

TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

José Félix Sancho*, Gerardo López**, Azahara Sancho***, Carmen Ávila*, María Luisa Grande*, Loreto Cavallo*, Ana Fernández*, Miguel Méndez****, Rosa Quiben**** y Gumersindo Pérez-Manga*****

* Servicio de Oncología. Hospital Central de la Defensa.

** Servicio de Oncología. Hospital Virgen de la Paloma.

*** Hospital Universitario Udine. Italia.

**** Servicio de Oncología. Hospital de Móstoles.

***** Servicio de Oncología. Hospital Gregorio Marañón

“Quién sabe de dolor, todo lo sabe”.

Dante

Resumen

El dolor oncológico es un dolor total que influye en todos los ámbitos de la persona que lo sufre, físicos, psíquicos, sociales, y laborales. Nuestro objetivo debe ser el tratamiento urgente y completo del mismo. Se estudian las diferentes formas de terapia contra el dolor oncológico: quimioterapia, radioterapia, cirugía y fármacos analgésicos son las principales, pero no los únicos modos de tratamiento incluidos o no, en la escalera analgésica propuesta por la OMS. El conocimiento de la Historia, epidemiología, el problema sanitario que ocasiona; la estrategia terapéutica y los principios de prescripción, sus objetivos y barreras. La evaluación correcta de los efectos secundarios y el conocimiento de la aplicación de los nuevos fármacos, cannabinoides, psicofármacos, etc, así como las líneas abiertas al futuro son necesarias para tratar el dolor oncológico.

Palabras clave: Dolor oncológico, cuidados continuos, problemas sanitarios, cuidados paliativos.

Abstract

Cancer pain is a global pain that influences all personal dimensions: physical, psychological, social and laboural. Our aim must be an urgent and complete treatment of the pain. For this reason, different treatments against cancer pain are being researched, chemotherapy, radiotherapy, surgery, and drug therapy are the main ones, but there are many others, included or not in the list of treatments established by the WHO. It is revised history, epidemiology, therapeutic strategies, aims and barriers of pain cancer and the sanitary problems associated. It is analyzed the side effects and the knowledge of the new drugs: cannabis, psychoactive drugs, etc, and it is exposed future ways for the oncological pain control

Key words: Cancer pain, continuous care, health problems, palliative care.

CONCEPTO DEL DOLOR

El dolor es una experiencia sensorial o emocional desagradable que se

asocia a la lesión tisular producida, en nuestro caso, por el cáncer (*International Association for the Study of Pain*), además de un proceso bioquímico, es una experiencia propia, personal y subjetiva. Es decir, aprendemos a sentir el dolor y lo que éste significa, transformándolo así en sufrimiento. La sensibilidad al dolor es un proceso individual, lo que conlleva una gran variabilidad en la intensidad de la sensación dolorosa y de

Correspondencia:

José Félix Sancho Cuesta.
Jefe del Servicio de Oncología Médica
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid
E-mail: oncosann@hotmail.com

los requerimientos de fármacos en cada paciente⁽¹⁾.

La resonancia magnética ha demostrado diferencias de actividad cortical (sentimientos desagradables) ante la misma reacción talámica (transmisión de intensidad). La sustitución de aminoácidos en el gen COMT también está correlacionada con la sensibilidad al dolor, si el aminoácido es la Valina, se es más estóico y si es Metionina menos⁽²⁾, e igualmente las diferencias en el gen prostaglandina E Sintet 2⁽³⁾ se han visto implicadas en el proceso, así como los niveles de estrógenos que modifican el umbral del dolor; mientras los antagonistas del calcio modifican la tolerancia a los opioides al igual que la diferente actividad de los receptores de vanilloides VR-1⁽⁴⁾.

En nuestra sociedad, la de la “muerte ausente”, egoísta y hedonista, la presencia del dolor es incomprensible, y el sufrimiento que produce resulta ser una experiencia degradante para el paciente y su familia, así como negativa para el médico, que debe intentar erradicarlo tan rápidamente como sea posible y por cualquier medio. Hoy existe una mayor intolerancia al dolor; los pacientes, su familia y la sociedad, son menos tolerantes con el mal control del dolor. La misma sensación subjetiva de dolor se ha intensificado desde 1984 a 1990⁽⁵⁾ Los analgésicos son los fármacos más demandados actualmente por nuestra sociedad⁽⁶⁾.

ORÍGENES DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DEL DOLOR

En el papiro de Ebers (3.500 años A. de C.) leemos: “Cuando examinas a un hombre con una herida inflamada, caliente, enrojecida, y el hombre está caliente es consecuencia y debes enfriarlo mediante hojas de sauce”. En el mismo papiro se aconseja el opio “para

que los niños no griten fuerte”. En “La Odisea” se reseña que el opio “hace olvidar cualquier pena”. Hipócrates, (400 A. de C.) nos informa de lo beneficioso que era masticar corteza de sauce en los dolores del parto. Del término hipocrático para describir el jugo de adormidera “*opós mikonos*” proviene su nombre moderno, pasando por el *opium* latino. En Dioscórides, (año 75 de nuestra era) encontramos alusiones a las hojas de sauce para el dolor y la gota, al cilantro como antipirético y al opio que “mitiga la tos, refrena los flujos estomacales y se aplica a quienes dormir no pueden”. El romano Plinio el Viejo, subraya las propiedades analgésicas de la corteza, las hojas y el jugo del chopo. Galeno (siglo II) insiste en las propiedades antipiréticas y antiflogísticas de las hojas de sauce y el opio es el componente esencial del antídoto universal la “Triaca”. En la triaca galénica, que se usa desde el siglo II hasta bien entrada la Edad Moderna, un 40% de su composición está constituido por el jugo de adormidera (opio).

Tras cerca de ocho siglos de silencio, Avicena (980-1037) y sus discípulos en la Córdoba del siglo X recuperan la farmacopea botánica de los clásicos y recomiendan de nuevo el opio como euforizante, antidiarreico y analgésico en enfermedades dolorosas.

Paracelso, (1493-1541) se erige en defensor a ultranza del opio inventando “el láudano”, una tintura de gran prestigio como analgésico y Sydenham (1680) combina opio, vino de Málaga, azafrán, canela y clavo como jarabe analgésico, diciéndonos “Entre los remedios que Dios Todopoderoso se ha dignado dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el opio”.

A mediados del siglo XVIII, el antipirético por excelencia pasó a ser la

quinina, un extracto de la corteza de la chinchona peruana, traída a Europa por los españoles.

Por fin en 1804, un joven farmacéutico alemán, Sertürner, logra un precipitado al que llama "morfina" en honor a Morfeo, por su poder somnífero y que es la base de la moderna analgesia; mientras Edward Stone probó con éxito el polvo de corteza de sauce en varios casos de fiebre, convirtiéndole en la aspirina y en el fármaco más universal en el siglo XX.

DEFINICIONES Y TIPOS DE DOLOR ONCOLÓGICO

Dolor basal: dolor continuo, que precisa una medicación pautada, no a demanda, quizá progresiva, y siempre con la posibilidad de tener que administrar para su control, dosis "de rescate" o fármacos coadyuvantes, ante su reactivación.

Crisis de dolor irruptivo: exacerbaciones transitorias, rápidas sobre el dolor basal.

