestinal (octreòtida, anticolinèrgics), etc. La Taula 10 recull les principals característiques dels analgèsics adjuvants més habitualment emprats.

Algunes consideracions generals en l'ús d'analgèsia adjuvant són:

- Cal considerar l'optimització del tractament opioide, en cas que estigui prèviament prescrit, abans d'iniciar un analgèsic adjuvant.
- Cal seleccionar l'analgèsic adjuvant més apropiat, segons la valoració dels símptomes, la clínica associada i la comorbiditat del pacient.
- Cal prescriure l'analgèsic adjuvant tenint en compte el coneixement de les seves característiques farmacològiques, accions, indicacions, efectes secundaris i interaccions.
- Cal administrar en primera instància els adjuvants amb el balanç risc-benefici més favorable.
- Cal evitar iniciar diversos coanalgèsics simultàniament.
- Cal iniciar el tractament a dosis baixes i titular la dosi de forma progressiva segons els beneficis analgèsics o l'aparició d'efectes adversos.
- Cal considerar la teràpia combinada de diversos coanalgèsics en pacients seleccionats.

B.2.2.1. Dolor oncològic neuropàtic

El dolor neuropàtic es defineix com a aquell dolor produït a causa d'una disfunció del sistema nerviós central o perifèric, també anomenat "dolor per desaferentització".¹⁸¹

En pacients oncològics, la prevalença del dolor neuropàtic oscil·la entre el 19-40% i augmenta en estadis més avançats de la malaltia, sent el tractament oncològic la causa principal.¹⁸² Sovint, els pacients amb aquest tipus de dolor neuropàtic, de més difícil maneig, reben un tractament inadequat, amb un gran impacte negatiu en la seva qualitat de vida, provocant un increment dels requeriments analgèsics en comparació amb el dolor de tipus nociceptiu.¹⁸³⁻¹⁸⁶

Es recomana iniciar de forma precoç el tractament d'un opioide en combinació amb antidepressius o anticonvulsius.¹⁸⁷⁻¹⁸⁸ En casos concrets, podria ser fins i tot necessària la combinació de tres tipus de fàrmacs diferents, tenint en compte que podria existir un augment d'efectes adversos.^{189,190}

En cas que un pacient desenvolupi neuropatia intolerable i/o alteració funcional, cal valorar la possibilitat de retardar o reduir la dosi de quimioteràpia, o, fins i tot, substituir o interrompre el tractament quimioteràpic que origina aquesta neuropatia.¹⁹¹

B.2.2.1.1. Fàrmacs antidepressius

Entre aquest grup de fàrmacs, els antidepressius tricíclics (principalment l'amitriptilina i la nortriptilina) i els antidepressius duals que inhibeixen la recaptació de serotonina i de noradrenalina (la venlafaxina i la duloxetina) presenten propietats analgèsiques i s'utilitzen en monoteràpia o en combinació amb d'altres analgèsics per al tractament del dolor, i constitueixen una de les primeres línies de tractament.

Cal informar als pacients que les seves capacitats per conduir, utilitzar màquines i/o fer activitats perilloses poden veure's reduïdes, per la qual cosa es recomana evitar-les.

Antidepressius tricíclics

Les dosis analgèsiques d'antidepressius tricíclics són menors que les dosis antidepressives i l'efecte analgèsic apareix més aviat. Existeix evidència de baixa qualitat sobre el seu ús en el tractament del dolor crònic no oncològic de característiques neuropàtiques, i l'evidència en el tractament del dolor oncològic neuropàtic és limitada. No existeixen estudis comparatius quant a l'eficàcia dels diferents antidepressius tricíclics. Tots ells presenten una eficàcia similar i el seu efecte anticolinèrgic condiciona la seva utilització, especialment en pacients d'edat avançada.¹⁹²⁻¹⁹⁴

En cas de dolor no oncològic, l'amitriptilina ha mostrat eficàcia en la neuropatia diabètica dolorosa i en la neuràlgia postherpètica, en comparació amb el placebo, però cal tenir precaució degut al risc d'efectes secundaris segons la dosi administrada.^{192,195} En pacients oncològics, alguns estudis han suggerit l'ús de l'amitriptilina tòpica en col·lutori per al tractament de la mucositis oral en pacients amb càncer de cap i coll en curs de radioteràpia o quimio-radioteràpia, i en crema al 10% per al tractament simptomàtic de la neuropatia perifèrica induïda per quimioteràpia.¹⁹⁶⁻¹⁹⁷ Actualment, aquestes presentacions no es comercialitzen en el nostre entorn.

Quant a la nortriptilina, no existeix prou evidència per poder recomanar el seu ús com a tractament de primera línia per al dolor neuropàtic.¹⁹⁴ No obstant, és important destacar que la tolerància amb la nortriptilina és millor que no pas amb l'amitriptilina, i presenta menor efecte anticolinèrgic.

Antidepressius duals

Es recomana l'ús dels antidepressius duals com a tractament de primera línia per al dolor neuropàtic en la població general, tot i que s'ha de tenir en compte que la majoria d'estudis inclouen pacients amb neuropatia diabètica dolorosa.^{195,198,199} Tanmateix, es recomanen en el tractament del dolor oncològic, tot i que amb una evidència de menor qualitat.²⁰⁰

La duloxetina és el fàrmac recomanat per la Societat Americana d'Oncologia Clínica (ASCO, per les seves sigles en anglès) com a tractament de primera línia per a la neuropatia perifèrica induïda per quimioteràpia, amb un grau de recomanació moderada.^{191,201} En diversos assajos clínics, alguns dels quals han estat controlats amb placebo, la duloxetina ha mostrat eficàcia en millorar el dolor neuropàtic secundari a la toxicitat per quimioteràpia, principalment induïda per taxans i derivats del platí.²⁰²⁻²⁰⁶

Tanmateix, ha mostrat ser efectiva en la millora anímica en pacients amb dolor i trastorn de l'humor.²⁰⁷

En pacients amb càncer de mama, la venlafaxina administrada de manera peri-operatòria (37,5 mg/dia durant 10 dies, iniciant-ne l'administració la nit abans de la cirurgia) ha mostrat disminuir la incidència del dolor crònic post-mastectomia i el consum d'opioïdes als 6 mesos de la intervenció.²⁰⁸ Tanmateix, la

venlafaxina ha mostrat ser efectiva en el tractament del dolor neuropàtic secundari a la neurotoxicitat aguda induïda per oxaliplatí i per texans.²⁰⁹⁻²¹⁰

B.2.2.1.2. Fàrmacs anticonvulsius

Existeix evidència suficient per recomanar l'ús d'anticonvulsius lligands de canals de calci, com ara la gabapentina i la pregabalina, com a tractament de primera línia per al dolor neuropàtic no oncològic, principalment en cas de la neuropatia diabètica dolorosa i de la neuràlgia postherpètica; les dosis diàries recomanades en aquests casos són de 1.800 a 3.600 mg amb gabapentina i de 300 a 600 mg amb pregabalina.^{129,211-212}

En relació amb el dolor oncològic, tant la gabapentina com la pregabalina en monoteràpia o en combinació amb opioides poden ser efectives, però l'evidència és menor.^{200,213} En aquest àmbit, els gabapentinoids també han mostrat un efecte estalviador d'opioïdes i poden ser eficaços en el tractament de la neuropatia dolorosa induïda per quimioteràpia.^{207,214-215} L'ús de la pregabalina és una bona opció en pacients amb dolor neuropàtic, ansietat i/o insomni.²⁰⁷

Alguns estudis suggereixen que l'ús de la gabapentina de forma preventiva pot disminuir el dolor oncològic relacionat amb els tractaments. En un estudi pilot en pacients amb càncer de cap i coll candidats a quimio-radioteràpia, l'ús de la gabapentina profilàctica es va associar a un millor control del dolor relacionat amb el tractament oncoespecífic.²¹⁶ Tanmateix, la gabapentina emprada abans de la cirurgia de càncer de mama pot millorar el dolor crònic post-quirúrgic.²¹⁷

En dos assajos clínics recents, aleatoritzats i doble cec, la pregabalina 75 mg administrada cada 12 hores ha mostrat ser més eficaç que la duloxetina 60 mg administrada una vegada al dia en el tractament del dolor neuropàtic induït per taxans.^{205,207} En el tractament del dolor neuropàtic d'origen oncològic, també ha mostrat una major eficàcia (a dosis de 600 mg al dia) en la disminució del dolor, així com un major efecte estalviador d'opioïdes, en comparació amb l'amitriptilina, la gabapentina i el placebo.²¹⁴ En un altre estudi en pacients amb càncer de pulmó i dolor neuropàtic, l'efecte de la duloxetina i de la pregabalina va ser similar, o lleugerament superior amb la duloxetina.²¹⁸ Tanmateix, s'ha observat que en pacients amb neuropatia per càncer, excloent-hi la relacionada amb quimioteràpia, que no presentaven resposta o intolerància a la pregabalina, l'addició de la duloxetina a la teràpia millorava els símptomes de dolor després de 10 dies, segons el qüestionari BPI (*Brief Pain Inventory*).¹⁸⁹

En relació amb d'altres anticonvulsius, es disposa de poca evidència per poder recomanar el seu ús en el tractament del dolor neuropàtic.²¹⁹⁻²²¹

Cal informar als pacients que les seves capacitats per conduir, utilitzar màquines i/o fer activitats perilloses poden veure's reduïdes, per la qual cosa es recomana evitar-les.

B.2.2.1.3. Corticoides

Presenten activitat analgèsica en diversos tipus de dolor oncològic, com ara el dolor ossi, el dolor neuropàtic per infiltració o compressió nerviosa, la cefalea secundària a hipertensió cranial o el dolor per distensió visceral. Tanmateix, són útils en l'abordatge simptomàtic de la compressió medul·lar.²²² Però, malgrat la seva freqüent utilització, la seva evidència en el control del dolor és baixa.²²³ Caldria dur a terme més assajos clínics per tal de demostrar la seva utilitat, però el seu ús estès és un dels motius pels quals els

diferents assajos clínics pilot s'han considerat inviables.²²⁴ Una recent revisió sistemàtica ha mostrat evidència en l'eficàcia dels corticoides en la prevenció de l'empitjorament del dolor post-radioteràpia.²²⁵

La dexametasona és el corticoide emprat amb més freqüència per la seva semivida i per l'escàs efecte mineralcorticoide. En termes generals, les pautes d'administració prolongades a dosis baixes són força ben tolerades, malgrat que el risc d'efectes secundaris es veurà incrementat, tant per la dosi com per la durada del tractament. Com en qualsevol altre tractament, caldrà avaluar novament la seva eficàcia i suspendre el fàrmac gradualment en cas de no s'aconseguir l'efecte esperat.

B.2.2.1.4. Antiarrítmics

Els anestèsics locals tenen propietats analgèsiques en el dolor neuropàtic. Tradicionalment s'han establert com a tractament de segona o tercera línia a causa dels seus potencials efectes adversos, tot reservant-se el seu ús per a casos seleccionats de dolor neuropàtic refractari.

La lidocaïna és un antagonista dels canals de sodi dependents de voltatge, que es considera que exerceix el seu efecte analgèsic, tot impedit la generació i la conducció dels potencials d'acció neuronals en unir-se als canals de sodi, presents en un nombre anormalment elevat en els nociceptors hiperactius o malmesos. Segons la metaanàlisi publicada per Challapalli *et al.*, la lidocaïna via intravenosa i la mexiletina via oral són eficaces per millorar el dolor neuropàtic, tot i que en el subgrup del dolor neuropàtic d'origen oncològic no es podien treure conclusions, atès que només hi havia inclòs un assaig clínic.²²⁶

S'ha publicat una revisió sistemàtica avaluant la lidocaïna via intravenosa en el dolor neuropàtic d'origen oncològic, en la qual es demostra la seva superioritat, en comparació amb el placebo, tot i que amb certes limitacions en els assajos inclosos.²²⁷

Quant a l'administració parenteral de la lidocaïna, les infusions oscil·len entre 1-5 mg/kg en administracions de 30 minuts. En pacients fràgils es recomana iniciar el tractament amb la dosi més baixa, i augmentar-la progressivament en posteriors infusions. L'alleujament simptomàtic és generalment transitori després de la infusió. En cas que el pacient respongui positivament a la lidocaïna, estaria indicat prolongar el tractament amb la mexiletina via oral.

El pegat de lidocaïna al 5% és un analgèsic tòpic, indicat per a l'alleujament simptomàtic del dolor neuropàtic associat a la neuràlgia postherpètica en pacients adults. Existeix consens en la Sociedad Española del Dolor pel que fa al seu ús en el dolor neuropàtic perifèric localitzat de qualsevol origen en pacients a qui no es recomani prescriure els fàrmacs de primera línia per motius de fragilitat, tot avaluant la seva eficàcia en 2-4 setmanes.²²⁸⁻²²⁹ No es disposa de prou evidència científica pel que fa als fàrmacs antiarrítmics en el tractament del dolor neuropàtic localitzat en pacients amb càncer.²²⁸⁻²³⁰

B.2.2.1.5. Baclofèn

Es tracta d'un agonista del receptor GABA B aprovat per al tractament de l'espasticitat muscular i freqüentment utilitzat en el tractament de diversos tipus de dolor neuropàtic. El seu mecanisme d'acció en aquestes síndromes doloroses no és del tot conegut, però és probable que l'augment de l'activitat inhibidora sigui suficient per interrompre la cascada d'esdeveniments neuronals que culminen en la transmissió de l'estímul dolorós.²³¹

S'ha utilitzat en diversos tipus de neuràlgia, especialment d'etiologia no oncològica, tant en l'administració oral com en la infusió contínua via intratecal.²³² Les dosis orals oscil·len entre els 20-30 mg/dia. Es recomana començar el tractament amb dosis baixes, i titular la dosi posteriorment de manera progressiva. Cal retirar-la paulatinament.

L'efecte advers més freqüent associat al tractament és l'aparició d'hipotensió. Cal informar als pacients que les seves capacitats per conduir, utilitzar màquines i/o fer activitats perilloses poden veure's reduïdes, per la qual cosa es recomana evitar-les.

B.2.2.1.6. Antagonistes del receptor NMDA

La interacció amb el receptor NMDA (*N-methyl-D-Aspartate*) comporta canvis en el sistema nerviós central subjacents en el dolor crònic i que modularan la resposta de l'opioide, concretament la tolerància. El bloqueig del receptor NMDA es considera una nova estratègia en el control del dolor neuropàtic en pacients amb càncer.²³³

Actualment es disposa de 4 fàrmacs comercialitzats amb aquestes propietats antagonistes del receptor NMDA, però en d'altres indicacions diferents: la ketamina (anestèsic), la memantina (tractament per a la malaltia d'Alzheimer), l'amantadina (antiviral) i el dextrometorfan (antitussigen).

Ketamina

Ha demostrat eficàcia en diferents tipus de dolor neuropàtic (dolor neuropàtic post-mastectomia, neuropatia sensorial associada al VIH, neuropatia diabètica, ciàtica, neuràlgia postherpètica i neuràlgia del trigemin). La via d'administració varia depenent dels assajos clínics, principalment s'administra via oral, via tòpica i via intravenosa, amb una major evidència en la via intravenosa.²³⁴ Tot i així, l'evidència és de baixa qualitat i els resultats dels estudis realitzats no permeten recomanar una dosificació concreta.²³⁵

Pel que fa a l'ús de la ketamina en el dolor oncològic, l'evidència és de molt baixa qualitat. Els estudis actuals són insuficients per a poder avaluar els beneficis i els perjudicis de la ketamina com a tractament coadjuvant dels opioides per a l'alleujament del dolor refractari en el càncer. L'escalada ràpida de la dosi de ketamina a dosis elevades (500 mg) no sembla presentar beneficis clínics i pot estar associada a esdeveniments adversos greus.²³⁶

No hi ha uniformitat de criteris pel que fa a la dosi que cal emprar ni quina és la via més eficaç. Es recomana mantenir dosis baixes de ketamina per tal d'evitar efectes adversos.

Alguns exemples de pautes d'administració de ketamina racèmica com a tractament adjuvant als opioides serien 1 mg/kg/24 hores al dia, o la ketamina S (+) (0,5-2 mg/kg/24 hores) com a infusió intravenosa amb titulació individual acurada.²³⁶

Quant a la durada del tractament, l'evidència disponible actualment no permet recomanar l'administració de la ketamina a llarg termini en qualsevol tipus de dolor crònic.²³⁶

Malgrat que l'evidència és limitada, s'ha arribat a la conclusió que l'ús de la ketamina per al tractament del dolor oncològic pot ser d'utilitat com a tractament de tercera línia en pacients seleccionats amb dolor refractari. L'ús de la ketamina pot ser especialment rellevant en pacients amb problemes de tolerància als opioides, dolor amb component neuropàtic, dolor inflamatori, depressió o que presentin qualsevol combinació d'aquests factors. En aquest tipus de pacients, es recomana fer una prova terapèutica amb ketamina que no ha de ser prolongada i que cal aturar en cas de no obtenir-ne cap resposta.²³⁶⁻²³⁸

Els principals efectes adversos reportats són de tipus cardiovascular i psicomimètic. Cal informar als pacients que les seves capacitats per conduir, utilitzar màquines i/o fer activitats perilloses poden veure's reduïdes, per la qual cosa es recomana evitar-les.

Memantina

Un estudi que va avaluar la memantina en el dolor post-mastectomia va mostrar una millora en el grup d'aquest fàrmac en comparació amb el placebo. Tot i així, la resta d'estudis avaluats en la revisió sistemàtica realitzada per Aiyer *et al.* no van mostrar evidència de millora suficient com per recomanar la memantina en el dolor neuropàtic.²³⁴

Amantadina

Existeix un nombre reduït d'assajos que avaluin l'efecte de la memantina en el dolor. En l'assaig clínic de Pud *et al.* es va mostrar una eficàcia estadísticament significativa en la millora del dolor neuropàtic quirúrgic en pacients amb malaltia oncològica, en comparació amb el placebo, però es tracta d'un assaig clínic amb una mostra petita de pacients i amb un seguiment de només 48 h posterior a l'administració de la memantina, amb la qual cosa no es poden extreure conclusions al respecte.²³⁹

Dextrometorfan

En un estudi aleatoritzat, controlat amb placebo, en pacients tractats amb cirurgia òssia a causa d'una malaltia oncològica, el grup en què es va afegir dextrometorfan (90 mg preoperatoriament i diàriament durant els 2 dies posteriors a la cirurgia) va aconseguir un nivell analgèsic postoperatori superior i, com a conseqüència, els requeriments analgèsics (mitjançant analgèsia epidural controlada pel pacient i d'altres fàrmacs de rescat) del grup tractat van ser inferiors als del grup placebo, sense que s'observés un augment dels efectes adversos.²⁴⁰

En d'altres assajos s'han emprat dosis més elevades de dextrometorfan (>200 mg/dia) i s'han observat en més freqüència efectes secundaris, especialment somnolència, sense un clar benefici analgèsic.²⁴¹⁻²⁴²

B.2.2.1.7. Benzodiazepines

L'evidència en les propietats analgèsiques de les benzodiazepines és molt limitada i contradictòria.²⁴³ Segons els resultats d'experiències clíniques aïllades, es podria recomanar l'ús del clonazepam en el dolor neuropàtic lancinant refractari a d'altres estratègies, especialment quan aquest fàrmac s'acompanya de semiologia ansiosa i d'insomni. S'iniciaria amb una dosi de 0,5 mg en una única administració nocturna, augmentant progressivament fins a 2 mg, si es considera necessari.

No obstant, una revisió Cochrane de 2012 conclou que no existeix cap evidència per justificar aquesta pràctica.²⁴⁴

A més, en els darrers anys, ha augmentat la preocupació per la possible potenciació d'efectes secundaris importants, com ara la sedació o la depressió respiratòria, amb l'ús concomitant de les benzodiazepines i dels opioides. Societats mèdiques, com ara l'ASCO, han recomanat evitar aquesta pràctica.²⁴⁵

Cal informar als pacients que les seves capacitats per conduir, utilitzar màquines i/o fer activitats perilloses poden veure's reduïdes, per la qual cosa es recomana evitar-les.

B.2.2.1.8. Capsaïcina

La capsaïcina és un potent i altament selectiu agonista de potencial transitori vanil·loïd de tipus 1 (TRPV1).²⁴⁶⁻²⁴⁷ El seu mecanisme d'acció és la despolarització de petites fibres aferents nociceptives (principalment les fibres C i Aδ), mitjançant la interacció amb els receptors perifèrics TRPV1. D'aquesta manera, s'atenua la hipersensibilitat cutània i es redueix el dolor. L'activitat de la capsaïcina depèn totalment del nombre de TRPV1 en fibres danyades o fibres implicades en la generació de dolor.²⁴⁸ Pot produir un alleujament efectiu del dolor fins a 12 setmanes després del tractament.²⁴⁹

El pegat transdèrmic de capsaïcina al 8% està aprovat per l'EMA per al tractament del dolor neuropàtic perifèric en adults, ja sigui en monoteràpia o en combinació amb d'altres medicaments per alleugerir el dolor.^{247,250} Tot i que hi ha poca evidència en relació amb l'ús de dosis altes de capsaïcina transdèrmica al 8% per al tractament de la neuropatia perifèrica induïda per quimioteràpia, s'està estudiant la seva eficàcia en l'alleujament del dolor amb resultats favorables.^{248,249} Un estudi comparatiu va demostrar la no inferioritat de la capsaïcina enfront de la pregabalina en 568 pacients amb neuràlgia postherpètica, dolor posttraumàtic o post-quirúrgic del nervi o polineuropatia dolorosa no diabètica.²⁵¹

En un estudi de Fase III encreuat en pacients oncològics amb dolor neuropàtic post-quirúrgic, els pacients van rebre capsaïcina en crema o bé placebo, de manera que se'ls administrava 8 setmanes capsaïcina i 8 setmanes placebo. Un 60% dels pacients va triar el període amb capsaïcina com a més beneficiós, en comparació amb un 18% que va triar el període de placebo i un 22% que no va triar cap dels dos tractaments (p=0,001).²⁵²

El pegat ha de ser aplicat per un professional sanitari amb experiència, i cal administrar-lo en una zona d'aplicació que ha d'estar en condicions favorables. Es poden aplicar fins a un màxim de 4 pegats equivalents a una àrea de fins a 1-2 cm, i cada pegat s'ha de deixar actuar durant 30 minuts en els peus i 60 minuts en altres zones. Es pot repetir el tractament cada 90 dies, si fos necessari o bé en cas de persistència o reaparició del dolor.^{246,253}

El pegat de capsaïcina al 8% presenta una absorció mínima a nivell sistèmic, la qual cosa limita el potencial d'interacció entre d'altres medicaments o la necessitat d'ajustar la dosi en la gent gran o en pacients amb insuficiència hepàtica o renal. Els efectes secundaris que es produeixen amb més freqüència són a nivell local a la zona de l'aplicació, com ara dolor i eritema, sensació de cremor, pruija, pàpules, vesícules, edema, inflamació i sequedat.²⁵⁴

B.2.2.2. Dolor oncològic ossi

Vegeu les recomanacions de radioteràpia antiàlgica i radioisòtops a l'apartat B.5 d'aquesta guia.

