

Manejo farmacológico del dolor en el paciente oncológico

Catalina Morales- Alpizar¹, Isaías Salas- Herrera²

Resumen

El dolor presenta una fisiopatología muy compleja, donde intervienen elementos que pueden llegar a ser difíciles de controlar. En el cáncer se identifican diferentes tipos de dolor de acuerdo con la o las estructuras afectadas. La proliferación de células neoplásicas puede afectar estructuras somáticas, vísceras, huesos, estructuras del sistema nervioso o tejidos blandos, por lo que el paciente con cáncer puede presentar cualquier manifestación del dolor, incluso de gran severidad. Existen múltiples medicamentos utilizados para el manejo de este tipo de dolor: antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, neuromoduladores, anestésicos locales, esteroides, bifosfonatos y opioides. Los opioides continúan siendo la piedra angular en el manejo del dolor por cáncer, sin embargo, aún hay barreras para su adecuado manejo.

Descriptor: dolor, cuidados paliativos, cáncer, opioides, analgesia.

Recibido: 22 de setiembre de 2003

Aceptado: 13 de abril de 2004

¹ Médico Cirujano. Estudiante de Postgrado Medicina Paliativa en la Universidad de Gales, Inglaterra. Email: catamoralesalpizar@hotmail.com.

² Director del Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos. Email: isaialsalas@racsa.co.cr.

Abreviaturas: NMDA, n-metil diaspartato; AMPA, -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-ácido isoxazolepropionic, M3G, morfina-3-glucorónico; M6G, morfina-6-glucorónico; ADTC, antidepresivos tricíclicos; COX, ciclo oxigenasa; PG, prostaglandinas; TX, tromboxanos; LK, leucotrienos; GABA, ácido gama aminobutírico; ADTC, antidepresivos tricíclicos; IRSS, recaptación de serotonina; EKG, electrocardiograma; VAS, escala visual numérica.

Actualmente se documentan más de diez millones anuales de casos nuevos de cáncer a nivel mundial ¹. Según las estadísticas internacionales, esta cifra aumentará en un 50% en los próximos años, lo que equivaldría a un total de 15 millones de casos nuevos para 2020. La mayoría de pacientes en los países en vías de desarrollo se diagnostican tardíamente, por lo que no hay opciones curativas ².

El reto para tratar el dolor por cáncer es evidente. Con el avance de la enfermedad, de un 60% a un 90% de los pacientes desarrollarán dolor ³. Es muy bien conocido que el dolor por cáncer se trata en forma subóptima, pero se cree que puede ser controlado hasta en un 90% de los casos. El manejo del dolor se ha convertido en un pilar del tratamiento del paciente con cáncer, porque recientemente el tratamiento e invasivo se ha amplificado y diversificado en forma muy importante ⁴.

Los artículos médicos son una forma eficaz de educar y de diseminar la información, por lo que en esta revisión de la bibliografía médica, los autores pretenden ofrecer los aspectos básicos sobre el manejo del dolor por cáncer, con la idea de lograr un mejor uso de analgésicos opioides y no opioides. La mayor parte del escrito se centrará en los medicamentos opioides.

Fisiopatología del dolor

El dolor es una percepción sensorial y emocional desagradable asociada a lesión real o potencial del tejido ⁵.

La nocicepción es un proceso de cambios bioquímicos y neurales que ocurren en respuesta a estímulos perjudiciales. Este proceso se puede dividir en cuatro etapas ⁶: transducción, transmisión, modulación, percepción o integración.

La transducción es aquella donde se transforman el daño tisular y la respuesta bioquímica, en un proceso neural. La inflamación da origen a sustancias como las prostaglandinas, los mediadores inflamatorios de la cascada del ácido araquidónico, la sustancia P, la histamina y la serotonina, que son liberadas de los mastocitos y de las plaquetas. Además, participan sustancias como leucotrienos, bradikinas y sustancias de reacción lenta de anafilaxis^{7,8}. Muchas de estas son productos de la cascada del ácido araquidónico, liberado por la actividad de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa. Por esta razón, los antiinflamatorios no esteroideos son muy eficaces en el manejo de este⁸.