Se pueden clasificar como:

- Dolor incidental: de causa desencadenante conocida —ej movimiento— que se debe prevenir con dosis de analgesia extra. Lo padecen hasta un 65% de los pacientes terminales⁽⁷⁾.
- Dolor irruptivo espontáneo: que se trata una vez iniciado con dosis extra de analgesia⁽⁸⁾.

Dolor por fallo final de dosis: que debe prevenirse adelantando la medicación.

Dolor neuropático: es el que se produce por una lesión de las vías de conducción nerviosa centrales, periféricas o autónomas (ej. dolor postmastectomía).

Tendremos que tener en cuenta además, los nuevos cuadros emergentes provocados por los opioides: Intolerancia a los mismos, hiperalgesia o alodinia⁽⁹⁾, crisis comiciales, mioclonias, disminución de los niveles de hormo-

nas esteroideas, inmunosupresión subclínica, etc⁽¹⁰⁾.

Dolor iatrogénico: que es el dolor oncológico originado⁽¹¹⁾ por los tratamientos radioterápicos: radiodermatitis, mucositis, dolores neuropáticos post-fibrosis de flexos nerviosos; quimioterápicos, mucositis etc., que pueden precisar fármacos específicos p.e. L-Glutamina oral (Safosis[®]) o el factor de crecimiento recombinante de queratinocitos Palifermin[®]) que disminuyen la mucositis post-quimio-radioterapia. Junto al ácido hialurónico (Gelclair[®]) o la morfina tópica⁽¹²⁾.

Dolor refractario: Hasta un 15% del dolor oncológico es resistente a mórficos, precisando para su tratamiento técnicas propias de las unidades del dolor. Sin embargo, debemos tener en cuenta antes de clasificar a un dolor como refractario que según el estudio DOME, aún no informamos bien por escrito; no se nos entiende bien; no evaluamos bien, no empleamos bien los tratamientos no farmacológicos y no empleamos adecuadamente los tratamientos farmacológicos. El *Edmonton Staging System* pronostica la dificultad de tratamiento del dolor: el dolor visceral, óseo, no irruptivo, sin existencia de *distress* emocional, sin antecedentes de enolismo o drogadicción es más fácil de tratar que los que tengan componentes contrarios.

Dolor total: El dolor del cáncer es un dolor total⁽¹³⁾ que actúa negativamente sobre la salud física y mental, la capacidad funcional, los recursos económicos y la pérdida del ambiente social. Así pues el paciente con dolor total oncológico presenta necesidades que requieren una asistencia continuada; de tipo físico, procedentes del tumor y sus tratamientos, a tratar por el oncólogo: la desfiguración, el dolor, la debilidad, el estreñimiento y la anorexia; emociona-

les, sociales y espirituales procedentes de la falta de información, ansiedad, depresión, sensación de culpa, desesperanza, la incertidumbre del futuro, el aislamiento, el abandono, los problemas familiares⁽¹⁴⁾; que deben ser tratadas por el psico-oncólogo, junto con la presencia del asistente social, ya que acontecen problemas de rechazo, burocracia, retrasos en las soluciones administrativas.

DOLOR COMO PROBLEMA SANITARIO

¿Es el dolor una enfermedad, o un síntoma? Podemos considerar que el dolor agudo es un síntoma y que el dolor crónico es una enfermedad y como tal debe ser tratada por un médico especialista⁽¹⁵⁾, al contrario que el dolor agudo que puede ser tratado en una unidad multidisciplinar aunque en ambos casos el tratamiento del dolor debe separarse de los sobrecargados servicios de anestesia.

El dolor es igualmente un problema sanitario a resolver por la administración con la planificación de su atención, educación del profesional y de los pacientes, creación de soportes administrativos, documentación y propaganda en una acción conjunta y planificada⁽¹⁶⁾.

Al mismo tiempo que produce una menor actividad y altera la movilidad provocando una atrofia muscular, el dolor oncológico origina un impacto emocional que aumenta el aislamiento e introspección del paciente creando ansiedad, temor, amargura, frustración, depresión que a veces termina en ideación o intentos de suicidio, disminución de la libido y disminución y enfriamiento de relaciones familiares. Y por otra parte, disminución del estado general de salud, dependencia de cuidadores y fármacos, mayor uso de sistemas sanitarios, incapacidad laboral etc.⁽¹⁷⁾

La solución al problema del dolor oncológico tiene por tanto que proceder de la Administración Sanitaria con aumento del gasto sanitario que destina a su estudio y tratamiento, para no producir una queja amplificada por parte del usuario y de sus familiares. Ante la indiferencia con que la Administración acoge el problema poco pueden hacer las iniciativas privadas que en todo o en parte tienen grandes connotaciones crematísticas e interesadas.

La enseñanza universitaria en este momento es casi nula para el estudio del dolor e igualmente existe una ausencia de educación en el paciente por parte de la Administración Sanitaria.

La solución de esta situación supone proveer de un soporte administrativo con fondos propios y los estudios de identificación de las posibles mejoras del proceso de tratamiento del dolor, con la creación de Comités del Dolor en los Centros Sanitarios y de la documentación adecuada (ej. Guías Médicas etc.)⁽¹⁸⁾

Igualmente es necesaria la creación de una serie de programas divulgativos y formativo científicos, documentos de consenso como los que en España patrocina Janssen Cilag con el Auspicio de la SEOM.

Todo ello daría lugar a una serie de soluciones que conllevarían:

a) En el **Paciente**: la educación sanitaria que incrementará el deseo de una mejor atención, —aunque bien es verdad, que según quien lo estudie, esta educación mejora el tratamiento⁽¹⁹⁾o realmente no actúa sobre el mismo⁽²⁰⁾—.

b) En el **Médico** una mayor dedicación, con la creación de la figura del especialista en dolor, con mayores conocimientos específicos, mejores habilidades comunicativas y protocolización pormenorizada del estudio y tratamiento del dolor mediante Guías Médicas y

consolidación de los Cuidados continuados en oncología⁽²¹⁾.

c) Para la **Administración** conllevaría menos declaraciones institucionales y revisiones por expertos y más soporte económico y administrativo para una mayor formación en los planes de estudios universitarios, apoyo a las estructuras, unidades y pacientes etc⁽²²⁾.

DOLOR COMO SÍNTOMA DEL CÁNCER

De todos los síntomas que produce el tumor canceroso a lo largo de su evolución, el síntoma que mejor se controla es el del dolor (en el 70% de los casos, para lo que en el 52,6% de ellos se utilizan fármacos opioides). En el caso del cáncer avanzado los síntomas son frecuentes son los que se exponen en la tabla 1⁽²³⁾. Como puede observarse, al paciente le preocupan más la debilidad y la pérdida de peso que el dolor, que muchas veces considera consustancial con el cáncer.

La frecuencia del dolor por estadios tumorales es la siguiente: a) estadios iniciales: 15% de los pacientes; b) estadios medios: 30% de los pacientes; c) cáncer

metastáticos: 74% de los pacientes; d) enfermedad terminal 87% . En cuanto a la intensidad del dolor, varía desde: leve 20%; moderado 50%; intenso 30%; irresistible 13%; con la característica de que si no se trata siempre es progresivo⁽²⁴⁾.