B.2.2.2.1. Fàrmacs remodeladors ossis

L'afectació òssia deguda al mieloma múltiple o a la metàstasi per carcinoma provoca un desequilibri entre la funció osteoblàstica i osteoclàstica que provoca complicacions òssies, anomenades també esdeveniments relacionats amb l'esquelet (ERE), com ara el dolor ossi, les fractures patològiques, la compressió medul·lar o radicular, la necessitat de cirurgia o radioteràpia òssia i la hipercalcèmia. Aquestes complicacions no només redueixen la qualitat de vida, sinó que poden incrementar el risc de mort, especialment en cas de fractures òssies.²⁵⁵⁻²⁵⁷

En un intent de reduir aquesta morbiditat òssia s'utilitzen, en combinació amb els tractaments oncològics/hematològics específics, els fàrmacs anomenats agents modificadors de la remodelació òssia, como ara els bifosfonats i el denosumab.

Els tumors que produeixen metàstasis òssies amb més freqüència són el carcinoma de mama, de pròstata, de pulmó i el mieloma múltiple, per aquest motiu en la majoria dels assajos s'inclouen aquestes patologies.

Bifosfonats

Els bifosfonats són anàlegs dels pirofosfats que s'uneixen a la matriu òssia i inhibeixen els osteoclasts i, per tant, la resorció òssia.²⁵⁸ El primer bifosfonat emprat va ser el clodronat, també anomenat bifosfonat de primera generació. Va demostrar una disminució dels episodis d'hipercalcèmia, fractures vertebrals i deformitats òssies, en comparació amb el placebo.²⁵⁹

Posteriorment, van aparèixer els bifosfonats de segona generació, que contenen nitrogen dintre de la seva molècula. El pamidronat n'és el més important i s'administra en una dosi de 90 mg mitjançant infusió intravenosa durant 2 hores cada 4 setmanes. Va demostrar una disminució de la morbiditat òssia en un 33% dels pacients, en comparació amb el placebo, un increment del 50% en el temps fins al primer ERE i una reducció del 20% en pacient que experimentaven ERE.²⁶⁰⁻²⁶¹

Els bifosfonats de tercera generació presenten una reorganització de la molècula de nitrogen. El més important dels quals és l'àcid zoledrònic, administrat en una dosi de 4 mg mitjançant bolus intravenós durant 15 minuts cada 3-4 setmanes. Aquesta molècula, no només va demostrar una eficàcia superior, en comparació amb el placebo, sinó que també la va demostrar en comparació amb el pamidronat, tot reduint la incidència dels ERE i prolongant el temps transcorregut fins a l'aparició del primer ERE.²⁶²⁻²⁶⁵ No obstant, els beneficis en el càncer de pròstata hormono-sensible són molt modestos. Tanmateix, existeix evidència quant a l'eficàcia de l'àcid zoledrònic en d'altres tumors, com ara el carcinoma renal, el càncer de tiroides o el carcinoma d'origen desconegut.²⁶⁶

Cal administrar-los conjuntament amb suplementes orals de calci 500 mg i vitamina D 400 UI. En cas que el pacient presenti aclariment de creatinina <60 mL/min caldrà ajustar la dosis d'àcid zoledrònic.

Els efectes secundaris més importants associats als bifosfonats són la nefrotoxicitat, la hipocalcèmia i l'osteonecrosi de mandíbula. L'administració intravenosa pot associar-se a una síndrome gripal lleu amb artromiàlgies, febrícula, nàusees i increment transitori del dolor ossi.²⁶⁷ Per tal de disminuir el risc d'osteonecrosi de mandíbula associat a l'acumulació d'àcid zoledrònic, es recomana una adequada exploració odontològica abans d'iniciar el tractament i també es pot prolongar l'interval d'administració cada 12 setmanes (en comptes de cada 4 setmanes). Els tres estudis que valoren aquesta possibilitat van demostrar no inferioritat pel que fa a la prevenció dels ERE.²⁶⁸⁻²⁷⁰

Denosumab

És un anticòs monoclonal IgG2 que s'uneix al RANKL i que inhibeix l'activitat osteoclàstica. La dosi habitual en aquesta indicació és de 120 mg mitjançant via subcutània cada 4 setmanes. Els assajos clínics pivots amb denosumab es van dissenyar per tal d'assolir la no inferioritat en l'aparició del primer ERE, que va ser l'objectiu primari; denosumab va demostrar superioritat en comparació amb els bifosfonats intravenosos com a objectiu secundari en produir un següent ERE i una reducció de la morbiditat superior,

exceptuant-ne l'osteonecrosi mandibular que va ser superior en el grup del denosumab.²⁷¹ En dues metaanàlisis d'assajos pivots de Fase III es reporta superioritat en l'eficàcia i la qualitat de vida.²⁷²⁻²⁷³

L'efecte secundari més freqüent del denosumab és la hipocalcèmia que pot ser greu, especialment en pacients amb insuficiència renal, per la qual cosa cal que s'administri 500 mg de calci i 400 UI de vitamina D diàriament i de forma concomitant, excepte si es produeix hipercalcèmia. El fàrmac no incrementa el risc de nefrotoxicitat i no és necessari ajustar la dosi en cas que l'aclariment de creatinina sigui >30 mL/min. El risc d'osteonecrosi de mandíbula és superior amb denosumab, en comparació amb els bifosfonats intravenosos.²⁷¹

Taula 10. Fàrmacs analgèsics adjuvants

Grup farmacològic	Principi actiu	Via d'administració	Dosi inicial	Dosi manteniment	Presentacions	Efectes secundaris
Antidepressius tricíclics	Amitriptilina	Oral	12,5-25 mg/24 h Preferiblement, presa nocturna	75-150 mg/24 h repartits en tres preses diàries o en una presa nocturna	Comprimits de 10; 25; 50, 75 mg	Hipotensió, somnolència, retenció aguda d'orina i xerostomia
	Nortriptilina	Oral	10-25 mg/24 h Preferiblement, presa nocturna	25-75 mg/24 h repartits en tres preses diàries. Dosi màxima: 200 mg/dia	Comprimits de 10; 25 mg	Menys intensos que amb l'amitriptilina
Inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina	Venlafaxina	Oral	37,5 mg/12 h	100-300 mg/24 h repartits en dues preses diàries	Comprimits de 37,5; 50; 75 mg Comprimits d'alliberament retardat (1 presa diària) de 75 mg i 150 mg Càpsules d'alliberament retardat 75; 150; 225 mg	Nàusees, somnolència, hipertensió, cefalea, palpitations
	Duloxetina	Oral	30 mg/24 h	60 mg/24 h repartits en una o dues preses diàries	Càpsules de 30; 60 mg	
Corticoides	Dexametasona	Oral SC IV IM	1-2 mg/24 h	Variable	Comprimits d'1; 8; 20; 40 mg Ampolles de 4; 40 mg	Aguts: hipertensió, hiperglucèmia i alteracions neuropsiquiàtriques. A llarg termini: osteoporosi, Cushing iatrogènic, immuno-supressió i miopatia
Benzodiazepines	Clonacepam	Oral SC IV	0,5-1 mg/24 h Preferiblement, presa nocturna	2-4 mg/24 h repartits en dues o tres preses	Comprimits de 0,5; 2 mg Ampolles d'1 mg/mL Ampolles de 2,5 mg/mL: 1 gota = 0,1 mg	Somnolència i atàxia
Anticonvulsius lligands de canals de calci	Gabapentina	Oral	300 mg/24 h Presa nocturna. Cal augmentar la dosi gradualment 300 mg/48-72 h	1.800-2.400 mg/24 h repartits en tres preses	Càpsules de 300; 400; 600; 800 mg	Somnolència, astènia i inestabilitat
	Pregabalina	Oral	75 mg/24 h Presa nocturna. Cal augmentar la dosi gradualment cada 3-7 dies	150-600 mg/24 h repartits en dues o tres preses	Càpsules de 25; 50; 75; 100; 150; 200; 300 mg	

Taula 10. Fàrmacs analgèsics adjuvants (continuació)

Grup farmacològic	Principi actiu	Via d'administració	Dosi inicial	Dosi manteniment	Presentacions	Efectes secundaris
Anticonvulsius	Carbamazepina	Oral	100-200 mg/24 h repartits en una o dues preses Cal augmentar la dosi gradualment i lentament	600-1600 mg/24 h repartits en dues o tres preses	Comprimits de 200; 400 mg	Toxicitat hematològica i hepàtica, sedació, diplopia i vertigen
	Oxcarbazepina	Oral	300 mg/12 h Cal augmentar la dosi gradualment ≤600 mg/dia a intervals setmanals	900-1800 mg/24 h repartits en dues preses	Comprimits de 300; 600 mg Suspensió 300 mg/5 mL	Hiponatrèmia, sedació
	Valproat	Oral	200 mg/8 h (després dels àpats). Cal augmentar la dosi 200 mg/dia cada tres dies	1200-2000 mg/24 h Cal ajustar la dosi segons els nivells plasmàtics	Comprimits de 200; 500 mg	Somnolència, mareig
Antiarítmics	Lidocaïna	IV	Variable depenent de la tècnica	Dosi única de lidocaïna hidroclofur, no excediu els 400 mg	Vials 1%; 2%, 5%	
Bifosfonats	Pamidronat	IV	60-90 mg en infusió 2h		Ampolles de 15; 30; 60; 90 mg	Quadre pseudogripal, febre
	Zoledronat	IV	4 mg en infusió 15 min		Vial i bossa de perfusió de 4 mg	
Miorrelaxant d'acció central	Baclofèn	Oral	5 mg/8 h Cal augmentar 5 mg cada tres dies	30-60 mg/dia repartits en tres preses	Comprimits de 10; 25 mg	Hipotensió, vertigen, alteracions gastrointestinals i somnolència
Antagonistes del receptor NMDA	Dextrometorfan	Oral	15 mg/4-6 h	Variable Màxim 30 mg/6 h (dosi diària 120/dia)	Comprimits de 10; 15 mg Solució de 1,33; 1,5; 2; 3 mg/mL	Hipertensió, disfòria, midriasi
	Ketamina	SC IV IM	0,5 mg/kg	Ketamina S(+) (0,5-2 mg/kg/24 h)	Vial 50 mg/mL	Taquicàrdia, hipertensió, hipertensió cranial, psicomimètics

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

Recomanacions d'analgèsia adjuvant en el dolor oncològic

Els analgèsics adjuvants són fàrmacs eficaços en el tractament del dolor oncològic, en pacients amb resposta parcial als opioïdes. La majoria de l'experiència prové d'estudis controlats en el dolor no oncològic.

- Antidepressius:

- Els antidepressius tricíclics, d'acció dual i els lligands de canals de calci, s'empren com a tractament de primera línia per al dolor neuropàtic oncològic.
- Els fàrmacs antidepressius tenen propietats analgèsiques en diversos tipus de dolor no oncològic, però l'evidència és més limitada en cas del dolor oncològic.
- Els antidepressius estan indicats com a tractament adjuvant en cas d'un dolor de característiques neuropàtiques amb una pobra resposta als opioïdes i/o en cas d'existir semiologia depressiva (*nivell d'evidència IIA*).
- En situacions de contraindicació o mala tolerància, és possible canviar a un fàrmac d'acció dual: venlafaxina (*nivell d'evidència IIA*) o duloxetina (*nivell d'evidència IIB*).
- En cas de neuropatia induïda per oxaliplatí, es pot valorar el tractament amb venlafaxina (*nivell d'evidència IIB*) i duloxetina (*nivell d'evidència IIB*).

- Anticonvulsius:

Segons l'experiència en la pràctica clínica habitual, es recomana l'ús d'anticonvulsius com a tractament adjuvant en el dolor neuropàtic oncològic.

- Els lligands dels canals de calci s'empren com a tractament de primera línia, tenint en compte que la gabapentina és el fàrmac d'aquest grup del qual es té més experiència en oncologia (*nivell d'evidència IIA*).
- La carbamazepina podria emprar-se com a tractament de segona línia, en cas de fracàs amb els fàrmacs del grup anterior (*nivell d'evidència IIIB*).
- L'evidència és insuficient per recomanar l'ús d'altres anticonvulsius. És necessària la realització d'estudis d'eficàcia comparativa entre els diferents anticonvulsius i amb d'altres grups, en el dolor oncològic.

- Corticoides:

- Es recomana l'ús dels corticoides com a tractament adjuvant en el dolor oncològic (*nivell d'evidència IIA*).
- La dexametasona és el corticoide més emprat, tenint en compte el seu perfil.
- Els règims prolongats a dosis baixes són ben tolerats, tot i que cal contemplar el possible risc de desenvolupar una malaltia pèptica (especialment si s'administren de manera concomitant amb d'altres fàrmacs gastrolesius) i osteoporòtica, entre d'altres riscos associats.

- Antiarrítmics:

- Es recomana l'ús d'anestèsics locals com a tractament de segona línia per al dolor oncològic neuropàtic, tot i que l'evidència disponible sobre el seu ús en pacients oncològics és de metodologia heterogènia, de baixa qualitat i obtinguda d'un nombre de població reduïda (*nivell d'evidència IIIB*).

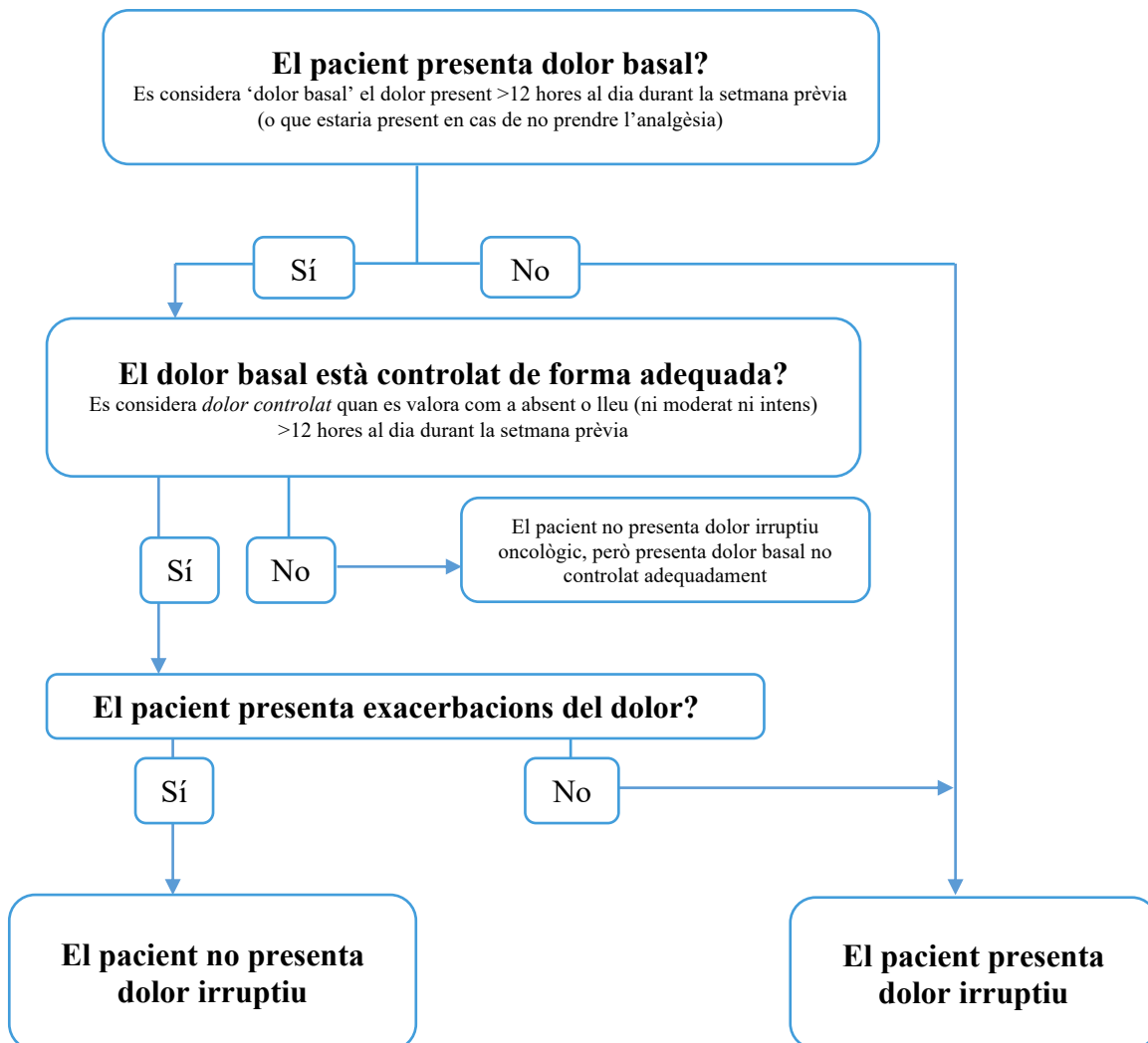
- La lidocaïna en infusió ha demostrat ser eficaç, en comparació amb el placebo. Cal administrar-la amb precaució en pacients amb història de cardiopatia prèvia. En cas d'existir bona resposta a la lidocaïna intravenosa, es pot continuar el tractament amb la mexiletina via oral o la lidocaïna en infusió contínua via subcutània.
 - Actualment no es disposa de cap evidència per recomanar l'ús de la lidocaïna en pegats per al tractament del dolor neuropàtic d'origen no postherpètic.
- El baclofèn ha demostrat ser eficaç en el dolor per espasticitat muscular, tot i que l'evidència disponible és de metodologia heterogènia, de baixa qualitat i obtinguda d'un nombre de població reduïda (*nivell d'evidència V*). La titulació de la dosi fins a assolir la dosi eficaç i la seva retirada s'han de fer de manera progressiva. L'efecte advers més freqüent és la hipotensió.
 - **Antagonistes del receptor NMDA:**
 - Els assajos clínics que inclouen el grup dels antagonistes del receptor NMDA són escassos, amb un nombre de població molt reduïda i de metodologia heterogènia. Únicament el dextrometorfan i la ketamina han demostrat eficàcia, tot i que l'experiència s'obté de casos limitats i d'un nombre reduït d'assajos controlats i aleatoritzats.
 - El dextrometorfan es pot emprar com a tractament coadjuvant i modulador de la resposta a opioïdes en cas d'existir bona tolerància (*nivell d'evidència IIC*).
 - La ketamina es pot emprar com a tractament coadjuvant per al dolor neuropàtic oncològic refractari, especialment en casos en què s'observin fenòmens de tolerància dels opioïdes (*nivell d'evidència IIB*). La dosi inicial més emprada és de 0,5 mg/kg en infusió via intravenosa. No hi ha consens sobre el factor de conversió parenteral:oral.
 - La memantina i l'amantadina no han demostrat eficàcia com a coanalgèsics en el control del dolor neuropàtic i, per tant, no se'n pot recomanar el seu ús (*nivell d'evidència IIIC*).
 - No existeix evidència per recomanar l'ús de les benzodiazepines com a agents coanalgèsics.
 - La capsaïcina en pegats es recomana en el tractament de segona línia i posteriors per al dolor neuropàtic perifèric.
 - Els bifosfonats i el denosumab són agents modificadors de la remodelació òssia, que han demostrat eficàcia reduint els ERE, així com en el tractament del dolor ossi oncològic. Es recomana la seva utilització en les guies i protocols de cada patologia.
 - És necessària la realització d'assajos clínics controlats amb fàrmacs analgèsics adjuvants, per tal de definir específicament el grau de recomanació.

B.2.3. Dolor irruptiu oncològic

El dolor irruptiu oncològic (DIO) es defineix com una exacerbació transitòria del dolor oncològic que té lloc de forma espontània o en relació amb un desencadenant (predictible o no), malgrat presentar un dolor basal relativament estable i controlat de forma adequada.²⁷⁴

El DIO és un problema freqüent en pacients amb càncer que provoca un deteriorament de la seva qualitat de vida en relació amb una diversitat de problemàtiques de tipus físic, psicològic i social.²⁷⁵ Tanmateix, es relaciona amb un increment de la utilització de recursos sanitaris.²⁷⁶ La prevalença del DIO és del 59%, no obstant pot variar en funció de l'estadi de la malaltia i l'estat funcional del pacient, presentant una major prevalença en estadis avançats i un pitjor estat funcional.²⁷⁷

El DIO es diagnostica clínicament en base als criteris de l'Associació de Medicina Pal·liativa de la Gran Bretanya i Irlanda (*vegeu la Figura 2*). Aquests criteris tenen una sensibilitat del 54%, una especificitat del 76% i un valor predictiu positiu del 84%.²⁷⁸

Figura 2. Algorisme diagnòstic del dolor irruptiu oncològic (adaptació de Webber *et al.*).²⁷⁹

Cal diferenciar el DIO d'altres episodis de dolor oncològic en què el dolor basal no està controlat adequadament, com ara el dolor per l'efecte de final de dosi (episodi de dolor que apareix abans de l'administració de la dosi de l'opioide pautat), l'exacerbació del dolor que té lloc durant l'inici, la titulació de la dosi dels analgèsics opioides o l'exacerbació del dolor que té lloc sense dolor basal.