Posteriormente se produce la transmisión, mediante la activación de nervios periféricos que procesan y transmiten la estimulación dolorosa al sistema nervioso central. Estos nervios se llaman nociceptores y existen dos tipos: fibras C, amielínicas y de transmisión lenta, y fibras A-, mielinizadas y de transmisión rápida^{7,8}.

El dolor transmitido por las fibras C es sordo y mal localizado; el dolor transmitido por las fibras A- es punzante agudo y bien localizado. Las estructuras somáticas (piel, músculo y articulaciones) son ricas en ambos nociceptores. Las vísceras tienen más fibras C, lo que explica las características del dolor visceral en comparación con el somático⁹.

Además, existe otro tipo de fibras: las fibras gruesas, A+. Estas no responden a estímulos dolorosos, pero son necesarias en la percepción del dolor. Se formuló una teoría que refiere que, en su ausencia, todos los estímulos serían percibidos como quemantes; la especificidad desaparece cuando estas fibras se bloquean. La convergencia de las fibras gruesas y delgadas en el asta dorsal permite este fenómeno⁹.

La estimulación de las fibras aferentes primarias (las que se encuentran desde el sitio de percepción del dolor hasta el asta dorsal de la médula espinal) produce potenciales excitatorios, gracias a diferentes sustancias: el glutamato provoca una excitación rápida y corta; la sustancia P, una excitación más prolongada y lenta. Tanto la sustancia P como el glutamato se encuentran en los cuerpos neuronales de las fibras delgadas A-. El efecto producido por el glutamato está mediado por receptores: NMDA (n-metil diaspartato), kainato y AMPA (L-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-ácido isoxazole-propionico)¹⁰. Estos R actúan mediante canales sodio/calcio. La excitación de un estímulo breve y agudo se produce a través de receptores AMPA y kainato. El receptor NMDA tiene mayor permeabilidad al calcio; la activación de NMDA ocurre con estímulos más prolongados^{9,10}.

La modulación del proceso se realiza por vías descendentes, que pasan a regiones de la médula espinal, mediante fascículos dorsolaterales y sinapsan con las láminas I, II, V de Rexed. Estas vías inhibitorias del dolor descendentes funcionan

a través de neurotransmisores como: serotonina, noradrenalina, cannabinoides y encefalinas¹¹. Los antidepresivos tricíclicos disminuyen el dolor al actuar en la modulación descendente⁸. Hay varias sustancias neuromoduladoras en fibras delgadas como: péptido intestinal vasoactivo, colecistoquinina, somatostatina y dinorfina¹⁰.

El dolor es más que la transmisión de una señal de la periferia hacia el cerebro; se trata de un proceso multidimensional que abarca experiencias anteriores, emociones, bagaje cultural, motivaciones, dinámica familiar y social. El hipotálamo, el tálamo medial y el sistema límbico están involucrados en experiencias motivacionales y emocionales. Los estados emocionales y motivacionales también tienen gran influencia, por medio de la vía límbica, hipotalámica y de la corteza frontal, en los sistemas inhibitorios descendentes. Este es el proceso de integración o percepción, donde estructuras superiores influyen la transmisión del dolor por estas vías^{10,12}.

Causas de dolor oncológico

El tratamiento del dolor por cáncer inicia con la identificación de su origen, por lo que obtener una buena historia clínica y un examen físico y neurológico completo es de extrema importancia, dado que la caracterización del dolor permitirá categorizarlo (Cuadro 1).