La prevalencia de dolor en el cáncer avanzado según la etiología del mismo es la siguiente⁽²⁵⁾: a) tumores óseos primitivos, ORL, próstata, sarcoma partes blandas: 80-85%; b) cáncer ginecológico y urológico, rigen desconocido, melanomas: 75%; c) cáncer gastrointestinal y mama: 56-60%; d): cáncer de pulmón y SNC: 45%; e) linfomas: 20%.

Los síndromes clínicos presentes en el dolor crónico oncológico son los siguientes:

1. Producidos por el tumor 80% con un componente nociceptivo, (visceral, óseo), por infiltración partes blandas, o neuropático, o bien, lo que es más frecuente, de tipo mixto, incluyendo a ambos el de metástasis óseas, compresión nerviosa, infiltración de tejidos blandos⁽²⁵⁾, complicaciones viscerales, espasmos musculares, linfoedema, hipertensión intracraneal o miopatías.

Tabla 1. **Síntomas más frecuentes en el cáncer avanzado**⁽²³⁾

Síntomas	% prevalencia	% Percepción por el paciente	% Preocupación
1. Dolor	82	63	38
2. Tristeza	76	65	26
3. Debilidad	67	86	50
4. Adormecimiento Diurno	62	68	20
5. Anorexia	64	65	45
6. Pérdida de peso +10%	60	72	32
7. Estreñimiento	59	53	30
8. Disnea	50	43	30
9. Nauseas	38	39	27
10. Insomnio	37	52	26

2. Síndromes paraneoplásicos 3%.
3. Relacionados con el tratamiento 5%.
Post-Cirugía⁽²⁶⁾, radioterapia o quimioterapia, colostomía, adherencias, neuralgias post-quirúrgicas, fibrosis pos-radiaciones, náuseas, malestar post-quimioterapia.
4. Astenia debilidad, estreñimiento, etc. 5%, espasmos peneales por catéteres, capsulitis hombro, úlceras decúbito.
5. Enfermedades concomitantes, (frecuentemente músculo-esqueléticas) 15%.

PRESCRIPCIÓN ANALGÉSICA

Ante la necesidad de enfrentarse al tratamiento del dolor en un enfermo con cáncer debemos recordar que son esenciales:

- La realización de una Historia Clínica en la que se incluyan: medicaciones efectuadas, efectos secundarios, hábitos, dietas, etc.
- Conocimientos actualizados de la farmacología analgésica.
- Evaluación de la necesidad de la medicación.
- Simplificación de la administración farmacológica.
- Vigilancia de los efectos adversos y de los abandonos.
- Utilización de las nuevas drogas con el cuidado necesario hasta su total conocimiento.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Ante la aparición de un dolor oncológico perfectamente diagnosticado como tal y en uno de nuestros pacientes deberemos recordar que la *Lex Artis ad Hoc* exige conocer⁽²⁷⁾:

1. Que el tratamiento del dolor es una urgencia oncológica.
2. Que se debe saber simplificar la administración de analgésicos.

3. Que se deben dar al paciente directrices clínicas sencillas.
4. Que la administración debe ser con hora fija (anterior a la presencia del dolor) y continuada.
5. Que se debe emplear siempre medicación oral o transdérmica y nunca o casi nunca inyectada.
6. Que las prescripciones terapéuticas deben ser escritas y legibles.
7. Que hay que vigilar cuidadosamente los efectos secundarios que produzca.
8. Que es imprescindible el empleo de coadyuvantes farmacológicos (depresión, etc.).
9. Que hay que tratar de forma eficaz el insomnio
10. Que debemos procurarnos el apoyo de un familiar motivado e inteligente (cuidador)
11. Se deben promover el uso de servicios a domicilio para el cuidado del dolor oncológico.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El médico ante su enfermo debe recordar y hacerle conocer: que el dolor es aliviado; que las medidas del tratamiento del dolor van a ser paralelas a las del tratamiento del tumor; que el tratamiento del dolor va a procurar el alivio del mismo para mantener su calidad de vida y que el dolor lo vamos a tratar, en principio, de forma agresiva por lo que se pueden presentar determinados efectos secundarios, reversibles, para una vez conseguida la analgesia, bajar las dosis de medicación hasta aquellas que produzcan únicamente analgesia.

TRATAMIENTO INADECUADO

Los grupos de población con riesgo de padecer un inadecuado tratamiento

del dolor pertenecen generalmente a minorías marginadas socialmente, entre las que se encuentran⁽²⁸⁾:

1. Ancianos mayores de 85 años
2. Minorías raciales marginadas, más si además son mujeres
3. Pacientes con ausencia de medios económicos
4. Pacientes con déficit sensorial
5. Pacientes con mayor número de fármacos prescritos

Por todo ello el oncólogo debe recordar siempre que es preciso personalizar e individualizar: Fármaco, Vía y Dosis de acuerdo con las características de su paciente.

BARRERAS PARA UNA MEDICACIÓN ADECUADA

Debemos recordar que una analgesia adecuada procede de una adecuada medicación y que los principales defectos para conseguirla proceden de:

1. Inadecuada valoración 22% (25% del personal sanitario infravalora el dolor).
2. Dosificación inadecuada (por supuesto peligro de adicción) 19%.
3. Falta de comunicación.
4. Intento de control de enfermedad y no del dolor.
5. Falta de dedicación del facultativo: (quirófano, desconocimiento, miedo, desgana, burn out).
6. Supuestas políticas sociales restrictivas del gasto farmacéutico.
7. Polifarmacia. Se deben vigilar estrechamente las principales causas de polifarmacia: tratamiento por varios médicos; medicación por síntomas, continuación de antiguas medicaciones, predisposición médica.
8. Polidependencia del paciente de múltiples cuidadores que volatilizan la atención sobre el mismo. Un médi-

co, un paciente y cuidados continuos hasta el final de la vida.

Tabúes

No solo existen posturas inadecuadas por parte de los profesionales en el tratamiento del dolor, sino que debemos tener en cuenta que por variadas razones, el paciente, se enfrenta igualmente a una serie de tabúes que impiden el conocimiento por parte del médico de la amplitud del dolor y de la bondad o no de su acción terapéutica, entre ellos se incluyen:

1. El 22% de los pacientes con dolor, no consultan o lo hacen de forma tardía.
2. Una vez medicados y aunque la analgesia sea inadecuada, se crea para no perder la estima del médico, una conspiración del silencio para protegerle, negando la realidad de la escasa respuesta analgésica encontrada.
3. Existe en una capa importante de la población una actitud hostil hacia el empleo de los mórficos (20%), al unirlos a una etapa terminal de la enfermedad. (mórfico-muerte) creándose un círculo vicioso que induce → Actitud hostil → Dolor → Uso de mórficos → proximidad de la muerte → Miedo a los efectos secundarios → Miedo al acostumbamiento → Falta expectativas cura → Destrucción de la persona → actitud hostil.
4. Así mismo es frecuente, el 36 % de los españoles así lo piensan, por un fatalismo casi suicida, que el dolor va unido de forma indeleble al cáncer y dicha creencia dista mucho de poder ser modificada fácilmente.
5. Segundas opiniones de los vecinos, de los amigos, de la familia e incluso de médicos ajenos al guía del proceso.
6. Aislamiento emocional (rigidez del cuidador).
7. Automedicación.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