El DIO és un fenomen heterogeni que apareix en diferents situacions clíniques. Depenent de la identificació dels desencadenants que el provoquin es classifica en: espontani (quan no s'identifica el desencadenant) i incidental (quan s'identifica el desencadenant). Alhora, el DIO incidental es classifica en: volitiu (quan el desencadenant depèn de la voluntat del pacient), no volitiu (quan el desencadenant no depèn de la voluntat del pacient) i procedimental (quan es relaciona amb una activitat sanitària). El dolor desencadenat pel moviment o la postura és un exemple de DIO incidental volitiu; el dolor desencadenat per un espasme vesical o per la tos és un exemple de DIO incidental no volitiu; i el dolor produït per la cura d'una nafra o per la posició durant un tractament amb radioteràpia és un exemple de dolor procedimental.

Els pacients amb dolor oncològic han de ser avaluats per descartar la presència de DIO en base als criteris anteriorment esmentats. En pacients que presentin DIO, cal que s'avalui el dolor de manera específica i fer-ho novament en contactes posteriors. L'avaluació del DIO té per objectiu determinar l'etiologia del dolor, la seva fisiopatologia i qualsevol altre factor que pugui indicar o contraindicar intervencions específiques.²⁷⁴ Donat que no existeixen eines específiques d'avaluació del DIO, es realitza una història clínica curosa que inclogui el temps d'inici del dolor, una avaluació de la freqüència i la localització, la irradiació, la qualitat, la durada, els factors desencadenants i alleujadors, la resposta als analgèsics i d'altres intervencions, els símptomes associats i l'impacte en la qualitat de vida del pacient, tenint en compte les dimensions física, psicològica i social. L'avaluació es completa amb una exploració física que pot complementar-se amb estudis de diagnòstic per la imatge, si estan clínicament indicats.

Tractament del DIO

Atès que la gran majoria del DIO està causat per un efecte directe del tumor, sempre cal avaluar les possibilitats de tractament del càncer. Cal evitar o tractar els factors precipitants identificats en els casos de dolor irruptiu incidental. Cal valorar novament el tractament del dolor basal, ja que el seu bon control està associat a un millor control del DIO, tenint en compte la titulació de la dosi de l'opioide, la rotació de l'opioide i l'addició de coanalgèsics en funció de la fisiopatologia del dolor.²⁷⁵

Els opioides són el tractament d'elecció del DIO, ja siguin via oral d'alliberament immediat, via parenteral i les formulacions de fentanil transmucosa.⁴

Els opioides orals d'alliberament immediat (la morfina i l'oxycodona) tenen un inici d'acció (20-30 minuts) i un pic d'analgèsia (60-90 minuts) que no es correspon amb la majoria d'episodis de DIO.²⁸⁰ Per tant, la seva indicació es limita al DIO d'inici lent o al tractament profilàctic del DIO incidental volitiu amb un factor desencadenant conegut uns 30 minuts abans del seu inici.⁴ La seva dosificació és proporcional a la dosi total de l'opioide diari i s'acostuma a indicar 1/6 part de la dosi total diària.

Els opioides parenterals (el clorur mòrfic, el fentanil i l'oxycodona) són una excel·lent opció terapèutica per al DIO en el pacient que disposa d'una via intravenosa o subcutània.²⁸¹⁻²⁸⁴ La dosificació de clorur mòrfic i d'oxycodona és proporcional a la dosi total de l'opioide diari i s'acostuma a indicar 1/6 part de la dosi total diària. Cal ajustar la dosi de fentanil independentment de la dosi total diària de l'opioide. Cal evitar l'ús de la metadona, malgrat que sigui una opció farmacocinèticament atractiva, degut al risc de provocar una sobredosificació i als efectes adversos associats (prolongació de l'interval QTc), així com a l'elevat nombre d'interaccions a través del citocrom P450.

Les formulacions de fentanil transmucosa (bucals o nasals) són una alternativa de tractament no invasiu del DIO en situacions de DIO espontani o de ràpida instauració. La seva eficàcia ha estat demostrada en diversos assajos clínics. Produeixen una analgèsia observable als 10-15 minuts de l'administració. No s'ha demostrat una superioritat de cap formulació en particular.²⁸⁵⁻²⁹⁷ La seva indicació es reserva per a pacients tolerants a opioides que reben una dosi superior equivalent a 60 mg al dia de morfina via oral. La seva titulació de la dosi és progressiva, inicialment amb la dosi menor disponible i ajustant-la fins a la mínima dosi efectiva segons les indicacions de les fitxes tècniques de cada producte.²⁹⁸⁻³⁰¹ Estudis no controlats suggereixen que l'administració de dosis proporcionals a les dosis totals de l'opioide són ben tolerades i segures, i en un estudi aleatoritzat, controlat, no cec, es va demostrar la seva eficàcia especialment en pacients tractats amb dosis elevades de l'opioide basal.³⁰²⁻³⁰³

Cal considerar sempre la indicació de tècniques anestèsiques intervencionistes (TAI), així com la vertebroplàstia o la radioteràpia externa en el tractament del DIO en aquelles situacions en què estiguin indicades (vegeu l'apartat B.6).

No hi ha cap estudi que hagi avaluat l'eficàcia de la intervenció no farmacològica (incloent-hi tècniques de relaxació o acupuntura), motiu pel qual no es poden recomanar.³⁰⁴

Recomanacions en el dolor irruptiu oncològic

- La presència de DIO ha de ser avaluada en tots els pacients amb dolor oncològic. El DIO ha de ser avaluat específicament en els pacients que en presenten (*nivell d'evidència IVA*).
- Les formulacions de fentanil transmucosa via oral, via bucal i via sublingual són efectives en el tractament del DIO espontani i en el de ràpida instauració (*nivell d'evidència IA*). El fentanil intranasal també és efectiu i està indicat en cas de compromís de la mucosa oral (*nivell d'evidència IA*).
- La morfina o l'oxidocona d'alliberament immediat estan indicades en el DIO incidental volitiu o en el DIO de lenta instauració (*nivell d'evidència IIB*).
- En pacients amb disfàgia o situació de final de vida, portadors de via parenteral (subcutània o intravenosa), els opioides d'elecció són la morfina (*nivell d'evidència IIA*) o el fentanil (*nivell d'evidència VA*).
- La dosi d'opioide (ja sigui via oral o via transmucosa) per al tractament del DIO s'ha de determinar a través d'un procés de titulació de la dosi personalitzada (*nivell d'evidència IB*).

B.3. Rotació d'opioides

Tot i emprar de forma adequada l'escala analgèsica de l'OMS, aproximadament un 20% dels pacients amb dolor oncològic presenta dolor mal controlat, efectes secundaris als tractaments analgèsics o bé tots dos casos. Existeixen diverses aproximacions terapèutiques per fer front a aquesta situació, com ara l'optimització del tractament coanalgèsic, l'ús de tècniques anestèsiques invasives, la radioteràpia antiàlgica, el tractament simptomàtic dels possibles efectes secundaris, l'ús d'isòtops radioactius, la crioablació i la rotació o canvi d'opioides. Aquest darrer procediment és el que abordarem en aquest apartat.

Definició de rotació d'opioides

El terme rotació d'opioides s'anomena en anglès 'opioid switching', 'opioid changing' o bé 'opioid rotation'. Existeixen diferents definicions de rotació d'opioides que presenten diferències en detalls, tot i que totes coincideixen a considerar que la rotació d'opioides consisteix a canviar un opioide major per un altre amb l'objectiu d'aconseguir un balanç positiu entre els efectes beneficiosos dels opioides i els efectes secundaris que poden provocar.¹²⁶ Alguns autors reserven el terme canvi d'opioide només en aquelles circumstàncies en què el canvi es produeix per motius de conveniència o preferència.³⁰⁵

Diversos estudis observacionals mostren una freqüència d'aplicació de la rotació d'opioide entre el 12-44%.³⁰⁶ L'eficàcia d'aquest procediment varia entre els diferents estudis, oscil·lant entre un 50% i un 80%.³⁰⁷ Malgrat tot, el grau d'evidència d'aquests estudis és baix, i no es pot ni aconsellar ni contraindicar el seu ús, tal com indica recentment l'OMS (*nivell d'evidència IIIB*).^{108,307-308}

Per aquest motiu, en aquest document es descriuen alguns dels factors principals, indicacions i contraindicacions, factors de conversió i procediments que s'han de tenir en consideració per tal d'aconseguir una rotació segura i el més eficaç possible.¹⁵⁵

El receptor opioide consta de 7 dominis transmembrana i la proteïna G acoblada. Quan interactuen els opioides amb els receptors opioides s'allibera la proteïna G i es posen en marxa tots els mecanismes d'antinocicepció.³⁰⁹⁻³¹⁰ No obstant, cadascun dels fàrmacs opioides consta d'estructures químiques, propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques diferents. A més, tenen una afinitat diferent pels receptors opioides. Tot això fa que es desencadenin respostes analgèsiques diferents, així com una major o menor facilitat per provocar efectes secundaris.

En aquest sentit cal assenyalar alguns conceptes rellevants:

- **La fracció d'ocupació dels receptors.** Per tal que un opioide tingui un determinat efecte analgèsic, és necessari que ocupi un determinat nombre de receptors opioides (p. ex., la morfina necessita ocupar un major nombre de receptors, en comparació amb d'altres opioides com ara el fentanil o la metadona).
- **L'activitat intrínseca sobre els receptors opioides.** Una vegada que l'opioide interactua sobre el seu receptor, la resposta analgèsica serà diferent depenent de les diverses subunitats transmembrana que el conformen, així com de les proteïnes G acoblades. Això és degut al polimorfisme genètic dels receptors opioides, ja que cadascú de nosaltres tenim uns grups de receptors opioides diferents, per la qual cosa la resposta a un determinat opioide és diferent.³¹¹⁻³¹²

- **L'actuació sobre altres receptors analgèsics no opioides.** Alguns opioides, com la metadona o el tapentadol, actuen sobre receptors no opioides que també intervenen en l'analgèsia. El bloqueig dels receptors NMDA per part de la metadona o l'actuació sobre els receptors noradrenèrgics per part del tapentadol, els postulen com a fàrmacs més adequats en dolors mixtes o neuropàtics.
- **El fenomen de tolerància.** És aquell que requereix la necessitat d'augmentar de forma progressiva la dosi d'un fàrmac, per tal de mantenir el mateix efecte farmacològic després de repetides administracions. Aquest fenomen està relacionat amb la plasticitat neuronal.
- **La plasticitat neuronal.** La presència repetida d'estímuls externs pot produir canvis a nivell neuronal. Aquests dos fenòmens provoquen que després de l'administració repetida de l'opioide es produeixin canvis en la membrana cel·lular, produint-se una interiorització i/o destrucció dels receptors opioides. Aquest fet provoca que l'efecte analgèsic disminueixi (degut a una disminució dels receptors presents), i una activació del mecanisme de propiocepció, induint la hiperalgèsia. La plasticitat neuronal dependrà de la dosi administrada i la durada que s'administri aquest tipus de fàrmacs.³¹³

Les propietats farmacocinètiques dels opioides també varien en funció del tipus d'opioide, i caldrà tenir-les en compte a l'hora de seleccionar el més apropiat per a cada pacient. Els diferents paràmetres de biodisponibilitat dels opioides, les característiques de solubilitat i els mecanismes de metabolització tindran una rellevància important si fem servir altres fàrmacs que es metabolitzen per la mateixa via (per exemple, la metabolització a través del CYP450 i la metadona). També és d'especial interès conèixer la seva afinitat per les proteïnes transportadores, ja que en ancians o en persones desnodrides els opioides que tinguin una elevada unió a aquestes proteïnes romandran una fracció lliure més alta, augmentant el risc d'efectes secundaris.³¹⁴

En estudis observacionals s'han descrit també altres factors que semblen influir en les rotacions d'opioïdes (vegeu la Taula 11).³¹⁵⁻³²¹

Taula 11. Factors relacionats amb la rotació d'opioides.

FACTORS	EFFECTE
Glucocorticoides Metamizol magnèsic	Disminueixen la necessitat de ROP
Trombocitosi Leucocitosi Antiemètics Inhibidors de la bomba de protons Tumors gastrointestinals del tracte gastrointestinal inferior Quimioteràpia recent	Augmenten la necessitat de ROP
Situació de final de vida (setmanes/dies)	Disminueixen l'eficàcia de ROP
Pitjor pronòstic Mal control del dolor Elevades DEMOD	Percentatges de conversió més elevades
Edat	Augmenta la necessitat de ROP Ús menys freqüent en ancians
Càncer avançat Pitjor estat funcional Neurotoxicitat induïda per opioides Puntuacions elevades de l'escala MDAS	Pèrdua de seguiment Pitjor pronòstic Menys eficàcia de ROP

DEMOD = dosi equivalent de morfina oral diària, MDAS = Delirium Assessment Scale; ROP = rotació d'opioides.

Procediment general per a realitzar una rotació d'opioides

A nivell pràctic, per a realitzar una rotació d'opioides cal seguir les següents fases:^{155,322}

1. **Identificar el motiu de la rotació d'opioides.** La rotació d'opioides es pot dur a terme per diferents motius: un mal control del dolor, pels efectes secundaris dels mateixos opioides, pel fenomen de tolerància o la hiperalgèsia, per la intolerància a la via d'administració, pel consum aberrant de l'opioide, per l'al·lèrgia a l'opioide, per motius econòmics o pel desig del pacient. Si bé no hi ha una contraindicació absoluta per a realitzar una rotació d'opioides, cal tenir precaució en cas de no tenir-ne experiència, sobretot amb la metadona, si no es pot garantir el seguiment del pacient en situació de final de vida.
2. **Avaluar el pacient i la seva situació clínica.** Cal considerar factors com l'edat, la situació basal del pacient i la insuficiència orgànica.
3. **Informar al pacient i a la família.** A causa dels diversos factors esmentats prèviament, el resultat inicial de la rotació pot ser imprevisible. Per aquest motiu, és fonamental informar al pacient i a la família del

canvi de medicació, així com també del risc d'empitjorament inicial del dolor o de l'aparició d'efectes secundaris dels mateixos opioides després del canvi.

4. **Calcular la dosi del fàrmac inicial.** Es calcula la dosi total del fàrmac que estigui prenent el pacient durant 24 h. A aquest càlcul, s'acostuma a afegir-hi (en cas d'un mal control del dolor) la mitjana de les dosis extres dels darrers 2-3 dies.

Els factors de conversió o taules d'equivalència es basen en la potència relativa analgèsica (relació de la dosi requerida perquè dos fàrmacs tinguin la mateixa analgèsia). Existeix una gran variabilitat dels factors de conversió entre els opioides i els canvis de via d'administració a causa de diversos factors (estudis antics, dolor agut, opinions d'experts, pacients no oncològics, entre d'altres).³²³⁻³²⁵ A la Taula 12 es mostren les equivalències més habituals en el nostre entorn amb el corresponent nivell d'evidència, i a la Taula 13 es descriuen els factors de conversió i les dosis equivalents emprades a la nostra institució.^{155,326-340}

A l'hora de realitzar una rotació d'opioïdes, cal tenir més present el factor de conversió inicial que la recerca d'equianalgèsia, ja que l'objectiu inicial de la rotació és que sigui segura per al pacient. Es recomana emprar la taula de càlcul d'equivalències, compartir i confirmar el procés de canvi amb d'altres professionals sanitaris ("procés de doble revisió"), anotar la informació a la història clínica del pacient del procés realitzat i actuar amb precaució.

Referent als canvis d'administració, s'han de considerar altres factors, com ara l'absorció, la solubilitat, la forma de presentació o la vida mitjana de cadascun dels fàrmacs, entre d'altres.¹⁵⁵

A l'Annex 5 estan indicats els procediments generals per a una rotació d'opioïdes en funció de la via d'administració.

5. **Escollir un nou opioïde.** Dependrà del motiu de la rotació, de les preferències del pacient i de l'avaluació clínica.
6. **Calcular la dosi del nou fàrmac.** Caldrà calcular la dosi equivalent de la morfina oral diària (DEMODO) del nou opioïde. Aquest càlcul es realitzarà tenint en compte les consideracions esmentades en el punt 4 (*Calcular la dosi del fàrmac inicial*).
7. **Ajustar la dosi segons el motiu de la rotació i de l'avaluació clínica.** En cas que el motiu de la rotació sigui degut a la toxicitat de l'opioïde, es recomana reduir la dosi entre un 25-50%. Si és degut a un mal control del dolor o bé per dificultats amb la via d'administració, es recomana realitzar el canvi a equidosi. En ancians, persones fràgils o amb risc d'interaccions amb la medicació concomitant, es recomana disminuir les dosis per tal d'evitar riscos de toxicitat.
8. **Prescriure la medicació de rescat.** És molt important que el pacient disposi d'analgèsia addicional, en cas de dolor episòdic.
9. **Monitorar estretament la situació clínica del pacient.** Donat que els primers dies després del canvi existeix el risc de toxicitat o empitjorament del dolor, és molt important monitorar estretament el pacient.
10. **Escalar la dosi, si fos necessari.** Durant els dies successius, depenent de l'estat del pacient, del control del dolor o dels efectes secundaris, caldrà valorar si és necessari reajustar la dosi.

Taula 12. Factors de conversió i nivell d'evidència.

Opioide inicial	Opioide final	Factor de conversió recomanat			Nivell d'evidència/ Grau de recomanació
Morfina via oral	Morfina via subcutània	2:1			IIIA
Morfina via oral	Morfina via intravenosa	3:1			IIIA
Morfina via oral	Oxicodona via oral	1,5:1			IIA
Morfina via oral	Hidromorfina via oral	5:1			IIA
Morfina via oral	Fentanil via transdèrmica	1 mg:10 mcg			IIIA
Morfina via oral	Buprenorfina via transdèrmica	1 mg:14 mcg			IIIA
Morfina via oral	Tapentadol via oral	1:3,3			IIB
Morfina via oral	Metadona via oral	Mètode Ripamonti	DEMODO prèvia	Proporció	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	
		Mètode Mercadante	5:1		IIIB
		Rotació en 3 dies	*Consulteu els comentaris en el text		IIA
Oxicodona via oral	Oxicodona via parenteral	1:0,7			IIA
Hidromorfona via oral	Morfina via oral	1:3,6			IVB
Fentanil via transdèrmica	Fentanil via parenteral	1:1			IIIA
Metadona via oral	Morfina via oral	1:5			IVA
Metadona via oral	Metadona via parenteral	1,2:1			IIA

Taula 13. Taula de rotació d'opioides (ROP-ICO)

Equivalències entre diferents dosis de morfina oral amb d'altres vies d'administració i d'altres opioides majors. S'indiquen els factors de conversió emprats*.

Opioide	Posologia/ Via	Dosi										Factor de conversió
Morfina (mg)	c/4 h oral	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	Morfina via 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	
	c/24 h SC	15	30	45	60	90	135	180	270	370	480	2:1 (÷2)
	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	
Oxycodona (mg)	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	
Hidromorfona** (mg)	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	
Tapentadol (mg) **† ◇	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	
Metadona (mg)	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	Metadona via oral: Metadona SC/IV 1:0,8 -> x0,8
	DE IV/SC	1	2	3	2	3	5	4	6	8	10	
Fentanil (mcg/h)***	Dosi/h c/72 h transdèrmica	12,5	25	37,5	50	75	112,5	150	225	308	400	1 mg morfina: 10 mcg fentanil (x10) (x10/24 h, si pegat)
	Dosi del pegat	1 de 12	1 de 25	1 de 25 + 1 de 12	1 de 50	1 de 75	1 de 100 + 1 de 12	2 de 75	3 de 75	3 de 100	4 de 100	
Fentanil (mcg)***	c/24 h IV o SC	300	600	900	1.200	1.800	2.700	3.600	5.400	7.400	9.600	
Buprenorfina (mcg/h)	c/72 h transdèrmica	17,5	35	52	70	105	157	No administreu dosis superiors de buprenorfina				1 mg morfina: 14 mcg buprenorfina (x14/24 h -> Fc=0,583)
	Dosi del pegat	1/2 de 35	1 de 35	1 de 52,5	1 de 70	1 de 70 + 1 de 35	2 de 70					

DE = dosi extra; SC = subcutània; IV = intravenosa; ICIV = infusió contínua intravenosa; ICSC = infusió contínua subcutània; Fc = factor de conversió.

#Entre parèntesi s'indica el factor divisor o multiplicador que cal aplicar per tal d'obtenir la dosi final del nou opioide.

*Els factors de conversió exposats en aquesta taula corresponen al pas de la morfina via oral a d'altres vies d'administració i d'altres opioides. Per tal de realitzar la conversió inversa, cal aplicar els factors multiplicadors inversos, excepte en cas de passar de l'hidromorfona via oral a la morfina via oral (3,7:1). Per passar de la metadona oral a la morfina no existeix una conversió específica, però es proposa el factor de conversió metadona oral:morfina oral 1:5.

**No es disposa de formulacions d'alliberament immediat del tapentadol que puguin ser emprades com a medicació de rescat.

***Pot rescatar-se amb la dosi extra dels corresponents opioides potents o amb la dosi efectiva de fentanil transmucós. En cas d'administrar fentanil parenteral, el rescat inicial serà de 50 mcg via intravenosa i caldrà ajustar posteriorment la dosi segons la resposta a l'analgèsic i la durada.

†En cas del tapentadol, la conversió a la morfina es realitza a partir de les equivalències entre el tapentadol i l'oxycodona.

◇Les dosis màximes recomanades a la fitxa tècnica són 500 mg/24 h. A partir d'aquestes dosis cal avaluar de forma molt precisa la indicació i vigilar la possible aparició d'efectes secundaris.

Rotació d'opioides amb metadona

Donades les peculiars propietats farmacològiques de la metadona, la rotació a la metadona o des de la metadona és un procediment que requereix de molta cura i d'experiència.³⁴¹ Hi ha múltiples procediments per a realitzar la rotació des d'un opioide (habitualment morfina) a la metadona.³⁴² Independentment del procediment escollit, la recomanació general és sempre començar a dosis baixes, titular la dosi lentament i realitzar un monitoratge estret. Es recomana no utilitzar la metadona com a fàrmac de rescat quan s'està realitzant la titulació de l'opioide.