Cuadro 1: Causas más frecuentes de dolor por cáncer

Secundario al cáncer	Secundario al tratamiento
<ol style="list-style-type: none"> 1. Metástasis a hueso <ol style="list-style-type: none"> a. Cuerpo vertebral b. Base del cráneo c. Pelvis d. Huesos largos e. Sitios múltiples 2. Afección tumoral directa <ol style="list-style-type: none"> a. Obstrucción causante de distensión de vísceras huecas b. Obstrucción de conductos de órganos sólidos c. Crecimiento rápido tumoral en órganos sólidos 3. Afección directa en nervios/ plexos o médula espinal <ol style="list-style-type: none"> a. Neuropatía periférica b. Plexopatías (cervical/ braquial/ lumbosacra) c. Síndrome Doloroso Regional Complejo d. Carcinomatosis leptomeningea 4. Afección directa tumoral: vasos sanguíneos <ol style="list-style-type: none"> a. Necrosis b. Ulceración de membranas mucosas (mucositis) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Post-quirúrgico <ol style="list-style-type: none"> a. Toracotomía b. Mastectomía c. Disección de cuello d. Amputación 2. Post-quimioterapia <ol style="list-style-type: none"> a. Polineuritis b. Mucositis/ faringitis/ esofagitis c. Neuropatía periférica 3. Post-radiación <ol style="list-style-type: none"> a. Neuritis b. Osteoradionecrosis c. Plexopatías d. Enteritis/ mucositis

El dolor nociceptivo óseo es el más frecuente; los receptores somáticos son activados en la piel o en tejidos más profundos como músculos y articulaciones. Puede producirse por lesiones metastásicas a hueso, o por una incisión postquirúrgica.

Los receptores del dolor neuropático son activados por daño neural secundario a injuria química, compresión tumoral o infiltración¹³. La infiltración tumoral del nervio es la segunda causa más frecuente de dolor en cáncer. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos y plexopatía braquial o lumbosacra³.

El dolor visceral se puede producir por infiltración, compresión, extensión o distensión de órganos, con inervación simpática en abdomen o pelvis³.

La cirugía, quimioterapia y radioterapia también son capaces de generar dolor y los pacientes que han tenido amputación de un miembro pueden presentar el síndrome del miembro fantasma, que característicamente neuropático¹⁴.

En otras ocasiones el dolor no tiene relación con la enfermedad ni con el tratamiento, como en el caso de cefaleas, desgarros musculares e infecciones urinarias, de la misma forma que ocurre en el paciente común¹⁵.

Clasificación del dolor

El dolor puede ser clasificado de diversas formas, según evolución, origen y mecanismo. (Cuadro 2)

De acuerdo con la evolución, se divide dolor agudo y crónico. El dolor agudo es severo y con una duración relativamente corta. Usualmente es una señal de lesión tisular y desaparece con la cicatrización. El crónico o persistente puede variar desde leve a severo, y está presente en algún grado, por largos períodos¹².

En cuanto a su mecanismo, hay tres tipos de dolor: visceral, somático y neuropático¹⁶.

El dolor visceral es el que involucra órganos, es mal localizado, sordo y muy difícil de describir; se transmite, en su mayoría, por fibras C.

El dolor somático es el que afecta el hueso y los tejidos blandos; usualmente es bien localizado, punzante u opresivo.

Cuadro 2: Clasificación del dolor		
Origen	Evolución	Mecanismo
Oncológico	Agudo	Somático
No oncológico	Crónico	Neuropático
		Visceral

El dolor neuropático es el causado por daño o compresión del sistema nervioso central o periférico; generalmente se describe como quemante, transfectivo, eléctrico, lancinante y con sensación de hormigueo¹⁷.

Es importante diferenciar el tipo de dolor, pues cada uno debe tratarse de manera diferente¹⁸.

En relación con su origen, el dolor se clasifica como oncológico y no oncológico⁶. Esta revisión se enfocará hacia el dolor de tipo oncológico.

Manejo del dolor

Existen diferentes escalas utilizadas para revisar la intensidad del dolor¹⁹: numérica, visual análoga, categórica y de expresiones (Figura 1)²⁰.

De acuerdo con la escala numérica, el dolor se cataloga de la siguiente forma: leve, de 1 a 3; moderado, de 4 a 6, y severo, mayor de 7¹⁶.