Se debe realizar mediante escalas de valoración, respuesta-dependientes y entre las escalas unidimensionales: numérica, descriptiva, verbal o analógica visual, nos quedamos como instrumento de trabajo con esta última (VAS, EVA), más indicadores observacionales como son la evaluación del nivel cognitivo, correlación depresión-dolor y observación directa de los indicadores no verbales de dolor entre otros⁽²⁹⁾, entre los que se incluyen la búsqueda de atención por parte del paciente, movimientos poco frecuentes como el tronco rígido y los puños apretados, la pérdida del auto-control como lloros, hacer muecas, vocalizaciones, gemidos, quejas, gritos o expresiones faciales de tristeza o temor como fruncir el entrecejo o permanecer con los ojos cerrados. En el estudio inicial de nuestro paciente deberemos incluir parámetros medibles sobre estas facetas al menos que nos permitan en su tratamiento tener en cuenta las necesidades sociales, espirituales, físicas y emocionales que se requieren para no perder su integridad psicofísica ante un dolor total.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

El tratamiento del dolor sigue siendo **empírico**, se poseen limitados conocimientos sobre los mecanismos neurobiológicos básicos responsables del dolor y un solo modelo experimental animal: dolor en el cáncer óseo con implantación de células del sarcoma murino en fémur de ratón⁽³⁰⁾. Sin embargo el tratamiento debe no solo basarse en esa evidencia empírica, sino también en los valores de los pacientes, expresados por las asociaciones de los mismos y en los deseos personales basados en la información recibida.

El tratamiento del dolor oncológico es eficaz en el 85-90% de los casos combinando:

- Tratamiento antitumoral, hormo/quimioterapia antiálgica, radioterapia paliativa 80%
- Tratamiento farmacológico, analgésico, co-adyuvantes
- Terapias invasivas: bloqueos nerviosos periféricos; catéteres epidurales; cirugía limpieza
- Terapias apoyo: psicológico; social; familiar.

Hay pues que comprender de una vez por todas, que un dolor total como el oncológico, debe de ser tratado con todo el arsenal terapéutico disponible y desde el principio⁽³¹⁾.

HORMONOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

En pacientes no tratados o en aquellos con tumor que respondan a hormonoterapia o quimioterapia hay mejoría del dolor, astenia, anorexia y síndrome constitucional, si se aplican dichas terapéuticas. La respuesta aparece entre la 1ª y la 6ª semana, por ejemplo en: linfomas, tumores germinales, *Oat Cell* Pulmonar, Mama, próstata, endometrio, etc.

RADIOTERAPIA

La radioterapia es una modalidad analgésica eficaz en el 80% de los pacientes con metástasis óseas y de partes blandas, compresión epidural o extradural de medula espinal; compresión por adenopatías retroperitoneales etc. Se puede utilizar en forma de radioterapia externa o radiofármacos (cloruro de estroncio, Samario).

Son mínimas las causas de abandono del tratamiento por los efectos secundarios producidos: 7% por empeoramiento del dolor (que siempre sucede al principio); 3% por muerte; 3% por progresión

tumoral y no disminución del dolor; 2% por requerimiento del paciente; 1% por toxicidad motivada por el tratamiento.

CIRUGÍA

Empleada en sus diferentes formas: Paliativa: efectuando derivaciones intestinales, cirugía de aseo, traqueostomías, osteosíntesis de las fracturas, o Neurocirugía del dolor: bloqueos analgésicos; procedimientos ablativos; catéteres epidurales; implantes quirúrgicos, etc.

TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

No debemos perder nunca de vista que el tratamiento del dolor oncológico se debe realizar, desde el principio, por vía oral o transdérmica⁽³²⁾ y no inyectando los fármacos; que el dolor oncológico requiere prontamente tratamiento con mórficos; que el dolor oncológico de no mediar alguna medida terapéutica es siempre progresivo y que la administración de mórficos en el dolor oncoló-

gico no produce la aparición de toxicomanías por los mismos.

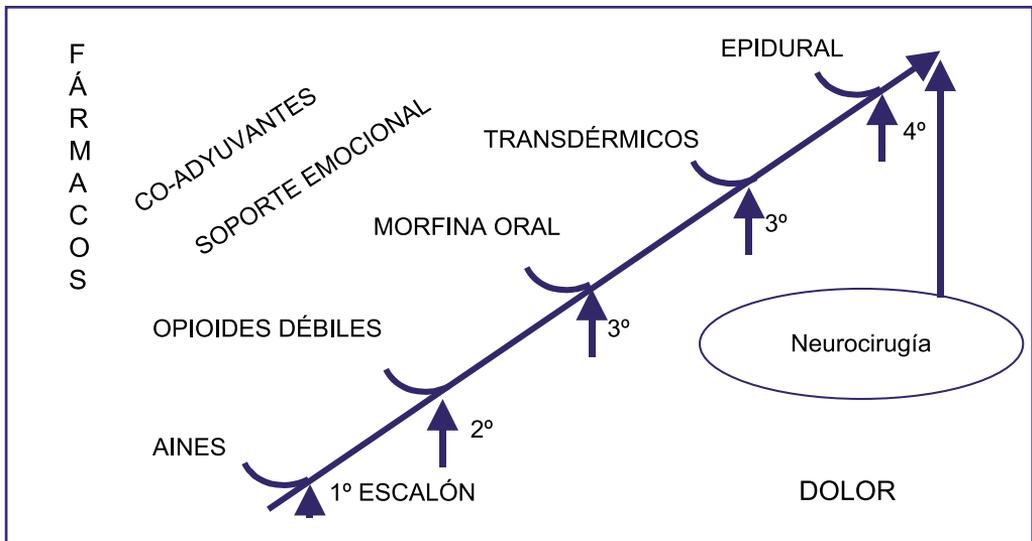
Escalera OMS

Sigue siendo válida la escalera de la OMS como guía para la introducción de fármacos secuencialmente en el tratamiento del dolor, pero teniendo en cuenta el concepto de Ascensor para su más rápida acción⁽³³⁾.

Primer Escalón

1. Inhibidores centrales prostaglandinas. Paracetamol: Dosis de más de 3,6 gr/día producen igual riesgo gastrointestinal que AINES⁽³⁴⁾.
2. Inhibidores periféricos: Aines, Aspirina, con protección gástrica; Aceclofenato menor riesgo⁽³⁵⁾.
3. Inactivadores de los receptores: Metamizol⁽³⁶⁾.
4. Inhibidores de la Cox 2: Valdecoxid – parenteral. Dolor agudo; Ahorro de opiáceos. Cuidado con las contraindicaciones.

Figura 1. Escala analgésica de la OMS



Segundo Escalón

En el que se recomiendan opiáceos débiles como el: Tramadol, con las características siguientes:

- Estructura similar a la codeína con menos problemas
- Formulaciones: Oral: gotas, comp. liberación retard (cada 12 hr.) o prolongada (cada 24 hrs.)
- Dosis amplias 150 - 400, Retard
- Comenzar por la noche y dosis bajas. No produce estreñimiento. No es antipirético
- Posibilidad de combinación Paracetamol (325 mgr)-Tramadol (37,5 mgr).
- Poca depresión respiratoria y estreñimiento sin efectos AINES.