A continuació, es descriuen els mètodes més emprats en el nostre entorn (vegeu la Taula 12):

- **Mètode Ripamonti:** el canvi d'un opioide inicial a un opioide final es realitza aplicant un factor de conversió diferent, depenent de la dosi de l'opioide inicial utilitzada. Aquest mètode s'utilitza per a canviar a partir de l'opioide inicial, i s'inicia la metadona amb el mètode anomenat *Stop and Go* depenent de la via d'administració. Aquest procediment i les seves variants són molt habituals a la pràctica clínica.³³³
- **Mètode Mercadante:** s'aplica un únic factor de conversió (5:1), independentment de la dosi de l'opioide inicial. En aquest mètode també es realitza el canvi mitjançant el procediment *Stop and Go*. Es recomana el seu ús en cas de rotacions de la metadona a un altre opioide.³³⁴
- **Mètode progressiu o també anomenat 3-days switching:** en aquest procediment, el primer dia de rotació s'administra l'opioide inicial a una dosi entre un 30-50% inferior a la dosi prèvia i s'administra la metadona a la dosi equivalent (en base als factors de conversió de Ripamonti, *et al.* esmentat anteriorment). El segon dia, s'administra un 25% de la dosi del primer opioide. El tercer dia, es retira el primer opioide i s'ajusta la dosi de la metadona en funció de la resposta al dolor. Aquest mètode produeix menys toxicitat, per la qual cosa es recomana en cas de pacients ancians, pacients fràgils i amb elevat risc d'interaccions farmacològiques amb la metadona.^{335,343}

La rotació d'opioides en el domicili

De forma ambulatoria o en el domicili, també es pot plantejar realitzar una rotació d'opioides, si es considera necessari. No obstant, cal considerar les següents precaucions: garantir que es podrà realitzar un control estret, que existeixi la presència d'un cuidador efectiu, que el pacient disposi d'accés telefònic o facilitat d'assistència domiciliària, cal evitar realitzar la rotació en divendres, caps de setmana o dies festius (quan no es pugui garantir un control clínic), quan es tracti de rotacions d'un opioide a la metadona o en cas de toxicitat greu o en situacions clíniques agudes.¹⁵⁵

Recomanacions en les rotacions d'opioides

- La rotació d'opioides és un procediment que pot ser útil en el maneig del dolor difícil o en situacions de toxicitat d'opioides. Per tal d'aconseguir una rotació satisfactòria, cal realitzar una adequada avaluació clínica, tot considerant el tipus i la intensitat del dolor, la situació clínica i el pronòstic del pacient, l'àmbit en el qual ens trobem, la comorbiditat, els tractaments concomitants, la presència d'un cuidador efectiu i l'objectiu de la ROP (*nivell d'evidència IIIB*).
- En cas de les rotacions d'un opioide a la metadona, es pot emprar un factor de conversió fix o bé el procediment *Stop and Go* en pacients amb un bon estat general i amb DEMOD prèvies baixes. L'ús de factors de conversió variables es pot emprar en qualsevol situació clínica. La rotació mitjançant mètodes progressius (p. ex. el mètode *3-days switching*) està especialment indicada en pacients fràgils/ancians, polimedicats, amb DEMOD prèvies elevades i en cas de pacients ambulatoris o en rotacions en el domicili.
- En cas de rotació de la metadona a un altre opioide es recomana l'ús de la proporció fixa 5:1.

B.4. Abordatge dels efectes secundaris associats al tractament amb opioïdes

Els opioïdes representen actualment la base del tractament analgèsic, tot i que es poden produir nombrosos efectes secundaris, sent els de l'àmbit neurològic i gastrointestinal els més freqüents.³⁴⁴ La gravetat dels efectes secundaris pot interferir en el resultat del tractament, de manera que s'ha de realitzar una bona avaluació per prevenir l'aparició d'efectes secundaris i un bon maneig en cas que apareguessin.³⁴⁵

S'han identificat quatre aspectes importants per tal de tractar els efectes adversos: la reducció de la dosi de l'opioïde, el maneig simptomàtic dels efectes adversos, la rotació d'opioïdes i els canvis en la via d'administració.³⁴⁶ La majoria de les recomanacions relacionades amb els tractaments dels efectes secundaris es basen en el consens dels experts (nivell d'evidència V).³⁴⁷⁻³⁴⁸

B.4.1. Constipació

Actualment, es reconeix el paper important dels opioïdes en l'origen de la constipació o restrenyiment, pels criteris ROMA IV que el reconeixen com a entitat específica. La prevalença observada en diferents sèries està al voltant del 60-90%, sent el símptoma més comú en l'ús crònic d'opioïdes, amb un impacte negatiu en la qualitat de vida dels pacients.³⁴⁹⁻³⁵⁰

En el moment d'iniciar el tractament amb opioïdes, cal realitzar una valoració personalitzada del pacient, per tal de plantejar mesures preventives i farmacològiques específiques.¹ S'ha de promoure l'augment de la ingesta hídrica, l'activitat i l'exercici físic, juntament amb una dieta equilibrada. Cal destacar la importància de no augmentar la ingesta de fibra, en cas de pacients amb malaltia avançada, perquè afavoreix l'impacte fecal i l'obstrucció intestinal, ja que també necessita de grans quantitats d'aigua. Les mesures rectals seran necessàries en l'impacte fecal, no com a tractament basal.

Quant al tractament farmacològic, els laxants són un pilar important, sense evidència significativa que avaluï superioritat d'algun tipus per davant d'un altre, basant-se exclusivament en experiències clíniques (nivell d'evidència IVB).³⁵¹ Es recomana l'ús d'un laxant estimulant en combinació, o sense, amb un laxant osmòtic.³⁴⁶ Es pot valorar l'ús de la via rectal, en cas d'existir intolerància per via oral (vegeu la Taula 14).

No tots els opioïdes produeixen el mateix grau de restrenyiment. Segons una metaanàlisi que inclou quatre assajos clínics, el fentanil transdèrmic produeix restrenyiment amb menor probabilitat que la morfina d'alliberament sostingut en la població oncològica i no oncològica (HR = 0,38; p>0,001), i en una sèrie de casos es va observar reducció en la constipació mitjançant rotació d'opioïdes, concretament de la morfina a la metadona.³⁵²⁻³⁵³ L'oxicodona en combinació amb la naloxona es va associar a una menor tendència a la constipació quan es va comparar amb l'oxicodona en monoteràpia sense disminuir-ne l'eficàcia analgèsica, si bé no es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups en l'ús del laxant bisacodil.³⁵⁴⁻³⁵⁵ Cal tenir en compte que la dosi màxima diària d'oxicodona/naloxona és de 160-80 mg, mentre que la dosi habitual d'oxicodona és de 80-120 mg, i en casos particulars es pot incrementar fins a 400 mg/dia.¹⁶⁴ D'altra banda, s'han descrit casos de síndrome d'abstinència i de reducció de l'efecte analgèsic produïts per l'absorció sistèmica de la naloxona en pacients que van rebre tractament amb l'oxicodona/naloxona via parenteral o que van triturar o manipular els comprimits d'alliberament sostingut. És important informar els pacients d'aquest possible risc.³⁵⁶

PAMORA

En cas de refractarietat, on no s'observa benefici amb els laxants ni amb l'aplicació de mesures generals, es recomana la possibilitat d'iniciar un tractament amb laxants del grup PAMORA (*Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists*).³⁵⁷ Aquests actuen bloquejant els receptors μ situats a nivell gastrointestinal, revertint "exclusivament" els situats a nivell perifèric. Estan contraindicats en pacients amb un tipus de càncer que presenti alt risc de perforació gastrointestinal (neoplàsies malignes gastrointestinals o del peritoneu, càncer d'ovari recurrent o avançat i tractament amb un inhibidor del factor vascular de creixement endotelial). Tanmateix, cal emprar-los amb precaució en casos de metàstasis peritoneals, neoplàsies malignes primàries o metàstasis en el sistema nerviós central, així com en neoplàsies malignes que infiltrin el tub digestiu.

Els més emprats en la pràctica clínica habitual són els següents:

- **Metilnaltrexona:** diversos estudis han demostrat la seva eficàcia en comparació amb el placebo en pacients amb malaltia avançada amb tractament pal·liatiu quan la teràpia amb laxants no és suficient. S'ha estudiat en un nombre limitat de pacients i amb una durada no superior a 6 mesos.³⁵⁸⁻³⁶² S'administra per via subcutània i per via oral, no obstant l'eficàcia per via parenteral és superior.³⁶³ Cal tenir precaució en pacients amb lesions intestinals i amb risc de perforació.
- **Naloxegol:** és la forma pegilada de la naloxona. S'ha demostrat eficàcia en la població no oncològica en casos refractaris, assolint un bon manteniment de l'analgèsia. La dosi recomanada és de 25 mg/dia per via oral, preferentment al matí, per a una millor comoditat del pacient. En poblacions especials (d'edat avançada, amb insuficiència renal o insuficiència hepàtica i fràgils) es recomana reduir la dosi a 12,5 mg/dia.³⁶⁴⁻³⁶⁵ Quan s'inicia el tractament amb naloxegol es recomana suspendre la resta de laxants fins que no es determini el seu efecte clínic.³⁶⁶ Cal monitorar també les possibles interaccions del naloxegol amb inhibidors i amb inductors del CYP3A4.
- **Naldemedina:** és un antagonista dels receptors opioides μ d'acció perifèrica en teixits, com ara el tub digestiu, que redueix els efectes dels agonistes opioides a aquest nivell sense revertir els seus efectes mediat pel sistema nerviós central. Ha estat autoritzat per al tractament del restrenyiment induït per opioides en adults que han rebut prèviament un laxant.

Les dades sobre la seva eficàcia provenen de dos assajos clínics pivots, aleatoritzats, de 12 setmanes de durada, que inclouen pacients amb dolor crònic no oncològic i restrenyiment induït per opioides, i d'un assaig clínic aleatoritzat (ACA) de seguretat de 52 setmanes de durada.³⁶⁷⁻³⁶⁹ La seva eficàcia i seguretat en pacients amb dolor oncològic i restrenyiment induït per opioides provenen d'un estudi pivot de 2 setmanes de durada amb una fase d'extensió oberta de 12 setmanes.³⁷⁰ No es disposa de dades comparatives amb el naloxegol, de la metilnaltrexona o dels laxants. Tots els ACA es realitzant en comparació amb el placebo.

Taula 14. Laxants emprats en el tractament de la constipació induïda per opioides.

Grup farmacològic	Principi actiu	Dosi/dia	Via d'administració	Presentacions	Observacions
Formadors bolus	Metilcel·lulosa	3-4 g en 3 preses	Oral	500 mg càpsules	Requereixen elevada ingesta de líquids.
	Plantago ovata	3,5 g en 2-3 preses	Oral	3,5 g sobres	
Lubricants i surfactants	Parafina	3,5-10 g en 1-2 preses (5-15 mL c/12-24 h)	Oral	2,39 g/5 mL emulsió 7,17 g/15 mL sobres 4 g/5 mL solució	Pot produir irritació anal i incontinència
Osmòtics	Lactulosa	15-30 mL en 1-2 preses	Oral	3,33 g/5 mL solució 10 g/15 mL sobres	Requereixen elevada ingesta de líquids
	Sals de magnesi	1-5 g en 1-2 preses (15-30 mL c/12-24 h)	Oral	200 mg/mL suspensió 2,4; 3,6 g sobres	Cal evitar l'ús continuat en insuficiència renal i cardíaca
	Polietilenglicol	1-3 sobres/dia	Oral	13,8 g sobres 17,6 g sobres	Pot provocar sobrecàrrega hidrosalina
Estimulants	Senòsids	12-36 mg	Oral	12 mg <i>dragees</i>	Poden provocar dolor còlic
	Bisacodil	5-10 mg	Oral o Rectal	10 mg supositoris 5 mg comprimits	

Recomanacions

- El grau de restrenyiment té relació directa amb la dosi administrada i no es desenvolupa tolerància.
- Es recomanen mesures generals i una bona educació sanitària com a mesures preventives.
- No hi ha estudis que demostrin superioritat d'un laxant sobre un altre, es recomanen les següents opcions en funció del tipus de constipació i consistència de la femta: monoteràpia amb laxants osmòtics, estimulants i emol·lients o la combinació d'un laxant estimulant + osmòtic (nivell d'evidència IVB).
- Es consideren candidats aptes per a l'administració de naldemedina els pacients adults oncològics amb restrenyiment induït per opioides amb una resposta inadequada als laxants de primera línia (nivell d'evidència IC).

B.4.2. Nàusees i vòmits

L'aparició de nàusees i vòmits és menys freqüent que la constipació, però quan apareixen, compliquen de forma important l'inici del tractament amb opioides. Acostuma a tenir una prevalença del 25%-40%.³⁷¹

Normalment apareixen durant els primers dies de l'inici del tractament amb opioides, però ràpidament es crea tolerància i desapareixen 7 dies després d'iniciar el tractament, per aquest motiu no es recomana un tractament antiemètic prolongat, atès que l'evidència també és limitada.³⁷²

Entre les opcions terapèutiques possibles, es pot administrar (vegeu la Taula 15):^{347,373}

- Agents procinètics, com a tractament de primera línia, com ara la metoclopramida, especialment en relació amb les nàusees i els vòmits postprandials (dosi recomanada 30-120 mg/dia).
- Antagonistes de receptors de la serotonina, com ara l'ondasentron (dosi recomanada 12-24 mg/dia).
- Haloperidol a dosis baixes (1,5 mg - 5 mg/dia).
- En cas de refractarietat, es podrien administrar antipsicòtics atípics, com ara l'olanzapina o la risperidona.³⁴⁷

Es recomana valorar un canvi d'opioide en situacions de nàusees i vòmits induïts per opioides.

Taula 15. Antiemètics emprats en el tractament de les nàusees i els vòmits induïts per opioides

Grup farmacològic	Principi actiu	Dosi/dia	Via d'administració	Presentacions	Efectes secundaris
Antipsicòtics	Haloperidol	1,5-5 mg en 2-4 preses	Oral SC IV IM	5 mg ampolles 2 mg/mL gotes OR 10 mg comprimits	Somnolència
	Levomepromazina	25-100 mg en 2-3 preses	Oral SC IV IM	25; 100 mg comprimits 40 mg/mL gotes oral 25 mg ampolles	Somnolència (més que amb haloperidol)
Procinètics	Metoclopramida	30 mg o 0,5 mg/kg en 3 preses	Oral SC IV	10 mg comprimits 1 mg/1 mL solució 10 mg ampolles	Efectes extrapiramidals
Antagonistes del receptor 5-HT-3	Ondansetron	12-24 mg en 2-4 preses	Oral SC IV	4; 8 mg comprimits 4; 8 mg ampolles	Constipació

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

B.4.3. Efectes adversos a nivell de SNC

En l'àmbit dels efectes secundaris neurològics, destaquen la somnolència i l'anomenada síndrome de neurotoxicitat induïda per opioides.³⁷⁴

La somnolència té una incidència del 20-60%, i és habitual que aparegui a l'inici de tractament i durant l'escalada de la dosi. És important destacar la tolerància que presenten la majoria dels pacients uns dies o unes setmanes després del tractament.^{345,347} Es pot valorar una rotació d'opioïdes per tal de disminuir la sedació i la somnolència excessives.³⁴⁵

El delírium o la síndrome confusional aguda és una disfunció cerebral difusa reversible en el 50% dels casos. Existeixen molts factors que els produeixen i la medicació n'és la principal causa, ja que els opioïdes hi són presents en un 60%.³⁷⁵⁻³⁷⁶ Augmenta la incidència i la prevalença a mesura que progressa la malaltia oncològica i pot arribar fins al 80% en situació de final de vida.³⁷⁵

Existeixen tres tipus de delírium: l'hiperactiu, l'hipoactiu i el mixt, cadascun dels quals amb les seves característiques clíniques.

El diagnòstic és bàsicament clínic, de manera que l'ús d'escala d'avaluació cognitiva, com ara el *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS), el *Minimal test* i el *Confusion Assessment Method*, serà útil per al diagnòstic.^{20-21,378-379} La realització de proves complementàries ha d'estar d'acord amb la situació clínica del pacient.

El tractament es basa en la prevenció, el tractament etiològic i simptomàtic i el suport a la família. En cas del delírium relacionat amb opioïdes, cal que es realitzi una adequada hidratació, una disminució de la dosi basal i/o una rotació d'opioïdes.³⁸⁰ En el tractament simptomàtic, els fàrmacs indicats són els neurolèptics i les benzodiazepines (vegeu la Taula 16 i la Figura 3). Cal considerar també que les famílies pateixen un gran impacte (un 50% el perceben com a situació d'estrès greu), de manera que és molt important explicar-los el procés, sobretot si es produeix en situació de final de vida.³⁸¹⁻³⁸²

Taula 16. Fàrmacs emprats en el tractament del delírium.

Grup farmacològic	Principi actiu	Dosi	Via d'administració	Presentacions	Observacions
Neurolèptics	Haloperidol	0,5-5 mg c/2-12 h	Oral, SC, IV, IM	10 mg comprimits 2 mg/mL gotes oral 5 mg/1 mL ampolles	Somnolència i sedació; sequedat de boca, visió borrosa, retenció urinària i restrenyiment.
	Clorpromazina	12,5-50 mg c/4-12 h	Oral, IV, IM	25; 100 mg comprimits 40 mg/mL gotes oral 25 mg/5mL ampolles	
	Levomepromazina	12,5-50 mg c/4-12 h	Oral, SC, IV, IM	25; 100 mg comprimits 40 mg/mL gotes oral 25 mg/1 mL ampolles	
	Olanzapina	2,5-10 mg c/12 h	Oral	2,5; 7,5; 10 mg comprimits 5; 10; 15; 20 mg bucodispersable 10 mg vial	Somnolència. Precaució en ancians amb demència.
	Quetiapina	Inicial: 25-50 mg c/24 h en 2 preses	Oral	25; 100; 200; 300 mg comprimits 50; 150; 200; 300; 400 mg comprimits d'alliberament sostingut	Incrementar la dosi segons la resposta. Dosi màxima recomanada: 750 mg/dia.
	Risperidona	0,5-3 mg c/12-24 h	Oral, IM	1; 3; 6 mg comprimits 1 mg/mL solució oral 25 mg; 37,5; 50 mg vial	Cefalea, marejos, depressió, astènia i símptomes extrapiramidals. Precaució en ancians amb demència.
Psicoestimulants	Metilfenidat	10-20 mg c/24 h	Oral	5; 10; 20; 40 mg, 18; 27; 36; 54 comprimits d'alliberament sostingut	Emprat en delírium hipoactiu, sedació, nerviosisme i insomni.
Benzodiazepines	Midazolam	30-120 mg c/24 h	ICSC o ICIV	5 mg/5mL ampolles 15 mg/3 mL ampolles 50 mg/10 mL ampolles	Reaccions adverses a nivell de SNC.
Anestèsics	Propofol	1-3 mg/kg/h	ICIV (i ajustar)	10 mg/mL flascó, vial, ampolles 20 mg/mL ampolles, vial	Reaccions adverses a nivell de SNC i d'aparell respiratori.

ICIV = infusió contínua intravenosa; ICSC = infusió contínua subcutània; IM = intramuscular; IV = intravenosa; SC = subcutània; SNC = sistema nerviós central

Figura 3. Protocol d'actuació en cas de crisi d'agitació en pacients amb malaltia oncològica avançada

1r - Haloperidol	2n - Levomepromazina	3r - Midazolam	4t - Titulació de la dosi
Dosi de rescat: 2,5 mg SC c/20 min. Si cal, repetiu-ho fins a 3 vegades.	Dosi de rescat: 12,5 mg c/20 min. Si cal, repetiu-ho fins a 3 vegades.	Dosi de rescat: 2,5-5 mg. Repetiu c/5 min. fins al control.	Titulació de la dosi habitual segons la dosi de rescat, fins a dues dosis màximes. Podria ser necessària la sedació pal·liativa.

B.4.4. Pruija

Entre el 2% i el 10% dels pacients tractats amb opioides presenta algun quadre de pruija. La morfina és l'opioide que més la provoca, i en segon lloc el fentanil.³⁸³⁻³⁸⁴ N'augmenta la incidència en els casos d'administració per via epidural o intratecal.

Els antihistamínics, com ara la cetirizina, la difenhidramina, l'ebastina, la hidroxizina, la loratadina, es consideren els fàrmacs d'elecció per a tractar la pruija induïda pels opioides (nivell d'evidència IVB).

B.4.5. Depressió respiratòria

La depressió respiratòria és l'efecte potencialment més greu, en comparació amb el tractament dels opioides. Té una incidència molt baixa si es realitza un maneig adequat.³⁴⁷ Es presenta de manera més habitual en pacients que prenen opioides *de novo*, en comparació amb els pacients que utilitzen un tractament crònic, sent la metadona l'opioide amb més risc de produir-la.³⁸⁵

La naloxona es pot utilitzar per a revertir el quadre de depressió respiratòria, però cal considerar que caldrà ajustar la dosi per tal d'aconseguir millorar la funció respiratòria sense empitjorar l'analgèsia.³⁸⁶

B.5. Radioteràpia antiàlgica en el tractament de les metàstasis òssies

Les metàstasis òssies constitueixen una complicació freqüent dels processos neoplàsics. La seva incidència varia segons el tipus de tumor primari, de manera que apareixen en el 70% dels pacients amb càncer de pròstata i de mama avançats, i entre el 15-30% dels tumors de pulmó, còlon, estómac, bufeta, úter, recte, tiroides o ronyó. Les localitzacions més freqüents d'aparició de les lesions són: la columna (15-24%), la pelvis (20-33%), l'espatlla (10%) i el fèmur (7%).³⁸⁷⁻³⁸⁸

L'esquelet adult es troba en permanent recanvi i es remodela gràcies a l'activitat coordinada dels osteoblasts i dels osteoclasts. Els osteoclasts executen la resorció de l'os, mentre que els osteoblasts el formen en la mateixa localització, on s'ha produït la destrucció.³⁸⁹ En conseqüència, les metàstasis òssies poden ser osteolítiques o osteoblàstiques, depenent del mecanisme de desregulació del remodelat ossi, tot i que el mecanisme subjacent fonamental sembla que és el mateix en els dos tipus: un augment en la resorció òssia secundària a la producció de factors estimulants de l'activitat osteoclàstica per part de les cèl·lules tumorals.³⁹⁰ Poden aparèixer de manera sincrònica, o existir lesions que combinin ambdós elements.³⁸⁸ Les metàstasis òssies lítiques ocasionen amb més freqüència dolor intens, fractures patològiques, hipercalcèmia greu i compressió medul·lar, mentre que les blàstiques indueixen dolor ossi i fractures patològiques en menor mesura, a causa de la mala qualitat del nou os produït pels osteoblasts. Cal no oblidar, però, que les metàstasis òssies blàstiques tenen un component lític subjacent, la qual cosa les fa susceptibles de ser tractades amb els mateixos fàrmacs que les metàstasis òssies lítiques pures.