Una vez que se han identificado las características^{16,17} y la intensidad del dolor, se debe desarrollar un plan para el tratamiento y que deber ser discutido con el paciente²¹.

Tratamiento farmacológico:

La escogencia del medicamento analgésico apropiado representa un gran reto para el médico, pues hay gran cantidad de analgésicos en el mercado, y cada uno tiene indicaciones específicas, contraindicaciones, propiedades farmacológicas y efectos adversos. Una elección apropiada depende de distintos factores: origen, características, localización, duración, estado general del paciente y combinación de los demás factores asociados a su padecimiento³.

En cuanto al manejo farmacológico, se emplea una escala analgésica para unificar criterios y aumentar la potencia del tratamiento en forma gradual y controlada²² (Figura 2)

Dolor leve: analgésico no opioide con o sin coadyuvante.

Dolor moderado: analgésico opioide débil, con o sin analgésico no opioide, con o sin coadyuvante.

Dolor severo: analgésico opioide fuerte, con o sin analgésico no opioide, con o sin coadyuvante.

La gama de medicamentos disponibles para el dolor continúa creciendo, sin embargo, los opioides siguen siendo la

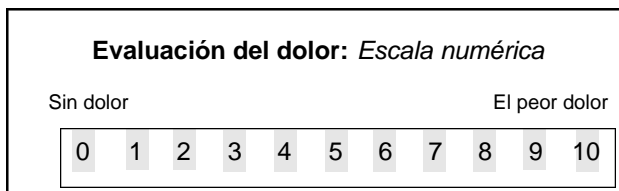


Figura 1: Escala visual numérica para la evaluación del dolor

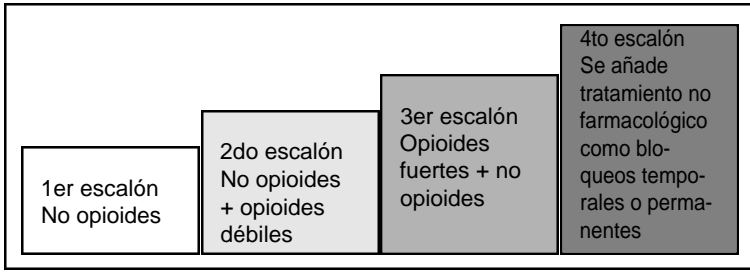


Figura 2: Escalera analgésica para el control del dolor

primera opción, aunque se debe recordar que algunos tipos de dolor, como el neuropático, no responden de forma adecuada a los opioides.

1. Opioides:

Son drogas que derivan del opio e incluyen derivados muy conocidos, como la morfina, la codeína y la tebaina. Tienen propiedades similares a la morfina, que pueden ser naturales, semisintéticas o sintéticas ¹⁶.

Su efecto se produce mediante receptores específicos de membrana, que han sido identificados en las membranas pre y postsinápticas del sistema nervioso central ¹⁹, en un número de cinco: mu (μ), kappa (κ), delta (δ), epsilon (ϵ) y sigma (σ). El efecto básico de los opioides es la inhibición neuronal, ya sea bloqueando la liberación de neurotransmisores o hiperpolarizando la célula a través de cambios en los canales de calcio y de potasio, reacción mediada por un sistema de segundos mensajeros que involucra una proteína G ³.

Los opioides se clasifican en fuertes o débiles (Cuadro 3), y se recomienda mezclarlos; tampoco se debe cambiar de uno a fuerte a uno débil o de uno débil a otro de igual potencia, cuando este deja de ser efectivo ¹⁶.

Morfina: Es un opioide fuerte y natural. Su biodisponibilidad es de un 35% a un 75%. Se glucuroniza para producir morfina-3-glucoronido (M3G), y morfina-6-glucoronico (M6G), en una proporción de 2:1. La M6G tiene una alta afinidad a los receptores μ^{23} , y existe controversia acerca de si es o no más potente que la morfina ^{3,24}. En insuficiencia renal los metabolitos de la morfina se acumulan y pueden prolongar el efecto y producir omnubilación y depresión respiratoria ³. En el paciente con cáncer se prefiere utilizar la vía oral o subcutánea. La potencia relativa entre la morfina intramuscular comparada con la oral es de 1:2 ó 1:3.