En el dolor óseo presenta un 83% de respuestas; en el dolor visceral un 65%; y en el dolor neurogénico un 33%.

Tercer Escalón

La terapéutica del dolor oncológico puede ser confusa. Sólo la morfina es una opción clara, proclaman algunos oncólogos jóvenes y en parte es verdad, por ello, su empleo debe adelantarse en la escalera analgésica para el dolor oncológico.

Los analgésicos opiáceos se pueden clasificar en base a las interacciones⁽³⁷⁾ con los receptores en:

1. Agonistas: Morfina, Codeína, Oxiconona, Dihidrocodeína, Oximorfona, Hidromorfona, Levorfanol, Fentanilo, Metadona, Propoxifeno, Meperidina
2. Agonistas Parciales. Buprenorfina, Butorfanol, Nalbufina.
3. Agonistas o Antagonistas: Pentazocina, Naloxona.

Morfina

Es el fármaco guía por excelencia, debe ser utilizado siempre como prime-

ra opción en su forma oral, como Sulfato de morfina normal o de liberación retardada, solución oral o como Clorhidrato morfina por vía subcutánea, i.v., i.m., intratecal, etc.⁽³⁸⁾

Fentanilo Transdérmico

Es un Opiáceo Sintético –agonista– de la familia de la Meperidina, 80 veces más potente que morfina⁽³⁹⁾ y que produce analgesia en pacientes resistentes a la misma. Normalmente se emplea en segunda línea terapéutica del 3^{er} escalón.

Ventajas: No se asocia a “morfina” y produce menos estreñimiento (27%)⁽⁴⁰⁾

Inconvenientes resueltos: Mejorada absorción “matrix”; Colocación menos dificultosa. Dosis intermedias – se puede cortar el parche.

Se recomienda comenzar por 12,5 ó 25 µg/h. Se da una mayor absorción en fumadores y pacientes con fiebre, en donde se debe cambiar cada 48 horas.

Fentanilo Transmucosa

Empleado en el tratamiento del dolor agudo o irruptivo, a través de su absorción por la mucosa oral (el área sublingual está ricamente vascularizada). El citrato de fentanilo transmucoso oral presenta una acción de comienzo rápida (5 minutos) y de corta duración (4 horas). Su fácil utilización en chupa-chups y vía no invasiva, le hacen el método más cómodo de tratamiento del dolor incidental.

Oxiconona

Buen fármaco que puede utilizarse desde primera línea⁽⁴¹⁾. Se comporta como un agonista total, con afinidad sobre todo por los receptores. Su absorción no se ve afectada por los alimentos, por lo que puede darse en las

comidas. Contraindicada en las insuficiencias renal y hepáticas graves. Sus efectos adversos son similares a los de la morfina, aunque esta produce más casos de prurito, mareo y alucinaciones⁽⁴²⁾. Su indicación es para cualquier tipo de dolor oncológico, incluido el dolor neuropático.

Brupermorfina

Fármaco para administrar en parches y como cuarta opción ante el fracaso en el control del dolor de morfina, Fentanilo y Oxycodona o en la rotación de opioides⁽⁴³⁾. Es un fármaco huérfano que no se estudia en el tratamiento del dolor por parte de Laboratorios, por su escaso precio, por lo que no se conoce bien su acción, contraindicaciones, etc. Un mes de Morfina oral retardada tiene un costo de 144 €, un mes de Metadona 11 € (dosis cada 12-24 hrs.). En los últimos 10 años no se ha llevado a cabo una sola investigación de la industria farmacéutica.⁽⁴⁴⁾

Dosis equianalgésicas

40 mgr de Morfina → 25 µg/h de Fentanilo Transdermico → 20 mgr de Oxycodona → 35 µg/h de Bupremorfina Transdermica → 400 mgr de Codeína o Hidrocodeína⁽⁵⁰⁾

Efectos secundarios de los Mórficos

Podemos dividirlos según el momento de producción en:

1. Iniciales: náuseas y vómitos, somnolencia, inestabilidad, confusión.
2. Tardíos: estreñimiento (todos los pacientes deben tomar laxantes), diaforesis, náuseas y vómitos, somnolencia, depresión.
3. Ocasionales: sequedad de boca, mioclonías, intolerancia a la morfina, anorexia, neurotoxicidad.

Según el órgano afectado se pueden clasificar los efectos secundarios en:

- a) Gastrointestinales: xerostomía; náuseas, vómitos (2/3 toman antieméticos), estreñimiento (todos toman laxantes)
- b) Sistema Nervioso Autónomo: retención urinaria, hipotensión postural,
- c) Sistema Nervioso Central: Alteraciones cognitivas, somnolencia, alucinaciones, delirium, crisis Cheyne-Stokes, depresión respiratoria, convulsiones en el sueño, hiperalgesia, mioclonias, visión borrosa, síndrome neurotóxico.
- d) Cutáneos: sudoración, ictiosis.

En cuanto a la diferenciación entre Morfina y Fentanilo, parece que todos los autores se inclinan por que los efectos secundarios de este son menores que los de la Morfina⁽⁴⁵⁾. Aunque quizá a costa de un precio ligeramente más elevado del tratamiento. Se ha estudiado la administración de Fentanilo en dolor oncológico sin empleo del 1^{er}. Eslabón con buenos resultados analgésico y sin efectos secundarios⁽⁴⁶⁾.

Tratamiento de la neurotoxicidad inducida por opioides

La presencia de confusión o mioclonias en el paciente que toma mórficos, debe ser tratada con: reducción de la dosis, discontinuación, rotación de opioides —que debe efectuarse mediante el empleo de las tablas de conversión de opioides⁽⁴⁷⁾, modulación circadiana, hidratación— con respecto a la sensación de sed, recordad que según Flores, incrementa no solo la toxicidad del mórfico, sino también la intensidad del dolor percibido por el paciente—, y empleo de Psicoestimulantes (Metilfelinato)⁽⁴⁸⁾.

En cuanto al tratamiento del delirium, síntoma más frecuente de lo que aparece en las estadísticas, presenta siempre

una etiología multifactorial, siendo inducido por opioides en el 60% de los casos y resultado reversible en el 50% de los mismos.

Se debe emplear para su tratamiento la hidratación, suspensión de psicofármacos, reducción de la dosis, rotación de opioides, o bien retirada de los mismos.

La rotación de opioides produce reducción de efectos indeseables⁽⁴⁹⁾ (neurotoxicidad, NIO), manteniendo la eficacia. En el 65% de los casos se controla. El cambio de opioide y/o de vía administración puede efectuarse según el siguiente esquema:

Morfina → Fentanilo → Oxiconona → Buprenorfina → Metadona → Morfina.