Hi ha diversos factors implicats en la incidència de les metàstasis òssies. En primer lloc, el flux sanguini és superior en àrees de medul·la vermella i, a més, les cèl·lules tumorals produeixen molècules d'adhesió que faciliten la seva unió a les cèl·lules de l'estroma i la matriu òssia. Aquestes interaccions afavoreixen que les cèl·lules tumorals incrementin la producció de factors angiogènics i de resorció òssia, que facilitaran el creixement tumoral intra-ossi. D'altra banda, l'os és el magatzem de diversos factors de creixement i de calci, els quals són alliberats durant la resorció òssia, creant un substrat de creixement per al tumor.³⁸⁸⁻³⁸⁹

Les complicacions derivades de les metàstasis òssies alteren la qualitat de vida del pacient, causant una elevada morbiditat en pacients que, en ocasions, poden presentar supervivències prolongades. Algunes d'aquestes complicacions, com ara la compressió medul·lar, són veritablement greus i, per tal d'abordar-les adequadament, és fonamental la participació d'un equip multidisciplinari que inclogui el cirurgià, l'oncòleg mèdic/hematòleg i l'oncòleg radioteràpic.³⁹⁰⁻³⁹¹ Per tal d'aconseguir una bona resposta al tractament, és indispensable establir uns objectius assolibles, com ara el control simptomàtic, la millora de les condicions mecàniques i la frenada del creixement tumoral.

Es desconeix el mecanisme d'acció de la radioteràpia per a la millora ràpida del dolor. Alguns estudis relacionen la reducció de les citoquines o dels mediadors del dolor amb una destrucció directa del leucòcits pro-inflamatoris. La resposta més mantinguda es podria relacionar amb una reducció en el nombre de cèl·lules tumorals clonogèniques.³⁹²

La metàstasi òssia és la patologia que requereix amb més freqüència la utilització d'irradiació amb finalitat pal·liativa. Aquesta activitat suposaria un 20-25% de l'activitat del Servei d'Oncologia Radioteràpica.

Recomanacions de radioteràpia pal·liativa òssia

La radioteràpia pal·liativa òssia està indicada en els següents supòsits:

- Metàstasis òssies simptomàtiques (el 65-75% de les metàstasis òssies provoquen dolor i compressió medul·lar).
- Metàstasis òssies asimptomàtiques:
 - o Ossos de càrrega amb risc de fractura.
 - o Metàstasis òssies a la columna, amb risc de compressió medul·lar i/o radicular.
 - o Postoperatòria després de la fixació quirúrgica.

B.5.1. Metàstasis òssies simptomàtiques

El 65-75% de les metàstasis òssies provoquen dolor. Està demostrat que la radioteràpia és eficaç en el tractament antiàlgic de les metàstasis òssies simptomàtiques (nivell d'evidència IA). La indicació del tractament amb radioteràpia, la dosi i el fraccionament depenen, en gran mesura, de l'estat general del pacient i del nombre de localitzacions doloroses que presenti.

Les dosis administrades varien de 6 Gy en dosi única a 30 Gy en 10 sessions. Els esquemes més emprats són de 8 Gy en dosi única, de 20 Gy en 5 fraccions i de 30 Gy en 10 fraccions.

Diversos estudis aleatoritzats demostren que el poder analgèsic de la radioteràpia és independent de la dosi total administrada i del fraccionament emprat. La gran majoria dels estudis comparen el tractament amb fracció única de 8 Gy, en comparació amb la de 20 Gy i 30 Gy en 5-10 fraccions, i s'han publicat una sèrie de metaanàlisis que corroboren que els esquemes amb dosi única són tan eficaços com els esquemes més prolongats.³⁹³⁻⁴⁰¹ Els estudis amb fracció única a dosis inferiors a 8 Gy no han estat tan efectius.³⁹⁷

Els efectes adversos associats al tractament amb radioteràpia són poc freqüents. La toxicitat aguda és més elevada amb els esquemes fraccionats, però les dosis úniques acostumen a està associades més freqüentment a l'efecte *flare*. No existeix cap evidència que demostrï que el tractament amb dosis úniques augmenti el risc de fractura patològica.⁴⁰¹ Els principals efectes adversos són:

- **Fenomen de *pain flare*:** consisteix a l'augment transitori del dolor a la zona irradiada durant 24-48 h després del tractament, conseqüència de l'estimulació de mediadors químics de la inflamació. La taxa d'incidència estimada d'aquest efecte és aproximadament del 40%, generalment durant els primers 5 dies després de la radioteràpia en la majoria dels pacients (88%), amb una durada mitjana de 3 dies. L'ús profilàctic de corticoides sembla ser efectiu per tal d'evitar aquest efecte advers, amb una incidència global de brots de dolor del 21% en els grups de profilaxi, en comparació amb el 37% en els grups que no van administrar profilaxi, així com una reducció del risc relatiu del 43%. El tractament més emprat és la dexametasona via oral 8 mg/24 h des del primer dia de radioteràpia i durant els 5 dies posteriors.²²⁵
- **Nàusees i vòmits:** poden aparèixer sobretot en els tractaments a nivell d'abdomen superior. L'administració profilàctica d'un antagonista del receptor 5-HT₃, com ara l'ondansetron previ a l'inici de la radioteràpia, redueix els episodis de vòmits.⁴⁰²

- **Diarrea:** quan el volum de tractament implica un volum important d'intestí. La seva incidència és menor en el cas de pacients en tractament amb opioides majors.

Els estudis sobre l'eficàcia i la toxicitat s'han reforçat encara més amb anàlisis econòmiques, que posen de relleu la rendibilitat dels tractaments amb fracció única, i hi ha hagut un impuls global per tal d'adoptar aquest esquema de tractament com a estàndard en comptes dels tractaments fraccionats, a més dels beneficis que suposa un tractament més curt per al pacient.

En pacients amb múltiples lesions doloroses que es concentren en un mateix costat del diafragma (i escassa resposta analgèsica, menors de 75 anys, amb bon estat general, sense història de cardiopatia i amb bona funció renal, hepàtica i de la medul·la òssia), es pot administrar una dosi única en l'hemicòs inferior o superior. La dosi estàndard és de 6 Gy en l'hemicòs superior (més limitada per la toxicitat pulmonar) i de 8 Gy en l'inferior. Aquest esquema de tractament permet obtenir una millora del dolor a les 72 h en el 80% dels casos. En aquests tipus de pacients, donada l'elevada freqüència d'efecte *flare*, es recomana administrar corticoides abans del tractament amb radioteràpia.

La resposta analgèsica global varia en els diversos estudis entre el 70-80%, però no hi ha gaire estudis que valorin específicament la resposta analgèsica dels diversos tipus de dolor provocats per les metàstasis òssies. En cas del dolor neuropàtic, un assaig de Fase III demostra una millor resposta amb 20 Gy, en comparació amb 8 Gy en pacients amb dolor neuropàtic associat a metàstasis òssies.^{387,403}

No s'ha associat una durada més prolongada de l'analgèsia amb la dosi total, tot i que hi ha estudis, en els què s'observa una tendència a obtenir una durada de la resposta més prolongada amb els tractaments més llargs.³⁹³⁻⁴⁰¹ En els assajos i les metaanàlisis s'han demostrat taxes de retractament superiors amb dosis úniques (20%), en comparació amb tractaments fraccionats (8%).^{396,401}

L'inici de la resposta analgèsica és variable en funció de la dosi i l'esquema de fraccionament, en dosis úniques pot aparèixer a les 24-48 h, mentre que en tractaments més fraccionats pot aparèixer al voltant de la tercera setmana després del tractament, sent màxima a les 4-6 setmanes. La durada mitjana de l'efecte analgèsic és de 24-30 setmanes.

Els pacients que presenten dolor persistent o recurrent més d'un mes després del tractament amb radioteràpia de metàstasis òssies poden ser candidats a la re-irradiació. Una metaanàlisi ha demostrat que fins a un 60% dels pacients es beneficiarà del re-tractament, sense observar-se major incidència ni gravetat d'efectes adversos.⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁵ No hi ha dosis de re-irradiació definides, ja que no es disposa d'assajos que demostrin la superioritat d'una respecte a les altres, tot i que la pràctica habitual consisteix a realitzar re-irradiacions amb 8 Gy en dosi única en zones on no es comprometin les limitacions de dosis als teixits.⁴⁰³

La influència del tumor primari sobre la resposta analgèsica tampoc està clara. Hi ha estudis que recullen respostes analgèsiques completes del 46% en el tumor de pulmó, del 65% en el tumor de mama i del 83% en el tumor de pròstata.⁴⁰⁶ Alguns autors conclouen que cal administrar dosis més altes en els tumors més radioresistents, com ara el melanoma i el càncer de ronyó.³⁷¹

Recomanacions de radioteràpia antiàlgica de metastàsis òssies

- Sempre que sigui possible, cal administrar una sessió única sobre les metastàsis òssies no complicades (nivell d'evidència IA).⁴⁰¹
- En cas de metastàsis òssies complicades (risc de fractura patològica, compressió medul·lar o component de parts toves) es recomanen els esquemes de tractament fraccionats (20 Gy/5 fr o 30 Gy/10 fr) en pacients amb un bon estat general i amb una esperança de vida superior a 6 mesos.
- En pacients amb compressió metastàtica de la medul·la espinal i mal estat general, també pot ser efectiva una dosi única de 8 Gy.⁴⁰⁷
- És possible plantejar la re-irradiació amb 8 Gy en dosi única en aquells pacients que presenten dolor persistent o recurrent més d'un mes després del tractament amb la radioteràpia de metastàsis òssies (nivell d'evidència IIIB).

B.5.2. Radioteràpia postoperatòria

El desenvolupament de metàstasis òssies pot provocar dolor i complicacions, com ara fractures patològiques, que s'observen aproximadament en un 10% dels pacients amb metàstasis òssies. Sovint es requereixen intervencions quirúrgiques per tal d'estabilitzar els ossos de forma profilàctica si es tracta d'una fractura imminents, o el més aviat possible després que aquesta es produeixi, per tal de proporcionar alleujament del dolor i restablir l'estat funcional. El tractament amb radioteràpia després de la cirurgia d'estabilització ortopèdica serveix per alentir la progressió local de la metàstasi i afavorir el creixement ossi, la qual cosa ajuda a controlar el dolor i a disminuir el desplaçament del material quirúrgic i el risc de re-intervenció.

La radioteràpia postoperatòria està indicada en les següents situacions:

- Quan el volum tumoral no s'ha ressecat del tot.
- Quan s'hi ha col·locat un enclavament.
- Quan, tot i haver realitzat una resecció completa de la malaltia i haver-hi col·locat una pròtesi, els símptomes segueixen sent persistents (dolor).

Els esquemes més emprats són els fraccionats, de 20 Gy/5 fraccions i de 30 Gy/10 fraccions, i s'acostumen a administrar durant els 3 primers mesos després de la cirurgia.

Un estudi retrospectiu ha objectivat taxes baixes de segones cirurgies (2,7% vs. 15%), de re-irradiació (9,5%) i de progressió local (17%) quan s'administra radioteràpia postoperatòria, en comparació amb només cirurgia.⁴⁰⁸⁻⁴⁰⁹

B.5.3. L'SBRT òssia en pacients oligometastàsics

El concepte d'oligometàstasi va ser introduït per Hellman i Weichselbaum l'any 1995 per definir l'estat d'un conjunt de pacients amb malaltia metastàtica limitada en nombre (≤ 5 metàstasis).⁴¹⁰ Actualment, l'ús de tècniques d'imatge avançades (RM, SPECT-TAC, PET-FDG, PET-colina, PET-PSMA) ha permès incrementar la capacitat d'identificar aquestes lesions. Donat que a la literatura actual s'evidencia que alguns d'aquests pacients poden presentar taxes de supervivències superiors, es planteja el repte de realitzar radioteràpia a dosis més elevades a les emprades amb finalitat pal·liativa, per tal de realitzar un tractament amb intenció curativa.

La radioteràpia estereotàctica corporal (SBRT) és una tècnica d'alta precisió i amb poder ablatiu, que permet administrar dosis de radioteràpia més elevades en el volum a tractar, amb disminució de la irradiació a òrgans de risc, tot minimitzant els seus efectes secundaris. Aquesta tècnica ha d'anar associada a sistemes d'immobilització que permetin la reproductibilitat diària, i la radioteràpia guiada per imatge (IGRT, per les seves sigles en anglès), que permet objectivar i minimitzar els errors de posicionament durant el tractament, per tal de garantir la precisió en l'administració de la dosi sobre el tumor.

A les sèries retrospectives analitzades i en una revisió sistemàtica publicada l'any 2019 sobre l'SBRT de metàstasis òssies, s'ha reportat una resposta completa al dolor del 46-92% i un control local del 80-95%, sense afectar la qualitat de vida. Les toxicitats han estat majoritàriament de grau baix i només <5% dels pacients ha presentat toxicitat de grau 3-4, incloent-hi mielopatia secundària.⁴¹¹⁻⁴¹³

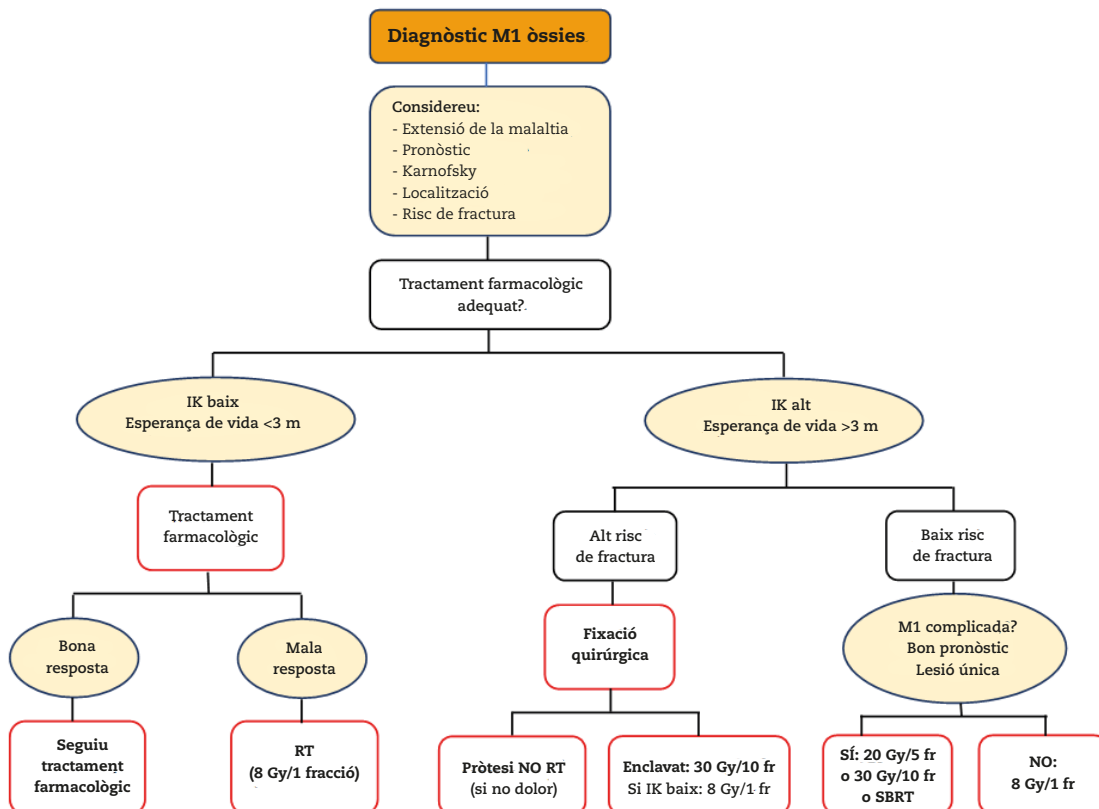
L'assaig clínic de Fase II SABR-COMET, que va comparar la radioteràpia convencional amb l'SBRT en oligometàstasi (incloent-hi metàstasis òssies), mostra que l'SBRT s'associa a un benefici en la supervivència global i en la supervivència lliure de malaltia. Actualment, existeixen assajos de Fase III pendents de resultats.³⁹¹

La columna vertebral és la ubicació més freqüent de les metàstasis òssies i s'associa a una mortalitat i morbiditat significatives. Nombrosos estudis retrospectius han analitzat la dosi, el fraccionament i el volum que cal tractar en aquesta localització. Quant a les dosis emprades, es recomanen dosis úniques de 24, 18 i 16 Gy, i 24 Gy en 2 fraccions, i per a la planificació del tractament existeix un consens del *International Spine Oncology Consortium*, que ha publicat unes directrius per a la delineació d'aquestes lesions.⁴¹⁴

Quant a les metàstasis òssies no vertebrals, el fet que no existeixin gaire estudis que les analitzin, així com l'heterogeneïtat de les diferents localitzacions, implica que no s'hagin pogut definir dosis i fraccionaments òptims.⁴¹⁵ A les diferents sèries, els tractaments més estudiats són dosis úniques de 16-20 Gy i 35 Gy en 5 fraccions.

A la pràctica clínica habitual dels centres ICO, s'ha implantat l'SBRT en pacients oligometastàsics ossis, tractant pacients que presenten entre 1-2 lesions i utilitzant les dosis recomanades en la literatura actual, principalment la dosi única de 16 Gy (vegeu la Figura 4).

Figura 4. Maneig de les metàstasis òssies amb radioteràpia.



B.6. Altres mesures terapèutiques

B.6.1 Tècniques analgèsiques intervencionistes

B.6.1.1 Tractament del dolor per via intratecal

La via intratecal és probablement la tècnica de més interès i difusió darrerament entre les Unitats de Dolor i de Medicina Pal·liativa per la seva eficàcia en el tractament del dolor en la malaltia oncològica avançada. La infusió espinal de fàrmacs és una TAI que forma part de la denominada neuromodulació espinal, juntament amb les tècniques d'electroestimulació medul·lar. La neuromodulació espinal ha desplaçat als procediments ablatius i neurolesiats realitzats en el sistema nerviós central en el tractament del dolor crònic oncològic. És un procediment reversible i aquesta modalitat de tractament està inclosa en el quart esglaó terapèutic de l'escala analgèsica de l'OMS.^{416,417}

Un estudi clínic aleatoritzat, que va reclutar 202 pacients, demostra la superioritat del tractament intratecal, en comparació amb el tractament convencional en pacients amb dolor oncològic refractari al tractament. En el grup tractat amb opioides via intradural, el control del dolor i la supervivència van ser superiors i la toxicitat va ser inferior.⁴¹⁸ D'altra banda, existeixen molts estudis retrospectius i revisions, efectuats amb grups nombrosos de pacients, que confirmen la superioritat d'aquesta tècnica, en comparació amb l'abordatge tradicional, millorant el dolor refractari i el benestar dels pacients oncològics, amb menys efectes adversos.⁴¹⁹⁻⁴²³

Es tracta d'una tècnica segura i efectiva amb un bon balanç risc-benefici en pacients amb una malaltia oncològica avançada. Evidentment, requereix de l'experiència i les precaucions que comporta el tractament per via intratecal i els diferents fàrmacs emprats, per això diferents grups d'experts publiquen periòdicament guies i pràctiques clíniques per abordar correctament la teràpia intratecal en pacients amb dolor crònic oncològic i no oncològic.⁴²⁴⁻⁴²⁵

Està indicada essencialment en casos de dolor intens no controlat i/o d'efectes adversos als analgèsics convencionals (per via oral, transcutània o intravenosa) en pacients amb malaltia metastàtica òssia o de parts toves, per tumors de mama, pulmó, còlon, pàncrees, pròstata o òrgans ginecològics.

Aquests sistemes han de ser inicialment provisionals com a test o prova, amb la punta del catèter intradural propera a la metàmera responsable de la màxima intensitat del dolor i amb una tunelització parcial (catèter peridural col·locat intradural i tunelitzat) per tal de valorar-ne l'eficàcia analgèsica i els efectes adversos. Posteriorment, s'implanten completament (tipus catèter Porth-a-cat® intratecal/Porthales 4000® amb un porth implantat a l'abdomen o als últims arcs costals), inicialment amb una bomba externa connectada via percutània al porth intratecal amb les cures corresponents. Aquest sistema s'empra cada vegada més, ja que el cost de la intervenció és baix.⁴²⁶ Si es preveu que la supervivència sigui llarga (més de 3-6 mesos) es pot connectar aquest catèter a una bomba implantable per via subcutània de flux fix o de flux programable per telemetria. Les indicacions, la mecànica, la dosificació, les complicacions relacionades i d'altres aspectes de la seva utilització estan ben recollits en aquesta revisió de Bathia et al.⁴²⁷

La majoria dels estudis relacionats amb el cost/eficàcia s'han dut a terme en pacients no oncològics i molt sovint els seus autors tenen conflictes d'interessos. Malgrat les possibles complicacions d'aquests sistemes i la complexitat del pacient oncològic, en els estudis retrospectius efectuats s'accepta que una

supervivència esperada superior a 6 mesos faci possible que aquests pacients puguin ser candidats a una bomba intratecal completament implantada.⁴²⁸⁻⁴²⁹

A la Taula 17 es recullen els principals fàrmacs utilitzats, les dosis emprades amb un sistema extern i alguns aspectes pràctics i objectius que es recomanen seguir.^{424,430}

Taula 17. Fàrmacs, dosis i algorisme bàsic d'utilització d'un sistema extern de control analgèsic.

Fàrmac	Dosi inicial/24 h	Dosi màxima (aprox.)	Efectes adversos
Morfina	0,5 mg	15-20 mg	Depressió respiratòria, nàusees, pruija, retenció urinària i bradicàrdia, convulsions, etc.
Bupivacaïna	0,5-1 mg	10 mg	Bloqueig anestèsic, pèrdua de força i taquifilàxia
Ropivacaïna	0,5-1 mg	10 mg	Bloqueig anestèsic, pèrdua de força i taquifilàxia
Clonidina	5-40 mcg	40-600 mcg	Hipotensió, bradicàrdia i confusió. Hipertensió en cas de retirada sobtada
Ziconotide (*)	0,5-1 mcg	15-19 mcg	Marge terapèutic estret, mareig, nàusees, confusió, REM, alteracions cognitives, confusió, psicosi i creatiniquinases elevades
Hidromorfona	0,02-0,5 mg	10 mg	Depressió respiratòria, nàusees, pruija, retenció urinària i bradicàrdia, convulsions, etc.
Fentanil	25-75 mcg	No conegut	Depressió respiratòria, nàusees, pruija, retenció urinària i bradicàrdia, convulsions, etc.