Metadona: Es un opioide fuerte y sintético. Su efectividad analgésica es comparable con la de la morfina. Tiene una potencia analgésica con una relación oral-parenteral de 1:2, su biodisponibilidad es del 85% y su vida media es de 13 a 50 horas, pero la duración de su efecto es de 4 a 8 horas. Por lo tanto, presenta un mayor riesgo de intoxicación que el de la morfina. Se puede utilizar en insuficiencia renal, porque sus metabolitos no son activos ²⁵. Es la droga de elección para la deshabitación a la morfina.

Fentanilo: Es un opioide fuerte, sintético, con alta liposolubilidad. Funciona como agonista de la morfina y tiene mucho menor duración de acción. Su potencia relativa relacionada con la de la morfina varía de 1:20 a 1:30 ³. Se utiliza, sobre todo, para el dolor agudo.

Hidromorfona: Es un opioide semisintético derivado de la morfina. Tiene una biodisponibilidad del 30% al 40% y su vida media es de 1.5 a 2 horas. Es de mucha utilidad en la insuficiencia renal ²⁶.

Oxicodona: Es un opioide semisintético, análogo de la morfina. Tiene una buena biodisponibilidad vía oral; su vida media es de 2 a 3 horas y se excreta por el riñón ²⁷.

Meperidina: Es un opioide sintético con propiedades anti-colicas. Es muy lipofílico, por lo que su acción es más corta e inicia antes. Dosis repetidas mayores de 250mg diarios pueden producir acumulación de un metabolito tóxico: la normeperidina, con hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, más común en insuficiencia renal, con convulsiones ²⁶.

Codeína: Se considera un opioide débil. Es una prodroga y se metaboliza a una serie de sustancias que incluyen la morfina, para hacer su efecto. Tiene una relación de absorción oral: parenteral muy alto, de 2:1. Dosis mayores de 200mg vía oral se asocian a náusea y vómito ²⁸.

Tramadol: Es un opioide sintético, análogo de la codeína. Tiene un efecto muy leve en los receptores μ , además de acciones inhibitorias en la recaptación de norepinefrina y serotonina. El tramadol se ha asociado con convulsiones, en particular cuando se administra con antidepresivos tricíclicos (ADTC), que también inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina. Su vida media es de 6 horas. Resulta muy útil en pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal ²⁶.

Cuadro 3: Clasificación de los opioides más usados
<p>Opioides débiles: Codeína Tramadol Hidrocodona</p> <p>Se utiliza para dolor leve o moderado, generalmente el dolor categorizado entre 4 y 6.</p>
<p>Opioides fuertes: Fentanilo Hidromorfona Morfina Metadona Oxicodona</p> <p>Se utilizan para dolor severo. El fármaco de elección es la morfina, en la mayoría de los casos.</p>

Propoxifeno: Es un opioide débil. Se asocia con interacciones farmacológicas serias, toxicidad hepática, convulsiones y tremor²⁸. Tiene la mitad o un tercio de la efectividad de la codeína.

Efectos secundarios

El manejo de los efectos secundarios es crítico para una analgesia eficaz^{16,27,28}. No se ha establecido la dosis máxima de opioides en el paciente oncológico terminal, por lo que su administración dependerá de cada caso^{16,28}.