En la aparición de los efectos secundarios de los opioides deben tenerse en cuenta la presencia de: a) comorbilidades, enfermedades de SNC: metástasis cerebrales, ACVA; b) enfermedades metabólicas: deshidratación, hiperkalemia, hipomatrenia, fallo renal y hepático, hipoxemia, hiper o hipocalcemia, sepsis/infección, obstrucción intestinal, náuseas o vómitos de repetición.; c) inatrogénicas: efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia, así como, d) la interacción o posibilidad de Intoxicaciones medicamentosas por fenotiacinas, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, pentazocina, indometacina, cimetidina, digoxina, beta-bloqueantes, diuréticos, antropina, sulfonamidas, fenitoína, antiparkinsonianos

Coadyuvantes

Deben administrarse para controlar los síntomas no controlables por los analgésicos y justamente con ellos.

1. Los corticoides (dexametasona) en la compresión neurológica, hipertensión intracraneal, dolor óseo severo junto a protección gástrica.

2. Ansiolíticos, generalmente benzodiazepinas, en el insomnio, náusea anticipatorio o espasmos musculares cuidando la sedación diurna y la excitación paradójica.
3. Espasmolíticas, (Hisocina, loperamida), para los espasmos gastrointestinales o de vejiga.
4. Antiespasmódicos para los espasmos musculares junto a la benzodiazepinas.
5. Difosfonatos: Pamidronato etc. para el dolor producido por las metástasis óseas. Cuidado con las incompatibilidades.
6. Antihistamínicos, en el prurito, alergia, agitación (Hidroxina, difenhidramina).
7. Neurolépticos: como antieméticos, sedantes, insomnio, (Haloperidol Clopormarina, etc.).
8. Anticonvulsivantes para las neuralgias, disestesias urentes, dolor neuropático (Carbamazepina, Gabapentina)

Los antidepresivos presentan un efecto analgésico, en un metaanálisis de 36 trabajos⁽⁵¹⁾, nos recuerdan:

1. Los síntomas del dolor y la depresión son muy parecidos
2. Los antidepresivos suprimen dolor a dosis que no afectan el cuadro depresivo⁽⁵²⁾
3. El primer antidepresivo con indicación como fármaco analgésico Duloxetina ha aparecido ya en el mercado para el dolor con componente neuropático.

El sufrimiento de un dolor crónico y los síntomas emocionales y físicos que pueden darse en la depresión podrían compartir mecanismos neuroquímicos comunes. Los principales sistemas implicados en ambos casos podrían ser, además del sistema noradrenérgico (NA) y el serotoninérgico (5-HT), la dopamina, el GABA, la adenosina, la sustancia P,

canales iónicos del potasio (K⁺), sodio (Na⁺) o calcio (Ca⁺⁺), el propio sistema opioide o incluso las prostaglandinas del sistema nervioso central. Estos mecanismos comunes podrían verse afectados por los antidepresivos y por los opiáceos. De ahí que los antidepresivos ejerzan un efecto analgésico y algunos opiáceos, efectos antidepresivos.

Con todo, los autores⁽⁵³⁾ creen que los psicofármacos empleados de forma exclusiva tienen poca eficacia y que esa eficacia mejora con la intervención psicoterápica, “la presencia y la palabra del médico” y es que muchas veces: “Escuchar es mucho más importante que hablar”⁽⁵⁴⁾

Hay que tener por último en cuenta la altísima frecuencia de automedicación que se ha producido desde la exclusión de especialidades, pues ya no vemos 1/3 de enfermedades comunes y el 35% de reacciones adversas son por automedicación de antibióticos, ansiolíticos, antidepresivos y analgésicos.

Cannabinoides

El Dronabinol y Nabilona presentan un nivel de analgesia parecida a la codeína con mayores efectos secundarios⁽⁵⁵⁾.

Se pueden utilizar en el dolor neuropático asociados a otros opioides. Actúan aumentando la síntesis y liberación de opioides endógenos, con acción sobre varios receptores diferentes. Su situación sigue siendo indefinida, mientras en Cataluña se lleva a cabo un plan piloto para su utilización médica, en Francia se inicia una campaña de desintoxicación con 100 centros de día para frenar su empleo como droga. En principio parece ser que no debemos dudar que en oncología mejoran sueño y dolor. Se deben dar por vía sublingual o supositorios⁽⁵⁶⁾, nunca fumándolos. El efecto secundario más llamativo es la

sequedad de boca⁽⁵⁷⁾. Conviene revisar para su uso el “Prospecto del Cannabis” del colegio de farmacéuticos de Barcelona.⁽⁵⁸⁾

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Existen una serie de sustancias “Naturales” que formando parte del folklore de los pueblos o de las leyendas urbanas se emplean como “analgésicos naturales”, lo que parece que les hace inocuos y sin efectos secundarios como son:

1. Bálsamo del Tigre Rojo o Blanco compuesto por: Alcanfor, Mentol; Aceite Cayeput; Menta y Clavo
2. Harpagofito o Garra del Diablo del desierto Kalahari. Principio activo: Harpagosido
3. Grosellero negro y el helicriso, el polvo de jengibre, el Arnica y el aceite esencial de romero⁽⁵⁹⁾

Todos ellos gozan de inmerecidas propiedades analgésicas.

DOLOR NEUROPÁTICO

En un Dolor de difícil tratamiento y un componente de múltiples dolores de origen oncológico, se trata con anticonvulsivantes como la Gabapentina o la Pregabalina o Topiramato⁽⁶⁰⁾ y últimamente con Oxidodona, siendo una pauta eficaz la combinación de Oxidodona + Gabapentina a dosis menores⁽⁶¹⁾.

FUTURO

En los últimos años del pasado siglo y primeros del presente, los farmacólogos han descubierto más fármacos analgésicos que en el resto de la historia del hombre. Los avances en analgesia continuarán con la aparición de:

1. Nuevos analgésicos clásicos: AINES con menos efectos secundarios: Me-

loxican, Nabumetone, derivados del Tramadol.

2. Nuevos mecanismos acción: antihiperalgésicos, capsaicina⁽⁶²⁾.
3. Nuevos coadyuvantes: anticonvulsivantes como Lanotrigine (bloqueo canales Na).
4. Rutas alternativas de administración: Transdermica, Alfentanilo, Sufentanilo, Parches electrónicos, Parches de Lidocaína.
5. Dianas para nuevos fármacos, como antagonistas de la transmisión moduladora central que actúen sobre los receptores de adenosina; receptores de tacikina (nk-1 y nk-2); o NMDA (N. Metil-aspartato).
6. Sustratos neuroquímicos análogos a los $\alpha 2$ adrenoreceptores; colecistoquininas; galaenina; neuropeptidos; somatostatina.
7. Sustratos neuroquímicos inhibidores de anandamida (cannabinoide cerebral) con mecanismo sinérgico al de los mórficos que actúan sobre los receptores CB1 y CB2.
8. Acción sobre los receptores periféricos como agonistas de las bradikininas (receptores b1 y b2); análogos capsaicina; inhibidores de las citoquinas, factores crecimiento epidérmico y necrosis tumoral.
9. Bloqueos de transmisión nociceptiva como el bloqueo de los canales selectivos del sodio (toxina del pez globo) o del calcio, (toxina del caracol marino (*Prialt*®).

Todos los fármacos actúan a varios niveles de los indicados y a otros desconocidos, por lo que muchas veces su clasificación es difícil

MUERTE DIGNA

Si nuestro paciente debe morir, que lo haga como un ser humano⁽⁶³⁾, lo más dignamente posible, o sea, con toda

nuestra ayuda para que sean posibles en la espera de ese momento, la desaparición del dolor, el alivio de conflictos emocionales, la continuidad de relaciones familiares, la comprensión de las limitaciones impuestas por la enfermedad por parte del enfermo y sus familiares, en una palabra, con el mínimo sufrimiento posible, junto a la continuación de aquellas actividades que pueda realizar.