Inicialment:

morfina 1% (10 mg = 1 mL) + sèrum fisiològic (QSP 100 mL) + (opcionalment) bupivacaïna 0,5% 5 o 10 mL (25 o 50 mg). Disminuir els opioides per altres vies un 25% cada 24-48 h vigilant fenòmens de sobredosificació o infradosificació.

Objectiu: ENV/EVA màxim de 3-4 i efectes secundaris tolerables.

Cures setmanals del sistema percutani amb la màxima esterilitat i recanvi de l'agulla, i control i recàrrega de la bomba externa.

El LCR té un volum global de 120 mL a 300 mL i es renova completament 4 vegades al dia. La taxa de formació és de 20 mL/h, equilibrada amb la reabsorció i es renova cada 5-7 hores

(*) El ziconotide és un fàrmac no inclòs a la guia farmacoterapèutica de l'ICO, caldrà fer una sol·licitud a la Subcomissió de medicaments especials ICO.

B.6.1.2 Infiltracions no neurolítiques en el dolor oncològic del sistema musculoesquelètic i/o del sistema nerviós perifèric

El nivell d'evidència dels estudis en el dolor oncològic, les intervencions dels quals consisteixen a infiltracions no neurolítiques articulars, musculars o en el nervi/plexus perifèric, és 2C; amb un grau de recomanació 3B.⁴³¹ Tanmateix, el fet que el dolor oncològic s'acompanyi sovint tant d'un important component inflamatori musculoesquelètic com de fenòmens irritatius nerviosos, explica perquè en moltes ocasions aquestes intervencions tenen un bon resultat i s'haurien d'incloure dintre de l'algorisme terapèutic.⁴³²⁻⁴³³ L'heterogeneïtat dels pacients, les localitzacions del dolor i els factors psico-socials, dificulten l'homogeneïtzació de les cohorts per fer estudis de millor qualitat, amb el què les indicacions s'haurien de valorar de forma individual.^{111,431}

Els fàrmacs utilitzats inclouen els anestèsics locals, els corticoides i la toxina botulínica. El mecanisme pel qual els corticoides (especialment els depot) presenten un efecte d'una durada aproximada entre 8-12 setmanes no està ben establert.²³⁴ No obstant, els pacients que presentin una durada de resposta no acceptable es podran beneficiar de tècniques de radiofreqüència i/o neurolítiques farmacològiques.⁴³⁴

La indicació d'un o altre bloqueig i/o infiltració, es basarà en el grau d'afectació, local vs. regional, tenint en compte la innervació (dermatomes, miotomes i esclerotomes), així com les comorbiditats i grau d'autonomia del pacient (ex: capacitat de vigilància i cura d'un catèter perifèric d'infusió d'anestèsics locals).⁴³⁵

Algunes de les tècniques més freqüents a la pràctica clínica habitual són:

Injecció en els punts gatell

La punció directa de les bandes musculars associades al dolor miofascial, injectant anestèsics locals amb o sense corticosteroides i/o toxina botulínica en un múscul, és una estratègia que s'empra de forma freqüent per controlar el dolor musculoesquelètic associat o no al càncer. A causa de l'elevada prevalença d'aquest dolor en pacients amb càncer, fins al 47% en series de càncer de cap i coll, aquesta intervenció, relativament segura, podria ser beneficiosa. No obstant això, no s'ha avaluat la seva eficàcia en el dolor del càncer i les dades de seguretat i eficàcia només poden extrapolar-se a partir d'estudis sobre el dolor no relacionat amb el càncer. Tot i que s'han realitzat assajos clínics aleatoritzats en pacients no afectats pel càncer, només existeixen proves limitades d'eficàcia a causa de la gran varietat d'ubicacions anatòmiques de les injeccions de punts gatell i a l'heterogeneïtat dels règims de tractament.

Infiltracions articulars

Són escasses les comunicacions de tractaments de dolor articular provocat pel càncer amb infiltracions amb corticoides, una tècnica àmpliament emprada en el dolor inflamatori i degeneratiu. Els resultats a 2 mesos semblen encoratjadors i la tècnica és relativament senzilla i segura. En cas que el resultat sigui insuficient, es pot actuar sobre els nervis articulars específics tal com es mostra a la Taula 18.

Infiltracions de nervis perifèrics

Les indicacions més acceptades són dolors en la distribució d'un o més nervis i plexes nerviosos. Les punxions úniques es reserven per a casos de neuritis amb potencial reversibilitat si es millora el component inflamatori i pràcticament totes les opcions que es tracten a l'apartat de bloquejos neurolítics o de radiofreqüència són susceptibles de tractar-se amb aquestes tècniques no neurolítics, però a costa de repetir-les amb més freqüència. Quant a les tècniques continuades, precisen de la col·locació de catèters i la perfusió d'anestèsics locals a baixa concentració. El seu problema principal és el manteniment de la integritat del catèter i les seves freqüents mobilitzacions.^{432,436}

Les indicacions més freqüents d'infiltracions no neurolítics en el nervi perifèric són:

- Branques medials i descendents posteriors a nivell vertebral, tant per fractura vertebral com lesió osteoblàstica, on el pacient es queixa de dolor axial de la columna sense inestabilitat. En cas que s'acompanyi de dolor radicular per compressió, infiltració o neuritis, de la mateixa manera que succeeix en la patologia benigna, es complementarà amb una tècnica epidural o sobre el gangli de l'arrel dorsal.⁴³⁷⁻⁴⁴⁰
- Nervis intercostals, espai paravertebral i pla erector de la columna. Es tracta d'opcions vàlides, tant quan existeix afectació d'un o dos nervis de la paret toràcica (infiltració intercostal) com quan la patologia involucra a zones més extenses en les altres dues opcions. Aquestes infiltracions es reserven per patologia unilateral i sempre que es pugui garantir una reserva respiratòria suficient a l'altre pulmó, donat el risc de pneumotòrax. L'opció de col·locar un catèter paravertebral per a infusió d'anestèsics locals segueix les mateixes indicacions que les tècniques epidurals.^{433,441}
- Combinació d'infiltracions dels nervis interpectoral, intercostal-braquial en el càncer de mama o en el dolor crònic post-quirúrgic de cirurgia oncològica de mama.⁴³³
- Nervis púdics i clunis inferiors. Dolors nociptius i neuropàtics en la regió perineal, vagina i anus.⁴³⁵
- Plexe braquial. En cas de compressió del plexe braquial, freqüentment provocat per tumors de Pan Coast o mama, tant la infiltració del plexe proper a la zona de compressió com la col·locació d'un catèter són opcions temporals vàlides.⁴³¹
- Plexe lumbar i sacre, o els seus nervis perifèrics principals, femoral i obturador pel lumbar i ciàtic pel sacre. Les seves indicacions principals són infiltracions no extenses d'aquests a qualsevol nivell o les seqüeles de radioteràpia i cirurgia.⁴³¹

Taula 18. Indicacions d'infiltracions no neurolítics més freqüents en pacients amb dolor oncològic.

Indicació	Opcions
Síndrome miofascial	Punts gatell i bloquejos interfascials
Dolor a grans articulacions • Espatlla • Genoll • Maluc	Infiltració intraarticular • Infiltració nervi supraescapular +/- axil·lar • Infiltració nervi safè i nervis geniculars • Infiltració nervi obturador i femoral
Dolor somàtic per metàstasis vertebrals i/o fractures	Infiltració del pla del múscul erector de la columna Infiltració de les branques medials i descendents posteriors
Dolor radicular	Infiltració epidural (dolor bilateral) o paravertebral (dolor unilateral) Infiltració del gangli de l'arrel posterior
Dolor neuropàtic en la distribució de nervi perifèric	Infiltració perineural (ex: intercostal, púdic, intercostal-braquial) el mes proper a la zona de la compressió amb o sense col·locació de catèter
Dolor neuropàtic en la distribució de plexe	Infiltració de plexe (p. ex.: braquial, lumbar, sacre) amb o sense col·locació de catèter

B.6.1.3 Bloquejos neurolítics i radiofreqüència del sistema nerviós autònom

La neuròlisi consisteix a la destrucció de neurones produïda mitjançant la col·locació d'una agulla propera als nervis i la injecció de substàncies neurolítics (bloquejos neurolítics o BN), o mitjançant la producció de lesió en aquests troncs per mitjà de fred (crioteràpia) o calor (coagulació per radiofreqüència convencional o RDFc). Aquests processos presenten una estreta relació risc-benefici, s'han d'ajornar en el temps, mentre que l'alleujament del dolor s'aconsegueix amb modalitats no ablatives.

A la Taula 19 es descriuen els bloquejos neurolítics i la radiofreqüència convencional del sistema nerviós autònom, així com la seva evidència científica. ^{432,442-445}

Taula 19. Bloquejos neurolítics i radiofreqüència convencional del sistema nerviós autònom.

Dolor	Neuràlgia del trigemin secundària deguda a la compressió neoplàsica	Dolor neuropàtic Postradioteràpia d'extremitats superiors, dolor d'un membre fantasma	Síndrome de dolor de tòrax superior, paret i/o vísceres toràciques (dolor postmastectomia)	Síndromes doloroses viscerals de l'abdomen superior (càncer de pàncrees)	Neoplàsia abdominal superior (càncer de pàncrees)	Dolor urogenital intractable	Dolor originat en viscera pèlvica degut a processos neoplàsics, cistitis intersticial, rectitis ràdica,...
Gangli del sistema nerviós autònom (SNA)	Gangli del trigemin	Gangli cervicotoràcic	Cadena simpàtica toràcica	Nervi esplàcnics	Plexe celíac	Cadena simpàtica lumbar	Plexe hipogàstric
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 bupivacaïna 0,5%	5 mL fenol 6% amb glicerina	5 mL alcohol 70%, bilateral o 5 mL fenol 6%, bilateral	20 mL (5 mL bupivacaïna 0,5% + 5 mL de sèrum salí fisiològic + alcohol 50-90%) bilateral	5 mL fenol 6% amb glicerina	5 mL fenol 6% amb glicerina o alcohol 70%
RDFc RDFp	3 lesions RDFc (60°, 60 segons), (65°, 60 segons), (70°, 60 segons)	3 lesions RDFc (70°, 60 segons) o 3 lesions RDFp (45V, 120 segons)	1 o 2 lesions RDFc (80°, 90 segons)	2 lesions RDFc (80°, 90 segons)	NO	2 lesions RDFc (80°, 90 segons)	NO
Evidència BN	NO	NO	NO	2B+	2A+	2B+	2C+
Evidència RDFc	2B+	NO	NO	2C+	NO	NO	NO

BN = bloquejos neurolítics; RDFc = radiofreqüència convencional; RDFp = radiofreqüència pulsada;
SNA = sistema nerviós autònom; V = volt.

B.6.2 Tècniques quirúrgiques

Com ja s'ha comentat prèviament, les metàstasis òssies constitueixen una de les complicacions freqüents dels processos neoplàsics. Els avenços actuals dels tractaments que milloren la supervivència dels pacients, fan que cada dia hi hagi més pacients que pateixen l'aparició i les complicacions de metàstasis òssies, amb dolor i pèrdua funcional important que empitjora la seva qualitat de vida.⁴⁴⁶ Els avenços tècnics dels materials quirúrgics fan que actualment es pugui fer un abordatge quirúrgic més actiu de les metàstasis òssies. Existeixen diverses opcions tècniques, segons la seva topografia, nivell d'afectació, histologia, si es tracta de lesions solitàries o múltiples i si existeix una fractura o risc imminent. Cal valorar en tots els casos l'estat basal del pacient, la seva expectativa de vida i si és operable segons la valoració per part de l'anestesiòleg.⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹

Els objectius del maneig quirúrgic de les METÀSTASIS ÒSSIES són:

- La millora simptomàtica del dolor.
- El tractament efectiu de les fractures o la seva prevenció quan existeix un alt risc de fractura patològica.
- La conservació de la funcionalitat del pacient, per a procedir a una rehabilitació precoç, per tal que pugui continuar amb la resta de tractaments oncoespecífics.

Maneig de les metàstasis òssies en ossos llargs:

És molt important tenir en compte que l'aparició de metàstasis òssies és un factor pronòstic negatiu per a un pacient oncològic, especialment quan requereixen tractament quirúrgic. Un estudi multicèntric de l'*Scandinavian Sarcoma Group*, amb 460 pacients amb metàstasis òssies d'ossos llargs tractats quirúrgicament reporta una mortalitat en els primers 6 mesos de la cirurgia del 44%, i una supervivència a 1 i 3 anys del 39% i 18%, respectivament.^{257,450}

Existeixen diferents opcions quirúrgiques: des de les més agressives amb resecció tumoral (escisionals) i reconstrucció protèsica perdurable, fins a cirurgies menys invasives amb finalitat pal·liativa (osteosíntesi).

Per a decidir la millor opció cal tenir en compte els següents aspectes:

- **Histologia:** és el principal factor pronòstic, ja que determina el comportament biològic. Es classifiquen en 3 grups: de creixement lent (carcinomes de mama, pròstata i tiroides, així com el limfoma i el mieloma múltiple), de creixement moderat (la resta de carcinomes i sarcomes) i de creixement ràpid (hepàtic, pancreàtic, gàstric, melanoma i de pulmó). S'ha detectat una diferència estadísticament significativa en la supervivència al cap de 3 i 12 mesos entre aquests tres grups.⁴⁵¹⁻⁴⁵³
- **Sensibilitat,** o grau de resposta als tractaments no quirúrgics, que afavoreixi l'ossificació i reparació de la lesió, com ara la radioteràpia, la quimioteràpia, els tractaments amb bifosfonats, hormonals o biològics.⁴⁴⁹ S'espera una bona resposta amb els carcinomes de mama, pròstata, tiroides, mieloma i limfoma, i una pobra resposta amb els carcinomes renals i de pulmó.⁴⁵⁴ Quan no s'espera una bona resposta i el pacient té una esperança de vida >1 any, es pot contemplar una cirurgia escisional més agressiva.⁴⁵⁵ En canvi, quan s'anticipa una bona resposta a aquests tractaments, l'enfocament quirúrgic queda limitat al tractament de les fractures o a la prevenció profilàctica en cas que existeixi un risc elevat de produir-se, evaluat segon l'escala de MIRELS (la intervenció és indicada si ≥ 9 punts).⁴⁵⁶

- **Topografia:** cal tenir en compte dos aspectes:
 - Si la lesió és única, especialment en les metàstasis òssies de carcinomes renals, i les tiroides presenten una histologia de pronòstic favorable, on la cirurgia escisional ha demostrat millorar el pronòstic.^{457,458} No existeix una evidència sòlida en el cas de mama i pròstata.⁴⁵⁹⁻⁴⁶⁰
 - La localització de la lesió: quan la lesió es troba a la regió epifisometafisària normalment requereix de cirurgia escisional i una reconstrucció amb una pròtesi, ja sigui estàndard o amb models modulars a demanda segons l'extensió de la lesió cap a la diàfisi.⁴⁶¹⁻⁴⁶² Quan la lesió és a nivell de la diàfisi es recomana realitzar una osteosíntesi mitjançant enclavats endomedul·lars enforrellats, que a dia d'avui és el tractament de primera línia per a donar una bona estabilitat mecànica i resistència. Avui dia, es recomanen els claus de fibra de carboni/PEEK per millorar el control radiològic i la realització d'una radioteràpia posterior, si s'escau, per al dolor persistent, especialment en el cas de pacients amb bon pronòstic i on s'espera una bona resposta als tractaments oncoespecífics.⁴⁶³⁻⁴⁶⁴ En els casos on no s'espera una bona resposta a la resta de tractaments, es farà un reforç de la osteosíntesi amb farciment de ciment acrílic de la lesió ja sigui de forma percutània, o a cel obert previ curetatge de la lesió.⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁶ A nivell d'extremitat superior, a l'húmer se segueixen les mateixes indicacions, però a l'avantbraç s'optarà per l'ús de plaques i cargols per a l'estabilització òssia, ja que no es disposa de claus enforrellats efectius per aquest nivell. Per últim, quant a les acrometàstasis, només es faria una indicació quirúrgica, en el cas de lesions que no responen a la resta de tractaments, sent l'amputació la intervenció principal.

Maneig de les metàstasis òssies a la pelvis:

Quan parlem de metàstasi òssia, la radioteràpia és el tractament de primera línia que s'empra actualment, fins i tot en cas de les metàstasis òssies de carcinomes menys radiosensibles, com ara el càncer de tiroides, de pròstata o renal, amb l'objectiu de minimitzar la necessitat d'un tractament quirúrgic.⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁹ La majoria dels estudis a la literatura defensen una expectativa de vida mínima de >6 mesos per tal de considerar un tractament quirúrgic, degut a la gran taxa de complicacions prematures i a la recuperació prolongada d'aquestes cirurgies.^{467,470,471} Les indicacions quirúrgiques actuals són:

- Lesions periacetabulars en pacients amb pèrdua funcional i dolor refractari a la descàrrega de l'extremitat i al tractament mèdic i radioteràpic, especialment quan s'ha produït una fractura o existeix alt risc de fractura patològica.⁴⁷²⁻⁴⁷⁴
- Lesions solitàries d'un tumor amb bon pronòstic, on la resecció ha demostrat una millora de la supervivència.⁴⁷⁵

Tècnicament, donada la complexitat anatòmica de la pelvis, és preferible realitzar curetatges de la lesió amb tractaments adjuvants locals (fenol i/o ciment acrílic), realitzant en algun cas una osteosíntesi o reconstrucció protèsica. És molt important valorar la realització d'una embolització selectiva preoperatòria per disminuir el sagnat intraoperatori i la necessitat de transfusions massives, especialment en lesions hipervasculars com ara el carcinoma de cèl·lules clares i el de tiroides.⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁷

Maneig de les metàstasis òssies vertebrals:

La columna vertebral és la ubicació més freqüent de les metàstasis òssies i s'associa a una mortalitat i morbiditat significativa. La indicació de la cirurgia vertebral es basa en la valoració de l'estabilitat

vertebral de la columna mitjançant l'escala SINS, l'estat funcional del pacient mitjançant l'índex de Karnofsky, així com el pronòstic vital amb l'escala RADES.⁴⁷⁸ Es tractaran les fractures amb criteris d'instabilitat (SINS >7) amb indentació medul·lar i/o radicular en pacients amb pronòstic intermedi o bo, que correspon a una supervivència de >6 mesos (grups II i III de l'escala de RADES). També s'indica la cirurgia en situació de compressió medul·lar en una zona ja prèviament irradiada, o amb progressió de la instabilitat i el dolor durant el tractament, realitzant una instrumentació del nivells necessaris, preferiblement percutània si no cal fer descompressió. La instrumentació amb resecció radical de la lesió s'indica de forma excepcional en casos de molt bon pronòstic, amb intenció radical, que inclourà la vertebrectomia.^{479,480}

B.6.3. Crioteràpia o crioablació percutània

La crioablació és una altra alternativa analgèsica. Tot i ser una tècnica molt emprada en la criocirurgia durant el procés oncològic, també existeix bibliografia que demostra el seu ús en casos de dolor. Consisteix a l'administració de fred extrem (-40°C) a través d'un criocatèter guiat per imatge. S'acostuma a emprar gas argó-heli, realitzant cicles de congelació-descongelació que provoquen la mort cel·lular de la lesió tumoral. Està indicat tant com a tractament antitumoral com analgèsic.⁴⁸¹⁻⁴⁸⁴

La crioteràpia està indicada per al dolor moderat/intens, dolor localitzat en 1-2 zones amb lesions documentades per imatge i lesions osteolítiques, mixtes o de parts toves. No està indicada en aquelles lesions properes als nervis, medul·la espinal, intestí o bufeta. El tractament analgèsic pot complementar-se, en la mateixa sessió, amb tècniques de cimentat en la lesió tractada.

B.6.4. Tècniques intervencionistes percutànies de cimentat vertebral

Els pacients amb càncer poden presentar dolor d'origen en el cos vertebral degut a una fractura osteoporòtica en el context d'una malaltia neoplàsica o degut a una afectació tumoral vertebral.⁴⁸⁵ Les tècniques intervencionistes percutànies de cimentat vertebral s'estan introduint de manera progressiva en els darrers anys en els algorismes terapèutics del dolor vertebral en pacients oncològics.⁴⁸⁶

La vertebroplàstia percutània guiada per imatge consisteix a la injecció d'un polímer acrílic (polimetilmetacrilat) a l'interior d'una fractura o lesió vertebral per tal d'estabilitzar la progressió de la deformitat de la columna vertebral i reduir el dolor. La cifoplàstia percutània és una variant tècnica de la vertebroplàstia, en què prèviament a la injecció del ciment es crea una cavitat en el cos vertebral mitjançant un baló. Ambdues tècniques són efectives en el tractament del dolor amb resultats semblants, tant per a la fractura osteoporòtica com per a les lesions tumorals.⁴⁸⁷⁻⁴⁹³

Les indicacions i el moment de realització d'aquestes tècniques, que de forma habitual es combinen amb d'altres tractaments, com ara la quimioteràpia o la radioteràpia, s'han d'establir en un context de maneig interdisciplinari, on es contemplen múltiples variables, com ara la capacitat funcional del pacient, l'abast de la malaltia, l'estabilitat de la columna vertebral i l'afectació o el possible risc d'afectació neurològica.⁴⁹⁴

A l'algorisme integrat multidisciplinari per al maneig de les metàstasis vertebrals publicat per l'*International Spine Oncology Consortium*, es proposa el perfil del pacient oncològic candidat a aquestes tècniques.⁴⁹⁴

- Índex de Karnofsky >40.
- Esperança de vida >2 mesos.
- Absència d'alguna altra afectació sistèmica greu.
- Lesió vertebral estable i sense deformitat significativa de la columna.
- Absència de clínica neurològica.