Los efectos secundarios de los opioides se relacionan con múltiples variables: el fármaco, su vida media, la vía de administración, la variabilidad genética, la interacción con otros medicamentos, el nivel de dolor, la enfermedad de fondo y condición emocional³:

- 1) Neuromusculares: reducen el consumo del oxígeno cerebrometabólico y enlentecen el electroencefalograma; pueden producir mioclonus y rigidez muscular, si se acumulan²⁹.
- 2) Sistema endocrinológico: Disminuyen los niveles de testosterona, aumentan los de prolactina y aminoran el líbido, también pueden producir síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética²⁹.
- 3) Sistema cardiovascular: Producen vasodilatación periférica, por lo que la morfina reduce la precarga en el edema pulmonar agudo. Pueden provocar hipotensión ortostática y bradicardia, por aumento del tono vagal²⁸.
- 4) Pulmonares: Tienen un efecto directo en el tallo cerebral, que produce paro respiratorio y depresión del reflejo de la tos. Pueden tener un mayor efecto en respiración por expansión de la caja torácica, que en la porción diafragmática de la respiración. Los neonatos y los adultos mayores presentan más riesgo de depresión respiratoria, dada su susceptibilidad²⁶.
- 5) Sistema gastrointestinal: Tienen un efecto fuerte en el plexo submucoso, que produce disminución de los niveles de jugos gástricos, secreciones pancreáticas y biliares y peristalsis. Pueden reducir las contracciones intestinales y provocar: náusea, vómito, reflujo y estreñimiento^{16,19}. Propician estreñimiento, que continúa por todo el tiempo durante el que se administre el fármaco¹⁹, puede ser controlado con las siguientes medidas: aumento de la ingesta de líquidos y fibra en la dieta, ejercicio moderado de acuerdo con el estado de la patología, uso de laxantes y suavizantes de las heces^{30,31}.
- 6) Ginecológicos: Relajan el tono uterino y pueden atravesar la placenta²⁹.
- 7) Inmunológicos: Reducen la respuesta inmunológica²⁹.
- 8) Renal: Carecen de efecto significativo en el riñón y son metabolizados, principalmente, en el hígado. En casos de

insuficiencia renal, la acumulación de metabolitos puede ocurrir. La hidromorfona, la oxycodona y el fentanilo no tienen metabolitos que produzcan efectos adversos³².

- 9) Dermatológicos: Pueden producir erupción o prurito, aunque su causa no está muy bien entendida. Antes de suspenderlos se debe iniciar tratamiento con antihistamínico o un emoliente, como el aceite mineral¹⁹.
- 10) Neurológicos: En raras ocasiones pueden producir delirio, pese a que la causa no es entendida completamente, por lo que se recomienda cambiar de fármaco o reducir la dosis del medicamento y agregar un coadyuvante^{19,33}.

Pacientes dependientes a opioides

El uso de opioides como un excelente medicamento analgésico se acompaña de preocupaciones respecto del riesgo de dependencia. Estudios han demostrado que existen dos posibles formas de dependencia³⁴:

- 1) Física: respuesta fisiológica al uso de opioides. Describe el fenómeno de abstinencia cuando estos medicamentos se suspenden, se manifiesta con síntomas de hiperactividad simpática y puede prevenirse al disminuir las dosis lentamente, o prescribir la droga en dosis del 25% al 40% de la previa.
- 2) Psicológica: se refiere principalmente a la adicción, es un síndrome psicológico y de comportamiento, caracteriza por un deseo incontrolado para el uso de opioides, que se manifestado en un comportamiento compulsivo por buscar tales fármacos. Cualquier adicto a los opioides puede tener dependencia física; también es posible generar dependencia física, sin desarrollar adicción^{54,55}.

2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES):

Estos fármacos son la base del tratamiento del dolor leve a moderado. Su acción tiene tres efectos: analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Actúan inhibiendo la ciclo oxigenasa (COX), un sistema enzimático que cataliza la formación de mediadores inflamatorios conocidos como prostaglandinas o eucosanoïdes³⁷. La disminución de la formación de prostaglandinas puede producir cambios circulatorios, como isquemia de órganos viscerales (riñón y mucosa gástrica) y hepatotoxicidad. Existen por lo menos dos enzimas COX, y estudios recientes revelan la presencia de más. La COX-1 y COX-2 median efectos diferentes. Los efectos analgésicos parecen estar mediados por la familia COX-2, mientras que los adversos están más relacionados con la COX-1. Nuevos inhibidores de la COX-2 han sido desarrollados, pero la totalidad de su perfil farmacológico no se ha definido³⁸. También debe existir un efecto antiplaquetario y efectos débiles en el sistema nervioso central, de los inhibidores de la COX-2. En la mayoría de los casos hay diferencia clínica muy leve entre los fármacos³⁹. La escogencia depende del perfil de efectos secundarios, características farmacocinéticas y la preferencia del médico³⁷.