Y cuando llegue el final, cuando llegue el final tratemos de recordar que

- Tratar el dolor es tratar a un ser humano que sufre.⁽⁶⁴⁾
- El 90% de las defunciones se produce en instituciones sanitarias.
- Los mórficos y sedantes se utilizan para el control de síntomas y también, amparándose en la doctrina del doble efecto, en la sedación final⁽⁶⁵⁾

“Amor y muerte nacen con igual fin. El amor ensalza la vida. La muerte acaba con su dolor” (*Leopardi*).

VADEMECUM⁽⁶⁶⁾

- Ácido acetilsalicílico: AAS® comp. 100 y 500 mgr.
- Metamizol Mg.: Nolotil® cap. 500 mgr. amp. 1 gr. Supositorios 1 gr. y 500 mgr.
- Paracetamol: Dafalgan®. Efferalgan® comp. efervescentes 1 gr., comp. 500, sobres efervescentes 500, solución 24 mgr/ml; gotas 100 mg/ml; supositorios 250/500 mgr.
- Ibuprofeno Lisinato: ALGISDIN 600®
- Aceclofenaco: Airtal® comp. 100 mgr.; sobres 100 mgr.; inyectables 150 mgr.
- Dexketoprofeno: Enantyun® 120: 25 mgr. sobres.
- Tramadol: Adolonta® cap. 50. Retard de 100, 150 y 200; Supositorios 100 y amp. de 100 mgr.
- Tramadol 37,5 + Paracetamol 325: Zal-diar® comp.

- Morfina. Hidrocloruro: Braum® 1% (10 mg/ml) 2% (20 mg/l) amp. 1 ml.; i.v. im sc, epidural intratecal
- Morfina Sulfato: Sevredol® 10 y 20 mgr.
- Morfina sulfato: Oramorph® oral líquido en unidosis, 2 mgr/ml; 6 mg/ml; 20 mg/ml; solución oral 2 y 20 mgr/ml
- Morfina sulfato de liberación controlada: MST continus®. 10, 30, 60 y 100 mgr.
- Fentanilo TTS: Durogesic Matrix® parche transdérmico 15, 25, 50, 75 y 100 µg.
- Fentanilo citrato: Actiq® de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 µg
- Oxidodona hidrocloruro retardada: Oxycontin® comp. 10, 20, 40 y 80 mgr.
- Oxidodona hidrocloruro acción rápida: Oxynorm® de 5, 10 y 20 gr.
- Bupremorfina parche transdérmico: Buprex® de 35, 50 y 75 µg /h
- Gabapentina: Neurontin® comp, 600 y 800 mgr
- Pregabalina: Lyrica® 25, 75, 150 y 300 mgr. en cap.
- Samario Lexidronan: Quadranet®.
- Acido Zoledronico: Zoladex® 4 mgr. i.v.
- Ibandronato: Bondronat® i.v. 6 mgr.; oral 50 gr en comp.
- Capsaicina crema: Capsicin®
- TCH: Marinol® cap.
- Nabilona: Cesamet® (caquexia)
- TCH + Cannabidiol: Sativex aerosol®.
- Bloqueo endocannarabinoides. Acomplia® (obesidad)
- Duloxetina: Cymbalta® 60 mgr
- Topiramato: Topamax® 25, 50 y 100 mgr.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tetsuo Koyama, John G. McHaffie, Paul J. Laurienti, and Robert C. Coghill The

subjective experience of pain: Where expectations become reality. PNAS 2005; 102: 12950-55.

2. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Buehler JA, Xu K, Xu Y et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science. 2003; 299(5610):1240-3.

3. Trebino CE, Stock JL, Gibbons CP, Naiman BM, Wachtmann TS, Umland JP et al Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase Proc Natl Acad Sci 2003; 100(15): 9044 -9.

4. Garcia-Martinez C, Humet M, Planells-Cases R, Gomis A, Caprini M, Viana F et al. Attenuation of thermal nociception and hyperalgesia by VR1 blockers. Proc Natl Acad Sci 19;99(4):2374-9.

5. Hoffmeister F, Tettenborn D. Calcium agonist and antagonist of dihydropyridine type: anticonceptive effects, interference with opiate-u-receptor agonists and neuropharmacological actions in rodents. 1986;90:299-307.

6. Díaz-Rubio E, Dorta J, Moreno Nogueira JA. El control del dolor oncológico, un problema clínico sin resolver. Revis Cáncer 2000; 14 (Supl 5): 34-5.

7. Documento de consenso. Dolor Irruptivo Madrid: Ferrer Farma 2002.

8. Valentín V, Camps Carlos, Carulla J, Casinello J, Dorta J, Jara C et al. Tolerabilidad y efectividad del citrato de fentanilo oral transmucosa en el tratamiento a largo plazo del dolor irruptivo en pacientes oncológicos: estudio ECODIR. Clin Transl Oncol 2005; 17 (5): 205-12.

9. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. J Pain Symptom Manage 2003; 26: 769-75.

10. Laborit H. Mecanismos y terapéutica del dolor 23-26. Trib Méd 1976; 3(16): 23-6.

11. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS. Dolor iatrogénico. Oncología 2005; 28(3): 139-43.

12. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menendez PR, Pogany CE, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002; 95:2230-6.
13. Saunders CM. Cuidados de la enfermedad maligna terminal. Barcelona: Salvat, 1980.
14. Sator-Katzenschlager SM, Schiesser AW, Kozek-Langenecker SA, Benetka G, Langer G, Kress HG Does pain relief improve pain behavior and mood in chronic pain patients? *Anesth Analg*. 2003; 97(3):791-7.
15. Declaración de la EFIC sobre el dolor crónico como un grave problema sanitario. Una enfermedad por derecho propio. *Boletín de la SED* 200; 1 (2): 12-6.
16. Brennan F, Cousins MJ El alivio del dolor como un derecho humano. *Rev Soc Esp Dolor* 2005. 12:17-23.
17. Blengini C, Jaranson DE, Ryan KM. Italia reforma la normativa nacional para el tratamiento del dolor en cáncer y opioides. *Med. Pal* 2004; 11(4): 265-70.
18. National Cancer Institute. Control del dolor. Guía para el paciente de cáncer y sus familiares. [Documento en Internet] [acceso 14 de marzo 2006] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/control-del-dolor.pdf>.
19. Clotfelter CE. The effect of an educational intervention on decreasing pain intensity in elderly people with cancer. *Oncol nur Forum* 1999; 26(1):27-33.
20. Desbiens NA, Wu AW. Pain and suffering in seriously ill hospitalized patients. *J Am Geriatrics Society* 2000; 48(5 Suppl):S183-6.
21. Editorial. Ending the pain in Spain. *Nature* 2004. 428:1.
22. Balducci, L. Calabresi, P. Monfardini, S. Repetto, L. Aapro M. SIOG: International Society for Geriatric Oncology. *Cancer-Futures* 2002; 1: 153-8.
23. Bayés Sopena R. Psicología del sufrimiento y de la muerte. Barcelona: Martínez Roca, 2001.
24. Esteban S. Normas de la OMS para el tratamiento del dolor de origen neoplásico. *Dolor; Suplemento* 1/1988: 9-15.
25. Busquets i Duran X. Atlas de dolor en cáncer. Madrid: Janssen-Cilag, 2002.
26. Fujita F, Lahmann B, Otsuka K, Lyass S, Hiatt JR, Phillips EH. Quantification of pain and satisfaction following laparoscopic and open hernia repair. *Arch Surg* 2004; 139: 596-602.
27. National Cancer Institute. Highlights of patient management [Documento en internet] [acceso 15 de marzo de 2006] Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/pain/healthprofessional>.
28. Viganò A, Bruera E, Suárez-Almazor ME. Age, pain intensity, and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer* 1998 15;83(6):1244-50.
29. Castel A. Evaluación del dolor en el paciente Geriátrico. VII Reunión de la SED. 12 Mayo 2004.; 21-22.
30. Scheweí MJ, Honore P, Rogers SD, Salak-Johnson JL, Finke MP, Rammaraine ML, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the hospital of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J. Neurosci* 1999; 19; 10886-97.
31. Davis MP, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Controversias in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol*. 2005; 6 (9): 696-704.
32. Cassinello Espinosa, J Situación actual del tratamiento del dolor oncológico. *Revis Cancer (Madrid)* 2005; 19 (suppl 1): 138-41.
33. Torres LM, Calderon E, Pernia, A, Martínez-Vázquez J, Micó JA. De la Escalera al Ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9:289-90.
34. Jack DB. One Hundred years of aspirin. *Lancet* 1997; 350: 437-9.