Estan indicades per a:

- **Fractura osteoporòtica:** és una complicació que presenten els pacients oncològics, especialment els que pateixen mieloma múltiple. Estan indicades en les 3 situacions següents:
 1. Dolor persistent malgrat la realització d'un tractament conservador correcte durant 6 setmanes.
 2. Presència d'efectes adversos farmacològics provocats pel tractament conservador abans de les 6 setmanes.
 3. Fractura osteoporòtica complicada no consolidada (osteonecrosi, pseudoartrosi).

La realització de la tècnica de cimentat es durà a terme quan el tractament sistèmic i l'estat del pacient ho permetin.

- **Lesió tumoral (metàstasi, mieloma):** estan indicades principalment per al dolor persistent que no millora amb el tractament conservador o amb la radioteràpia i que requereixi d'opioides per al seu control. En cas de mieloma múltiple, les tècniques de cimentació percutània adquireixen especial importància perquè les estabilitzacions quirúrgiques amb instrumentacions metàl·liques tenen dificultats per a fixar-se a l'os, a causa de la marcada osteoporosi que presenten aquests pacients.⁴⁹⁵

Cal destacar les següents contraindicacions:

- Lesions asimptomàtiques.
- Millora del dolor amb el tractament conservador.
- Infecció activa local o sistèmica.
- Fragment ossi desplaçat al canal vertebral o massa tumoral de parts toves amb afectació de l'espai epidural que provoqui clínica neurològica.
- Lesió inestable.
- Deformitat secundària a la lesió que requereixi correcció quirúrgica.
- Coagulopatia incorregible.
- Al·lèrgia al ciment o al material d'opacificació del ciment.

La destrucció del mur posterior del cos vertebral sense clínica neurològica es considera una contraindicació relativa, atès que pot facilitar el pas del ciment injectat del cos vertebral al canal vertebral, provocant una possible compressió medul·lar o radicular. Malgrat que a la literatura no s'ha descrit un increment de les complicacions en aquests casos, el nivell d'evidència es baix, per la qual cosa es recomana valorar el possible risc de compressió medul·lar en cada cas amb les imatges radiològiques per tal d'establir-ne la indicació.⁴⁹⁶

B.6.5. Radioisòtops

El diclorur de Radium-223 és un radiofàrmac emissor alfa autoritzat per al tractament del dolor associat a metàstasis òssies en pacients amb càncer de pròstata resistent a la castració amb afectació òssia politòpica (≥ 6 lesions), sense afectació visceral coneguda ni afectació adenopàtica important (sense adenopaties o amb adenopaties < 3 cm de diàmetre menor), que progressen després de rebre al menys dues línies de tractament sistèmic o que no disposin d'una altra alternativa terapèutica.

En aquests pacients, el Radium ha demostrat una disminució del dolor ossi, una millor qualitat de vida i un augment de la supervivència.⁴⁹⁷⁻⁴⁹⁸ La revisió de l'evidència científica en aquesta indicació es detalla a la ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de pròstata disponible a la pàgina web de l'ICO.⁴⁹⁹

B.6.6. Rehabilitació oncològica i del dolor

La rehabilitació en el pacient amb càncer és una gran aliada per tal de tractar les deficiències, les limitacions en l'activitat i les restriccions en la participació que esdevenen associades a la mateixa malaltia i al seu tractament. Cada cop més, es disposa de més evidència sobre els efectes beneficiosos en relació amb la millora de la qualitat de vida o dels símptomes físics, com ara la fatiga o la condició física. No obstant, l'evidència quant a la millora del dolor en particular és bastant escassa en aquesta població.⁵⁰⁰ Les diferents modalitats de fisioteràpia tenen diverses indicacions per al maneig del dolor.

Canvi de l'estil vida:

Tant a l'inici com durant un programa de rehabilitació, cal considerar el valor afegit de facilitar informació als pacients per tal de modificar els hàbits de vida encaminats a millorar el seu estat de salut. Els estudis mostren efectes beneficiosos significatius sobre la interferència del dolor amb les activitats diàries.⁵⁰⁰

Aquests programes d'educació es basen essencialment en donar informació personalitzada a cada pacient, una sèrie d'instruccions conductuals i consells en relació amb el maneig del dolor:⁵⁰⁰

- Educació en la higiene postural o en la utilització d'ortesis per a protegir estructures lesionades afavoriran el control del dolor a la mobilització.
- Establir estratègies compensatòries, com ara ajudar als pacients a reconèixer els moviments que provoquen el dolor i proposar estratègies alternatives per aconseguir dur a terme la mateixa activitat sense que es desencadeni el dolor.⁵⁰¹
- Educar i implicar als cuidadors i modificar l'entorn també pot ajudar a optimitzar la funcionalitat i alleugerir el dolor.

Tot i que no existeixen prou estudis que ho corroborin, els estudis actuals no demostren resultats significatius favorables quant a les intervencions educatives limitades a un enfocament exclusivament biomèdic del dolor. L'aplicació d'un model d'enfocament multidisciplinari de maneig bio-psico-social sembla ser l'opció que ofereix resultats prometedors.⁵⁰⁰

Exercici terapèutic:

Existeixen metaanàlisis que confirmen que la intervenció amb exercici millora el dolor.⁵⁰² Els músculs són estructures dinàmiques que poden proporcionar estabilització i immobilització (estabilització dinàmica). Els exercicis específics per a l'estabilització o adreçats a restaurar la funció en una regió afectada, són més efectius a curt termini en la reducció del dolor i en la millora de la funció. No obstant, a llarg termini no existeixen diferències amb l'exercici terapèutic general.

En general, l'exercici terapèutic és segur i ben tolerat pel pacient oncològic i es recomana una combinació d'entrenament aeròbic i exercicis de força per millorar el dolor però, tot i que existeixen estudis de qualitat que demostrin una reducció significativa d'alguns dolors associats als tractaments oncològics (ex: l'artràlgia relacionada amb la teràpia hormonal), per tal garantir la reducció del dolor, la discapacitat relacionada amb la simptomatologia dolorosa i evitar brots dolorosos després de l'exercici, és necessària més investigació sobre el tipus, freqüència, intensitat i durada del dolor.⁵⁰³⁻⁵⁰⁵ D'altra banda, per tal d'establir un programa d'exercicis en el pacient oncològic cal tenir en compte els efectes tòxics dels tractaments oncològics sobre el sistema cardiovascular, la fatiga, la salut òssia i les comorbiditats, entre d'altres.

Les teràpies d'exercicis per a la ment i el cos es consideren teràpies complementàries. Es basen en intentar millorar la consciència corporal i la tolerància al dolor, mitjançant una combinació d'exercicis físics i de concentració mental.⁵⁰⁰ Poden tenir un paper en el tractament del dolor en pacients amb càncer, associat a la disminució de l'ansietat, l'estrès i a la millora de la sensació personal de benestar. Els exercicis de Pilates semblen tenir efectes clínicament importants per a millorar el dolor en les dones amb càncer de mama, mentre que l'evidència enfront del ioga o el Tai chi no és consistent.^{500,506}

Teràpia manual:

Les mobilitzacions passives articulars es basen en l'ús de la cinesiteràpia passiva per conservar o millorar el rang de moviment d'una determinada articulació. Estudis recents realitzats en cirurgies de càncer de mama recolzen una teràpia combinada amb exercicis d'estiraments per tal de millorar el rang articular de l'articulació de l'espatlla, si estigués limitat. Però, calen estudis de més alta qualitat per confirmar l'ús de la teràpia passiva com a part d'aquest tractament multifactorial.⁵⁰⁰

La teràpia basada en massatges es podria definir com "la manipulació sistemàtica dels teixits tous a través de les mans, que té un resultat positiu i redueix l'estrès, millora la circulació local i crea una sensació de benestar".⁵⁰⁷ Les recomanacions respecte a la teràpia física basada en massatges són ambigües. D'una banda, existeixen estudis que suggereixen aquest tipus de teràpia com a eficaç per a l'alleujament del dolor.⁵⁰⁸ D'altra banda, hi ha estudis que demostrin un efecte beneficiós a curt termini, tant per al dolor com per a l'estat d'ànim. Aquest efecte beneficiós no està demostrat que es prolongui en el temps i podria estar relacionat amb el simple contacte físic entre el terapeuta i el pacient, amb la qual cosa, la teràpia basada en massatge no estaria justificada.⁵⁰⁹ Sembla ser que existeix un consens en considerar-la una teràpia relativament segura i amb esdeveniments adversos poc freqüents.⁵⁰⁷ Però, de la mateixa manera que succeeix amb els agents físics, cal evitar realitzar massatges intensos sobre els tumors primaris o teixit metastàtic.⁵¹⁰

Les tècniques de dessensibilització són tècniques que consisteixen a augmentar el llindar del dolor a la zona que cal tractar. Per dessensibilitzar la zona es poden fer servir estímuls cada vegada més intensos (primer suaus com carícies i gradualment augmentar la pressió, moviment o tipus d'estímul). Aquestes

tècniques poden ajudar en dolors regionals neuropàtics com la neuropatia perifèrica induïda per quimioteràpia.⁵¹¹ També poden ajudar tècniques com ara la contraestimulació, en què es tracta de canviar l'estímul dolorós per un altre tipus, com ara la pressió efectuada amb un embenat.⁵¹²

Les propietats analgèsiques del drenatge limfàtic manual s'apliquen cada cop més en les síndromes doloroses on influeixi la congestió limfàtica.⁵¹²

Ajudes tècniques ortopèdiques:

El manteniment de la mobilitat i l'autonomia per a realitzar les activitats bàsiques de la vida diària són dels objectius més importants tant per als pacients oncològics com per als no oncològics. Estabilitzar o descarregar estructures doloroses és un dels enfocaments de la medicina física i la rehabilitació que ens ajuda a mantenir cert grau d'autonomia en aquests casos.⁵⁰¹

Les ortesis s'empren per a estabilitzar, descarregar i protegir les estructures musculoesquelètiques compromeses, tot restringint el moviment articular i millorant el dolor mecànic. Aquestes estructures estan dirigides tant per a estabilitzar zones centrals (ortesis d'estabilització cervical, dorsal i lumbar) com diferents zones de les extremitats. En pacients oncològics s'empren principalment a nivell de columna vertebral. Tot i això, les ortesis rígides vertebrals poden no prevenir un major col·lapse o dany a la medul·la espinal, i no existeix cap evidència sòlida referent a l'eficàcia d'aquests dispositius.⁵¹³ Per aquest motiu i donada la seva incomoditat, si l'esperança de vida del pacient és curta, es prioritza un enfocament més pal·liatiu en funció de les seves preferències i prioritats, podent-se valorar l'opció d'emprar ortesis semi-rígides, que tot i que no estabilitzen la columna vertebral, poden ajudar a controlar el dolor.^{501,514-515}

Els dispositius d'assistència, com ara els bastons, els caminadors, les cadires de rodes, els coixins, els rul·los, les falques, etc. ajudaran a alleugerir el dolor durant la mobilitat en les activitats de la vida diària i els desplaçaments, tot proporcionant seguretat, estabilitat en el posicionament o l'autonomia del pacient.

Agents físics:

Són modalitats de tractament basades en agents no farmacològics, com ara el fred, la calor i l'electroteràpia, que produeixen un efecte terapèutic en els teixits.

L'analgèsia produïda per l'aplicació de calor i/o de fred, es basa en la sensibilitat dels processos metabòlics i enzimàtics als canvis de temperatura. L'aplicació d'agents físics, especialment de la calor profunda, s'evita sobre tumors primaris en tractament curatiu per temor a provocar un creixement tumoral o metàstasi, tret que el benefici potencial sigui substancial i superi els riscos desconeputs.⁵¹⁶ Aquesta recomanació es basa en estudis in vitro de creixement tumoral en ratolins sotmesos a ultrasons a intensitats 10 vegades més elevades de les permeses en màquines estàndard i a la possibilitat que això pugui extrapolar-se a d'altres modalitats de calor o electroteràpia.⁵¹⁷ En malaltia metastàtica i en àrees allunyades del tumor primari els riscos probablement siguin mínims, però no existeix prou evidència que corrobori la seva innocuïtat.⁵¹⁶

L'estimulació nerviosa elèctrica transcutània (ENET) és la forma més comuna d'electroanalgèsia. La seva eficàcia és controvertida, tant en condicions benignes com en malignes.⁵¹⁸ S'empra per al control del dolor neuropàtic i nociceptiu, però de la mateixa manera que succeeix amb els ultrasons, no es recomana que s'utilitzi sobre o a prop de la zona tumoral, a menys que es dugi a terme en pacients amb càncer avançat

(de la mateixa manera que succeeix amb els ultrasons, l'evidència per recolzar aquesta recomanació és baixa).⁵¹⁶ En general, s'empra en pacients que presenten dolor localitzat que no està controlat adequadament amb els tractaments convencionals, que experimenten efectes adversos de medicaments o que prefereixen provar teràpies no farmacològiques.⁵⁰¹

L'evidència dels beneficis del làser i de la fototeràpia no és concloent, però la literatura recent l'accepta pel seu ús en el tractament de la mucositis del pacient oncològic i descarta un augment en la recurrència o en la malaltia metastàtica.⁵¹⁹⁻⁵²⁰

Noves tècniques:

Existeix controvèrsia quant a l'aplicació de les noves teràpies a l'alça, com ara l'imagineria motora, la teràpia d'observació d'accions, la teràpia del mirall i les il·lusions òptiques (realitat virtual augmentada).⁵²¹ Tot i que l'evidència referent a aquestes teràpies encara és de baixa qualitat, en determinades situacions es pot valorar la seva aplicació per a treballar la dessensibilització al dolor. També caldrà tenir en compte el component lúdic en les estratègies de distracció o exercici terapèutic.⁵²²

Proposta d'indicadors per a avaluar el seguiment dels resultats

Avaluar el seguiment dels resultats^{30,523-524}

Tenint en compte la importància del control del dolor, es recomana disposar de formació específica per a l'ús adequat de les eines d'avaluació.

A continuació, s'estableixen els indicadors de qualitat, amb l'objectiu d'avaluar els resultats de la seva implantació.

1. Indicador de Procés:

Per al Servei de Cures Pal·liatives (SCP):

- Estudi transversal per a determinar l'existència de registre en la història clínica (HC) del pacient amb dolor oncològic de la localització del dolor, la irradiació, el temps transcorregut de l'evolució, la intensitat, la tipologia, l'etiologia, els factors modificadors (factors que milloren, factors que empitjoren el dolor), la resposta analgèsica al tractament i el grau d'afectació del dolor en l'activitat general, en el descans nocturn i en l'humor.

Per als Serveis d'Oncologia (ONC) i Servei d'Hematologia Clínica (HCL):

- Estudi transversal per a determinar l'existència de registre en la història clínica (HC) del pacient de l'anotació de presència o absència de dolor, en pacients amb dolor, localització, intensitat i resposta analgèsica als tractaments.

2. Indicador de resultats:

Per a pacients hospitalitzats

Per al SCP: assolir un percentatge mínim del 80% de pacients que obtinguin un bon control del dolor, mesurat amb:

- Numerador: total de pacients amb disminució del 30% de la intensitat de dolor previ.
- Denominador: total de pacients ingressats al SCP amb dolor moderat o intens.

Per als Serveis d'ONC i d'HCL: assolir un percentatge mínim del 75% de pacients que obtinguin un bon control del dolor, mesurat amb:

- Numerador: total de pacients amb disminució del 30% de la intensitat de dolor previ
- Denominador: total de pacients ingressats al Servei d'ONC i d'HCL amb dolor moderat o intens.

En el cas de pacients hospitalitzats amb dolor moderat/intens durant més de 72 h i que no hagin assolit la disminució del 30% de la intensitat de dolor previ, cal realitzar una derivació al SCP (en forma d'interconsulta).

Per a pacients ambulatoris

Per al SCP: assolir un percentatge mínim del 80% de pacients que obtinguin un bon control del dolor 7 dies després del seguiment, mesurat amb:

- Numerador: total de pacients amb disminució del 30% de la intensitat de dolor previ
- Denominador: total de pacients ambulatoris en el SCP amb dolor moderat o intens.

Per als Serveis d'ONC i HCL: assolir un percentatge mínim del 75% de pacients que obtinguin un bon control del dolor, mesurat amb:

- Numerador: total de pacients amb disminució del 30% de la intensitat de dolor previ
- Denominador: total de pacients ambulatoris en el Servei d'ONC i d'HCL amb dolor moderat o intens.

En cas de pacients ambulatoris amb dolor moderat o intens durant més de 7-10 dies i que no hagin assolit la disminució del 30% de la intensitat de dolor previ, cal realitzar una derivació al SCP (en forma de petició de visita ambulatoria).

Finalment, caldrà dur a terme una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi cada 3 anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària, per part dels responsables de la seva elaboració, i en la què caldrà aplicar els mateixos criteris emprats en la seva creació.

Annex 1. Brief Pain Inventory.

ESTUDIO Nº _____ HOSPITAL Nº _____

NO ESCRIBA SOBRE ESTA LINEA

Cuestionario Breve Para La Evaluación Del Dolor (Edición Corta)

BPI-Sp

Fecha: ____/____/____ Hora: ____

Apellido: _____ Nombre: _____

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 total 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 mínima 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.

Annex 2. Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)⁵²⁵

Mecanisme del dolor

Original	Adaptació ICO	Descriptor
No =	N ₀	Absència de dolor
Nc =	N ₁	Qualsevol combinació de dolor visceral i/o ossi o parts toves
Ne =	N ₂	Dolor neuropàtic amb o sense combinació de dolor nociceptiu
Nx =	N _x	Informació insuficient per classificar(*)

Dolor Incidental

Original	Adaptació ICO	Descriptor
Io =	I ₀	Absència de dolor incidental
Ic =	I ₁	Dolor incidental present
Ix =	I _x	Informació insuficient per classificar(*)

Distrès psicològic

Original	Adaptació ICO	Descriptor
Po =	P ₀	Absència de distrès psicològic
Pp =	P ₁	Distrès psicològic present
Px =	P _x	Informació insuficient per classificar(*)

Conducta addictiva

Original	Adaptació ICO	Descriptor
Ao =	A ₀	Absència de conducta addictiva
Aa =	A ₁	Conducta addictiva present
Ax =	A _x	Informació insuficient per classificar(*)

Deteriorament cognitiu

Original	Adaptació ICO	Descriptor
Co =	C ₀	Absència de deteriorament. Capaç de proporcionar història detallada del seu dolor actual i passat.
Ci =	C ₁	Deteriorament parcial, suficient per afectar la capacitat del pacient per poder proporcionar una història detallada del seu dolor actual i passat.
Cu =	C ₂	Deteriorament complert. No respon, en delírium o demència fins al punt de no poder proporcionar història del seu dolor actual i passat.
Cx =	C _x	Informació insuficient per classificar(*)

(*) Informació insuficient per classificar a causa de factors, com ara diagnòstic desconegut, qüestionable, no cooperació del pacient o impediments físics (ex. afàsia).

L'existència de qualsevol N₂, I₁, P₁, A₁, C₂, però especialment A₁, N₂, I₁, empobreix el pronòstic

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

	0	1	2	Puntuació
Respiració independent de la vocalització	Normal	Respiració laboriosa ocasional. Períodes curts d'hiperventilació	Respiració laboriosa i sorollosa. Períodes prolongats d'hiperventilació. Respiració de Cheyne-Stokes	
Vocalització negativa	Cap	Gemecs ocasionals. To de veu baix en desaprovació o negatiu	Plor	
Expressió facial	Somrient o inexpressiu	Trist		
Llenguatge corporal	Relaxat	Tens	Rígid	
Nivell de consol	No necessita ser consolat	Es pot relaxar a través de la veu o de les carícies	Impossible de relaxar o consolar	
				TOTAL

Puntuació total (0-10) basada en una escala de 0-2 per a cada ítem, sent la puntuació més alta indicadora de dolor molt intens (0 = absència de dolor, 10 = dolor insuportable).

Annex 4. Qüestionari per a l'avaluació del dolor oncològic.

Data: ____/____/____

Sra.

etiqueta

Edat: ____

Tipus de neoplàsia: _____ L L-R M1: _____

CEX _____ INGRESSAT [Habitació. Llit _____]

Factors Pronòstics (ECS-CP)**Mecanisme del dolor**

No = Absència de dolor

N1 = Qualsevol combinació de dolor visceral
i/o ossi o parts tovesN2 = Dolor neuropàtic amb o sense
combinació de dolor nociceptiu

Nx = Informació insuficient per classificar

Dolor Incidental

Io = Absència de dolor incidental

I1 = Dolor incidental present

Ix = Informació insuficient per classificar

Distrès psicològic

Po = Absència de distrès psicològic

P1 = Distrès psicològic present

Px = Informació insuficient per classificar

N I P A C**Conducta Addictiva**

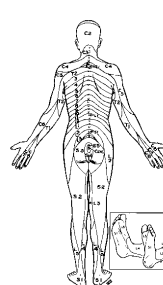
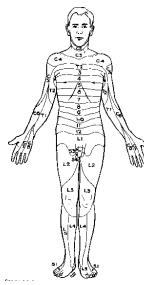
Ao = Absència de conducta addictiva

A1 = Conducta addictiva present

Ax = Informació insuficient per classificar

Deteriorament cognitiuCo = Absència de deteriorament. Capaç de proporcionar història
detallada del seu dolor actual i passatC1 = Deteriorament parcial. Deteriorament suficient per
afectar la capacitat del pacient per poder proporcionar
història detallada del seu dolor actual i passatC2 = Deteriorament complet. No respon, amb delírium
o demència fins al punt de no poder
proporcionar història del seu dolor actual i passat

Cx = Informació insuficient per classificar

A quina/es zona/es del cos té dolor?[Dibuixi la zona o zones afectades,
indicant un número, en cas que hi
hagi més d'un dolor] [marqueu amb
una X el dolor més important]**Irradia cap a alguna zona?**

[Indiqueu-la amb una fletxa]

Quant temps fa que té el dolor [indiqueu els dies, les setmanes, els mesos o els anys]

Dolor número	1	2	3

Factors que milloren/empitjoren el dolor [inclogui fàrmacs*, posició, calor, fred, etc.]