Farmacología: Las prostaglandinas tienen efectos metabólicos amplios, que incluyen la modulación de la transmisión del dolor, participación en efectos inflamatorios y en el control de la temperatura corporal. El ácido araquidónico, encontrado en la membrana celular, actúa en las enzimas COX para producir prostaglandinas (PG) intermedias, como la PGG₂ y PGH₂, que son modificadas posteriormente para generar PG activas y tromboxanos (TX), como el TXA₂³⁹.

La COX-1 se encuentra principalmente en vasos sanguíneos, estómago y riñón. Las PG aumentan el flujo sanguíneo renal y promueven la diuresis, además, son agentes citoprotectores de la mucosa gástrica, al inhibir la secreción de ácido y promover el flujo sanguíneo y la secreción mucosa. La COX-2 se encuentra en la mayoría de los tejidos. La lesión tisular, trauma e inflamación aumentan la actividad de la COX-2. Las PGE₂ y PGI₂ son receptores dolorosos que disminuyen el umbral químico y mecánico necesario para la percepción del dolor³⁸.

Los leucotrienos (LK) son sustancias inflamatorias potentes producidas por lipoxigenasas. Es importante notar que la producción de LKT₃ es independiente de la inhibición de la COX. La producción de LKT₃ puede llevar a broncoconstricción en pacientes susceptibles³⁹.

Los AINES disminuyen la formación de PG, lo que reduce la sensibilización periférica a los estímulos dolorosos, además y la inflamación local en respuesta a lesiones. Son muy efectivos cuando existe sensibilización periférica, en cuyo caso se percibe dolor ante estímulos usualmente no dolorosos. El efecto analgésico se puede notar en la primera dosis, pero el antiinflamatorio puede requerir de varios días y dosis mayores³⁷.

Efectos secundarios:

- 1) Coagulación: El efecto antiplaquetario puede producir sangrados anormales con trauma leve, o en procedimientos quirúrgicos⁴⁰.
- 2) Gastrointestinales: Es muy frecuente, puede producir dispepsia, náusea, estreñimiento y diarrea; también se puede encontrar sangre oculta en heces. Hay un riesgo cinco veces mayor en ulceración y sangrado digestivo, riesgos que aumentan con historia de sangrado previo, edad avanzada o uso concomitante de esteroides³⁷.
- 3) Toxicidad renal y hepática: Estos fármacos tienen transformación hepática y eliminación renal. Los pacientes con alteraciones renales dependen de las PG locales para controlar la función renal, por lo que los AINES pueden producir insuficiencia renal aguda y lesión importante, con posible retención de sodio, agua e hiperkalemia³⁸.
- 4) Sistema nervioso central: Los efectos son importantes sobre todo en el adulto mayor: cefalea, vértigo, confusión, depresión y sedación³⁷.

El tratamiento es excelente contra el dolor óseo por metastasis y de origen muscular; es la primera opción en dolor leve, y como coadyuvante con otros analgésicos para aumentar su efecto⁴¹⁻⁴³.

La dosis máxima diaria es recomendada para cada uno de estos fármacos y debe respetarse para evitar efectos adversos.

3. Medicamentos coadyuvantes:

Son aquellos cuya función principal es complementar la analgesia suministrada por otros fármacos⁴⁴; incluyen: neuromoduladores (también llamados antiepilépticos), antidepresivos tricíclicos, esteroides, bifosfonatos, anestésicos locales.