35. García Rodríguez, LS. Hernández-Díaz, S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12 (5): 570-6.
36. Fortuna J, Silverman D, Malats N, Tardón A, García-Closas R, Serra C Uso de analgésicos y ácido acetilsalicílico en un estudio multicéntrico en España. *Gac. Sanit.* 2005; 19(4): 316-20.
37. Nurmikko TJ, Nash TP, Wiles JR. Control of chronic pan. *BMJ* 1998; 317(7170):1438-41.
38. Davis MP, Weissman DE, Arnold RM Opioid Dose titration for severe cancer pain: A systematic evidence based Review. *J. Palliat Med* 2004; 7(3): 462-8.
39. Fihe G. Fentanyl in the treatment of cancer pain. *Semin Oncol* 1997; 24(5) (Suppl 16): S16-20- S16-27.
40. Lombardi F, Baruffi S. Mattioli M, Ubbiali A, Mattia L, Cova D, Pio Albergo Trivulzio Institute. Milano Italy. A Clinical Evaluation of Transdermal Therapeutic System Fentanyl for pain Treatment in Elderly Cancer Patients. The 8TH International Conference on Geriatric Oncology: Cancer in the Elderly. 21-22 November 2003. Rome Italy. p. 43-4.
41. Domínguez G, Gómez Sancho M, Verd M, Brennan Bourdon LJ. Oxycodona, una opción en el manejo del dolor desde 1917 (14 hidroxí-7,8-dehidrocodeinoma). *Med Pal* 2004; 11(4): 246-63.
42. Davis MP, Varga J, Dickerson D, Walsh D, LeGrand SB, Lagman R Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics pharmacodynamics, and controvesy. *Support Care Cancer* 2003; 11(2): 84-92.
43. Radbruch L, Vielvoye-Kerkmeier A Buprenorphine TDS: the clinical development rationale and results. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003;(133):15-8; discussion 23-4.
44. Ripamonti C, Bianchi M, Bruera E. Methadone: an orphan drug? *J. Palliat Med* 2004; 7 (1): 73-4.
45. Weschules D. Toward Evidence-Based Prescribing at End-of-Life: A Comparative Analysis of Long-Acting Morphine, Oxycodone, and Transdermal Fentanyl and Clinical Outcome Markers in the Hospice Patient. 20 th Annual Meeting of the American Academy of Pain Medicine. Poster 164, March 7th 2004.
46. Ordoñez A, De Castro J. Gonzalez Baron M. Fentanilo transdérmico en pacientes oncológicos sin tratamiento previo con opioides menores. *Rev. Oncol.* 2003; 5 (3): 162-5.
47. Hanks GW. De Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, Mcquay HJ et al. Morphine and alternative opioides in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001. 84(5). 587-93.
48. Ferré F, Vilches Y, Campos L. Utilización de metilfenidato en Cuidados Paliativos. *Med Pal* 2004; 11(2): 107-21.
49. Lyss P, Russell K, Portenoy: Strategies for Limiting the Side Effects of Cancer Pain Therapy. *Semin Oncol* 1997; 24(5 Suppl 16):S16-28, S16-34.
50. Twycross R. Pain relief in advanced cancer. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1994. p 69-183.
51. Mico JA. Antidepresivos y dolor. *Mente Cerebro* 2005; 14: 81-7.
52. Mico, JA. La efe.de.a. da fe. Los antidepresivos son analgésicos. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12:1.2.
53. Sancho Cuesta J. F., López Fernández G. Sancho De Ávila A.: Tratamiento del dolor en el anciano. Punto de vista del Oncólogo. IV Simposium Cáncer en el Anciano. Madrid, 2003. 82-90.
54. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M Placebo in emotional processing— Induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network *Neuron* 2005; 46 (6):957-69.
55. Duran M, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:390-8.

56. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 2005;310(5746):329-32.
57. San Ortiz J, Cara C. Cannabis y sus derivados sintéticos ¿Pueden ser beneficiosos?. *Med. Pal* 2002; 9(3); 120-8.
58. Borrás R. Ús terapèutic del cànnabis. Prospecte del cànnabis per a ús terapèutic. [Documento en Internet] Col·legi de Farmacèutics de la província de Barcelona. Prospecte del Cannabis. Acceso 14 de marzo de 2006]. Disponible en: <http://www.farmaceuticonline.com/inici.html>.
59. Martín AP, Domínguez G, Rodríguez D, Chávez R, Brennan L Cuidados Paliativos en pueblos indígenas mexicanos. *Med Pal* 2004; 11(4): 220-30.
60. Chong MS, Libretto SE. The rationale and use of topiramate for treating neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2003; 19(1):59-68.
61. Gilron A, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. *N.Engl.J.Med* 2005; 352(13):1324-34.
62. Vidal MA, Calderón E, Román D, Pérez-Bustamante. F, Torres LM. Topical capsaicin for the management. of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004.
63. Kitagawa T, Hara M, Sano T, Sugimura T. The concept of Tenju-gann, or "Natural-End Cancer". *Cancer* 1998; 83(6):1061-5.
64. Tadd W, Dieppe P, Bayer T Dignity in health care: Reality or rhetoric. *Rev Clin Gerontol* 2002; 12:1-4.
65. Emanuel, E J. Emanuel, LL The promise of a good death. *Lancet* 1998; 351 Suppl 2: S1121-9.
66. Cassinello J, Camps, C, coordinadores. Guía rápida de tratamiento medico del dolor oncológico. Manual SEOM. Madrid SEOM, 2005.