Dolor número	1	2	3
Millora amb:			
Empitjora amb:			

*En cas de fàrmacs, indiqueu quin i la durada de la resposta

Quant d'intens és el dolor [el dolor que el pacient consideri més important]

Indiqui quin és el número que millor descriu la intensitat actual del dolor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cap dolor										El pitjor dolor imaginable

Indiqui quin és el número que millor descriu la mínima intensitat del dolor en els darrers 2 dies

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cap dolor										El pitjor dolor imaginable

Indiqui quin és el número que millor descriu la màxima intensitat del dolor en els darrers 2 dies

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cap dolor										El pitjor dolor imaginable

Indiqui quin és el número que millor descriu la intensitat mitjana del dolor en els darrers 2 dies

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cap dolor										El pitjor dolor imaginable

Quantes crisis de dolor màxim ha viscut en els darrers 2 dies

[calculi la mitjana diària i encercli-la on correspongui]

0	1	2	3	4	5	En el cas de superar-ne més de 5, indiqui quantes:_____
---	---	---	---	---	---	---

Quant temps acostumen a durar (en minuts) [indiqui la mitjana] i quina és la relació

5	10	15	20	30	45	60	>60	Cap relació; moviments/accions):_____
---	----	----	----	----	----	----	-----	---------------------------------------

La presència del dolor ha afectat (en els darrers 2 dies)

Activitat general:	Gens	Una mica	Bastant	Molt
Dormir:	Gens	Una mica	Bastant	Molt

Quina millora ha exercit la medicació sobre el dolor en els darrers 2 dies

[encercli-la on correspongui]

Dolor general:	Cap millora	Escassa	Notable	Important	Completa
Crisi de dolor:	Cap millora	Escassa	Notable	Important	Completa

Tipus i causa del dolor

	Dolor número 1	Dolor número 2	Dolor número 3
Tipus:			
Causa:			

Annex 5. Procediment general per a una rotació d'opioide en funció de la via d'administració.

Per poder comprendre les taules següents cal tenir en consideració la següent informació:

Les línies vermelles indiquen l'opioide inicial abans de la rotació d'opioides. Les línies verdes indiquen l'opioide final després de la rotació d'opioides. Totes aquestes línies intenten reproduir de forma esquemàtica les corbes d'absorció i d'eliminació dels diferents opioides. Tot i que cada opioide presenta les seves peculiaritats farmacodinàmiques i farmacocinètiques, aquestes gràfiques intenten resumir de forma simplificada el comportament general dels opioides segons la seva via d'administració i de presentació.

Les línies vermelles discontinües (*) indiquen que en cas d'haver retirat el pegat transdèrmic, cal tenir en compte que l'eliminació del fàrmac es produeix lentament. Aquest fet cal tenir-lo present a l'hora d'iniciar l'administració de l'opioide final.

Opioide inicial: l'opioide administrat al pacient ABANS de realitzar la rotació d'opioides.

Opioide final: l'opioide que s'administrarà al pacient DESPRÉS de la rotació d'opioides.

Abreviatures: AI: alliberament immediat; AR: alliberament retardat; TTS: pegat transdèrmic.

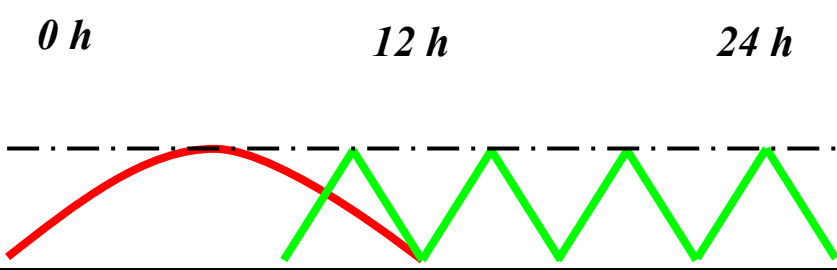
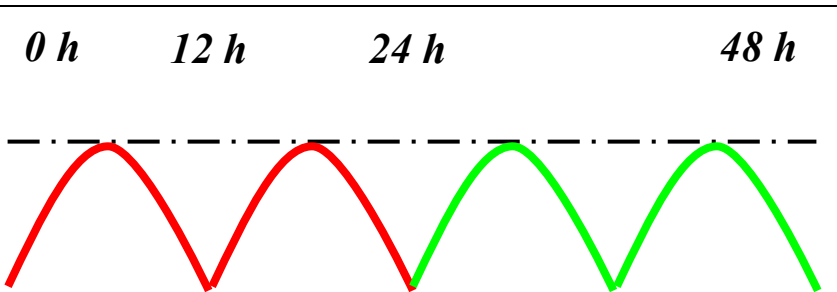
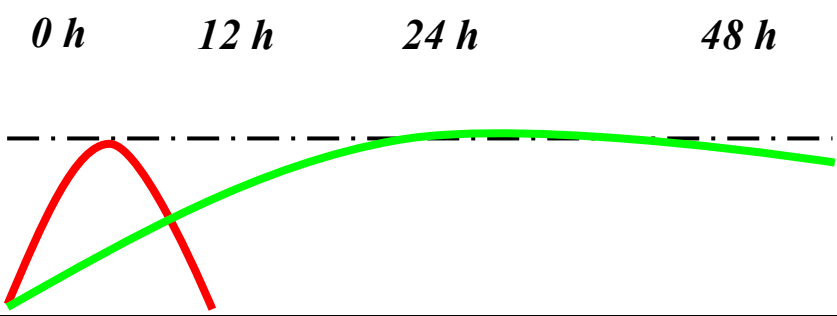
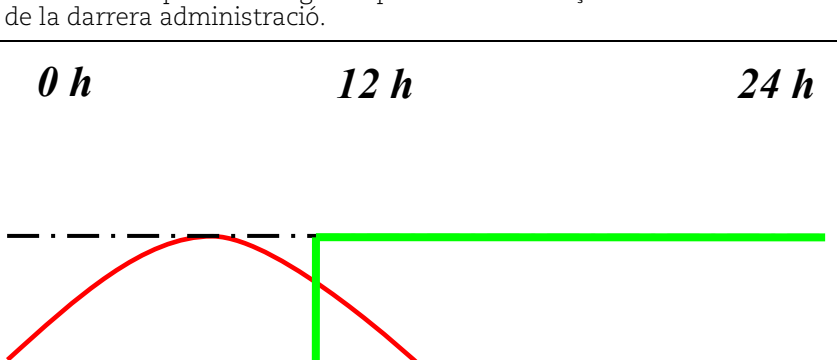
Opioide d'alliberament immediat via oral: Morfina AI (solució oral o comprimits); Oxycodona AI (solució oral o comprimits).

Opioide d'alliberament retardat via oral: Morfina AR comprimits; Oxycodona AR; Oxycodona AR/Naloxona; Tapentadol AR; Hidromorfona AR 1 comp./12 h.

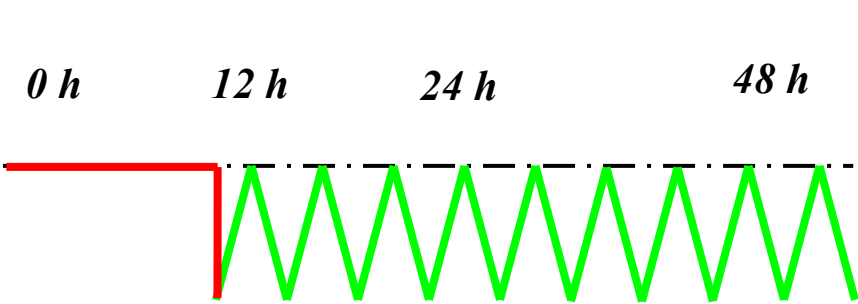
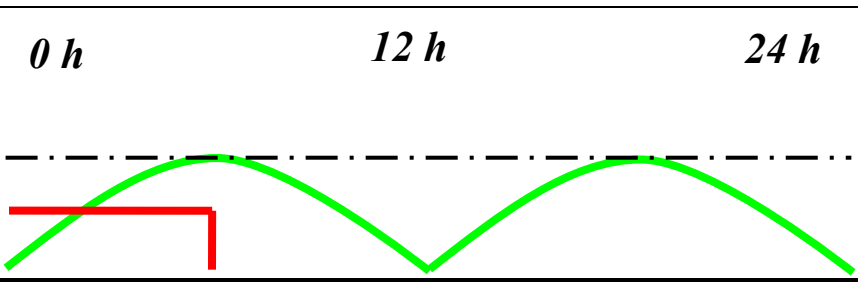
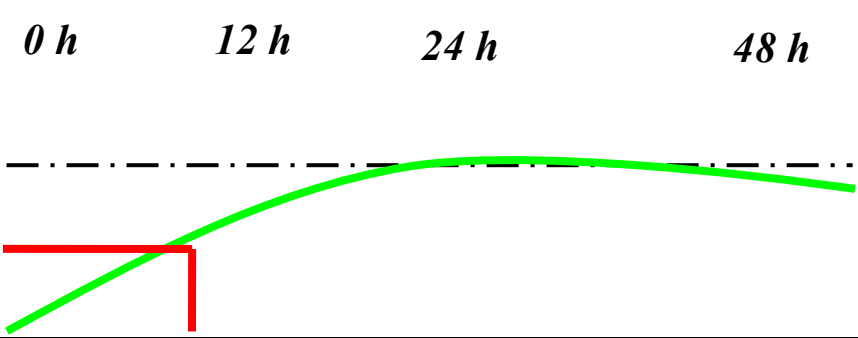
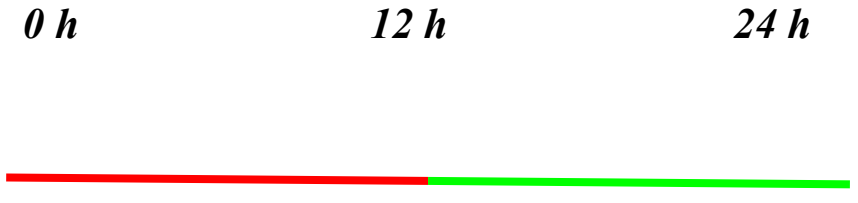
Opioide d'alliberament retardat via transdèrmica o comprimits unidosi: Fentanil TTS; Buprenorfina TTS; Hidromorfona AR 1 comp./24 h.

Opioide via parenteral (endovenosa o subcutània): Morfina via parenteral; Fentanil via parenteral; Oxycodona via parenteral; Metadona via parenteral.

FÀRMAC INICIAL	FÀRMAC FINAL	PROCEDIMENT
Opioide d'alliberament immediat via oral		En canviar un opioide per un altre tan sols cal substituir l'opioide inicial pel final a la següent dosi després d'aplicar el factor de conversió corresponent
	Opioide d'alliberament immediat via oral	0 h 12 h 24 h
	Opioide d'alliberament retardat via oral	0 h 12 h 24 h
	Opioide d'alliberament retardat via transdèrmica o comprimits unidosi	Cal administrar la primera dosi de l'opioide final juntament amb la col·locació del pegat transdèrmic o comprimit d'hidromorfona. Posteriorment, s'ha d'administrar l'opioide inicial com a mínim 1 o 2 administracions més cada 4 hores. Es recomana realitzar la rotació a la nit. 0 h 12 h 24 h 48 h
	Opioide via parenteral (endovenosa o subcutània)	Cal iniciar l'administració via parenteral de l'opioide final a la mateixa hora que s'administraria la següent dosi de l'opioide inicial. 0 h 12 h 24 h

FÀRMAC INICIAL	FÀRMAC FINAL	PROCEDIMENT
Opioide d'alliberament retardat via oral	Opioide d'alliberament immediat via oral	Cal administrar la primera dosi de l'opioide al cap d'unes 8-12 hores del darrer comprimit de l'opioide d'AR.  0 h 12 h 24 h
	Opioide d'alliberament retardat via oral	S'administra l'opioide d'AR final a la mateixa hora que s'administraria la següent dosi de l'opioide inicial.  0 h 12 h 24 h 48 h
	Opioide d'alliberament retardat via transdèrmica o comprimits unidosi	En cas de substituir un opioide d'AR per un opioide d'AR via transdèrmica, s'ha d'administrar l'última dosi de l'opioide inicial juntament amb l'opioide TTS final.  0 h 12 h 24 h 48 h
	Opioide via parenteral (endovenosa o subcutània)	S'administra l'opioide parenteral a les 6-12 hores de la darrera administració de l'opioide d'AR a dosis plenes. En cas d'un mal control del dolor i de pacients amb bon estat general, es pot iniciar a les 6 hores de la darrera administració. En canvi, en situacions de toxicitat o en pacients fràgils és preferible començar a les 8-12 hores de la darrera administració.  0 h 12 h 24 h

FÀRMAC INICIAL	FÀRMAC FINAL	PROCEDIMENT
Opioide d'alliberament retardat via transdèrmica		Cal administrar la primera dosi de l'opioide final a les 8-12 hores de la retirada del pegat de l'opioide via transdèrmica.*
	Opioide d'alliberament immediat via oral	0 h 12 h 24 h 48 h Retirada del pegat
	Opioide d'alliberament retardat via oral	0 h 12 h 24 h 48 h Retirada del pegat
	Opioide d'alliberament retardat via transdèrmica o comprimits unidosi	0 h 3 dies 6 dies 12 dies
	Opioide via parenteral (endovenosa o subcutània)	0 h 12 h 24 h 48 h Retirada del pegat

FÀRMAC INICIAL	FÀRMAC FINAL	PROCEDIMENT
Opioide parenteral (via endovenosa o subcutània)	Opioide d'alliberament immediat via oral	S'administra l'opioide d'AI via oral en el mateix moment que s'atura la perfusió via parenteral. * En cas de MTD de via parenteral a via oral, es recomana esperar 4 hores abans d'iniciar l'administració oral. 
	Opioide d'alliberament retardat via oral	S'administra l'opioide d'AR via oral i es disminueix a la meitat la velocitat d'infusió de l'opioide via parenteral i s'atura la infusió a les 6-8 hores de l'administració de l'opioide d'AR. 
	Opioide d'alliberament retardat via transdèrmica o comprimits unidosi	S'administra l'opioide d'AR via transdèrmica i es disminueix a la meitat la velocitat d'infusió de l'opioide via parenteral i s'atura la infusió a les 8-12 hores de la col·locació del pegat d'AR. 
	Opioide via parenteral (endovenosa o subcutània)	S'administra l'opioide final via parenteral a la mateixa hora que s'administraria l'opioide inicial via parenteral. 

Annex 6. Recomanacions per a l'ús d'analgèsics en pacients afectats per la COVID-19

La pandèmia causada pel virus SARS-CoV-2 es va iniciar l'any 2020, coincidint amb la 3^a edició de la ICO-ICSPraxi del dolor, per la qual cosa s'ha considerat fer alguna valoració en relació amb el maneig del dolor i els condicionants que ha comportat en la indicació d'analgèsics per les interferències amb fàrmacs antivirals. Durant la pandèmia s'han descrit situacions de dolor crònic que han empitjorat a causa de la dificultat de l'accés a fàrmacs analgèsics bàsics, a tècniques anestèsiques o de la prioritització d'altres entitats clíniques.⁵²⁶ A més, les organitzacions han hagut de reordenar-se, tot optant per serveis, com ara la telemedicina i la coordinació entre els serveis comunitaris i hospitalaris.^{527,528} D'altra banda, el confinament va provocar una limitació en la funcionalitat de les persones i, en conseqüència, un empitjorament del dolor crònic.⁵²⁹

Tanmateix, la mateixa malaltia pel SARS-CoV-2 va provocar símptomes dolorosos freqüents entre els quals s'incloïen la miàlgia (3-65%), l'odinofàgia (2-61%) o la cefalea (27%), símptomes que s'han arribat a considerar com a símptomes d'alarma d'infecció per SARS-CoV2.⁵³⁰⁻⁵³¹

No existeixen estudis específics sobre la utilització d'analgèsics i la infecció pel SARS-Cov-2. S'han establert recomanacions per part de diverses societats científiques o centres sanitaris.⁵³²⁻⁵³⁴ En aquest document es plantegen una sèrie de recomanacions addicionals que complementen a les ja facilitades en aquesta ICO-ICSPraxi. Aquestes recomanacions es basen en la utilització d'analgèsics en tractament concomitant amb els fàrmacs "anti-COVID-19", així com en propostes o alternatives terapèutiques davant la situació de manca de fàrmacs essencials.

Recomanacions generals

El control simptomàtic del dolor en cures pal·liatives inclou fàrmacs, com ara analgèsics no opioides (paracetamol, AINE), opioides i coanalgèsics.

En principi, la seva utilització en pacients amb la COVID-19 hauria de seguir les recomanacions facilitades per l'OMS, així com en aquesta ICO-ICSPraxi.

Recomanacions específiques

Fàrmacs de primer esglaió analgèsic

Quant als analgèsics no opioides, s'havia plantejat que els AINE podien empitjorar l'evolució dels pacients infectats pel virus SARS-CoV-2.⁵³⁵ Es postulava que els AINE podien augmentar els nivells de receptor de l'enzim convertidor d'angiotensina 2 (ECA2), la porta principal d'entrada del virus a les cèl·lules epitelials del nostre organisme. D'aquesta manera, el paracetamol es va arribar a considerar l'alternativa segura a l'ibuprofèn, en el cas d'automedicació. Posteriorment, l'OMS i l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) van desmentir aquesta hipòtesi per manca de dades objectives.⁵³⁶ En el seu maneig, cal tenir en consideració les seves característiques farmacocinètiques, els efectes secundaris i les interaccions, així com el possible desenvolupament d'alteracions hepàtiques durant l'evolució de la malaltia. Alguns autors recomanen no prescriure de forma fixa aquests fàrmacs, donat que poden emascarar alguns dels símptomes provocats per la COVID-19.⁵³²⁻⁵³⁴

Fàrmacs opioides

Malgrat que no existeix un opioide com a tractament de primera línia en el maneig del dolor oncològic, es continua recomanant l'ús de la morfina i el fentanil, com a fàrmacs de primera línia per la seva distribució, coneixement i baix cost. Cal iniciar el tractament a dosis baixes i, posteriorment, ajustar la dosi fins a assolir les dosis terapèutiques adequades. ⁵³²⁻⁵³⁴

No obstant, en pacients amb COVID-19, cal considerar dos punts fonamentals en la seva utilització: a) l'hepatotropisme del virus i la seva freqüent associació a l'alteració del perfil hepàtic del pacient infectat, condicionant l'administració de fàrmacs opioides de major metabolització hepàtica (morfina); b) les possibles interaccions farmacològiques amb els tractaments "anti-COVID-19" administrats, alteracions de l'interval QTc (metadona), concentracions plasmàtiques superiors a les esperades amb dosis estàndards d'opioïdes (morfina, fentanil, etc.), arribant a limitar, en alguns casos, la selecció d'opioïdes comuns i generant la necessitat de buscar alternatives terapèutiques no habituals, però més segures en aquest àmbit, com ara el tapentadol o el remifentanil, en base a les interaccions potencials descrites. ^{171,537,538}

Un dels aspectes que cal tenir en compte és l'augment del risc d'immunosupressió amb dosis elevades de morfina i fentanil, i el menor risc amb buprenorfina. No obstant, el seu efecte beneficiós en el control del dolor contraresta l'efecte immunosupressor propi del dolor. ⁵³²⁻⁵³⁴

Fàrmacs coanalgèsics

L'ús de coanalgèsics en el dolor neuropàtic o síndromes doloroses complexes antidepressives (amitriptilina, duloxetina o venlafaxina) i anticonvulsiu (carbamazepina, gabapentina, pregabalina o clonazepam). Alguns d'aquests fàrmacs s'associen a alteracions de l'interval QTc (antidepressius), així com a una farmacocinètica amb intensa metabolització hepàtica (carbamazepina), que poden generar importants efectes secundaris a causa de la concomitància amb tractaments "anti-COVID-19" i/o per la presència de disfunció hepàtica en el pacient. Per això, en la població de pacients COVID-19 es recomana bàsicament la gabapentina o la pregabalina, a dosis habituals, com les opcions més segures en el dolor neuropàtic.

Un dels fàrmacs més emprats en el maneig del dolor oncològic són els corticoesteroides pel seu efecte antiinflamatori. Sempre hi ha hagut controvèrsia en el seu ús en la infecció pel SARS-CoV-2. Es postula que la seva administració durant els primers dies de la infecció (quan la càrrega viral és més elevada) podria alentir l'eliminació del virus, agreujant així la infecció. ^{539,540}

Tècniques anestèsiques invasives

En la mesura del possible i garantint la seguretat dels pacients i professionals, s'ha de mantenir l'activitat específica de les Unitats de Dolor, així com la indicació d'una tècnica analgèsica preferent en funció d'una valoració individual prèvia. Es recomana estratificar el risc del procediment per ponderar el grau d'urgència de la indicació. En qualsevol cas, la decisió final s'ha de prendre consensuant, amb el pacient i l'equip sanitari, els riscos i beneficis del procediment.

En aquest sentit, s'han proposat una sèrie d'indicacions per tal de prioritzar els procediments. En el següent llistat s'indiquen algunes d'aquestes recomanacions:^{534,541}

- Recanvi o farcit d'una bomba intratecal, especialment si el pacient segueix un tractament amb baclofèn (urgent) i/o clonidina o opioide (preferent, especialment si no es disposa d'alternativa farmacològica).
- Retirada d'un sistema implantat infectat (urgent).
- Tècniques per al dolor oncològic amb alt benefici/risc.
- Tècniques de radiofreqüència per a neuràlgies craniofacials greus no controlades amb medicació.
- Neuràlgies deficitàries.

Bibliografia

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. *Ulst 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, Shkodia 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, Selmsler 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 Engl J Med*. 2016;374(13):1253-1263. doi:10.1056/NEJMr1507771
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-cnrcr2820631144>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-cnrcr2820500944>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 Assessment; 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.cali.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
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, Poulogiannis G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain in cancer patients: a systematic review and reappraisal of the evidence - PubMed. *Br J Anaesth*. 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/

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, sólo 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/catalogodemedicamentos.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/
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
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
165. Sanz J. Oxiconona. *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.000000000000149
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, Izycka 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. Aiyer 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
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
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. Rogríquez 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 EQUI METH2 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, Rodriguez 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 opioïdes 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
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/NEJMr030831
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-Elseyed 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. Intrathecal Morphine Infusion Therapy via a Percutaneous Port for Refractory Cancer Pain in China: An Efficacy, Safety and Cost Utilization Analysis. *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, Kusper 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^a 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. Zajackowska 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..69i57.1231j0j7&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. Icopraxi Per Al Tractament Mèdic I Amb Irradiació Del Dolor Oncològic. *ICOPraxi*. 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. 11^a 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 Rojas 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