Cada uno disminuye la toxicidad de los opioides, potencia su analgesia y trata otros síntomas¹⁶.

a. Neuromoduladores (Anticonvulsivantes) :

Los neuromoduladores como la carbamazepina, el ácido valproico y la gabapentina se utilizan, en calidad de segunda opción, para aliviar el dolor de tipo neuropático. Se ha visto que son excelentes modificando la descarga neural inadecuada que produce el dolor neuropático típico⁴⁵.

Existen varias teorías acerca del mecanismo de acción de estos fármacos. Cuando hay daño del tejido neural, los axones crecen hacia el área que estaba inervada previamente a través del tejido conectivo⁴⁶, si este también está dañado, lo hacen de manera desordenada y se entrelazan para formar una estructura llamada neuroma, que puede producir descargas eléctricas ectópicas en las terminaciones en regeneración. Al existir daño del nervio hay también un desequilibrio entre neurotransmisores excitatorios (glutamato) e inhibitorios (ácido gama aminobutírico o GABA), que propicia una hiperexcitabilidad de los canales de membrana dependientes de sodio y canales de calcio dependientes de voltaje, con descargas ectópicas rápidas⁴⁷.

Estos fármacos actúan en los neurotransmisores que se encargan de la transmisión del dolor (GABA y glutamato). Algunos de sus efectos más aceptados son: aumento los niveles de GABA a través de la inhibición del GABA aminotransferasa y succinil semialdehído deshidrogenasa, incrementado selectivo de las respuestas postsinápticas a GABA, efectos directos sobre la membrana celular y reducción de la transmisión excitatoria de aspartato⁴⁷.

Efectos secundarios

Aunque estos fármacos son muy efectivos para el dolor neuropático, su uso es limitado por los efectos adversos⁴⁶.

1) Hepatotoxicidad: Pueden producir hepatitis, por lo que se requiere monitoreo constante de las pruebas de función hepática⁴⁸.

2) Hematológicos: Pueden producir leucopenia, por lo que deben realizarse controles periódicos⁴⁸.

3) Dermatológico: Pueden producir Síndrome de Steven Jonson, especialmente con la carbamazepina³.

En la actualidad existen muchos fármacos de este tipo, algunos de ellos mayor antigüedad, como la fenitoina, la carbamazepina, el clonazepam y el ácido valproico; otros más nuevos, como la gabapentina, el topiramato, el felbamato y la vigabatrina, que tienen menos efectos secundarios y buena acción analgésico, sin embargo, se requieren de mayor experiencia en su uso, para determinar su perfil farmacológico exacto⁴⁸.

b. Antidepresivos:

Hay suficiente información para concluir que los antidepresivos tricíclicos (ADTC) tienen efectos analgésicos directos, lo que se opone a la teoría de que el dolor mejoraba al disminuir la depresión. Los antidepresivos más nuevos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS), se han propuesto como analgésicos, pero su efecto no ha sido comprobado³.

Los ADTC actúan en las neuronas del sistema nervioso central, bloqueando la recaptación de serotonina y noradrenalina, por lo que su efecto es sobre el dolor neuropático⁴⁹, y ocurre poco después del inicio de la administración este fármaco, diferente a su efecto antidepresivo que comienza hasta las 3 ó 6 semanas de tratamiento. Algunos otros efectos propuestos como mecanismo de acción son: incluyen la deshabitación de receptores adrenérgicos y cambios en la expresión neuronal de ciertos genes³.

Las dosis utilizadas para el dolor neuropático son mucho menores que las empleadas para alcanzar el efecto antidepresivo³. La primera opción es la amitriptilina a dosis bajas, iniciando con 25 mg horas sueño¹⁶. Son la primera opción para el dolor neuropático.

Efectos secundarios

La mayoría de estos fármacos tienen una buena eficacia, por lo que su prescripción depende del perfil de los efectos secundarios. Los principales efectos secundarios se manifiestan por la acción muscarínica, histamínica y efecto en los receptores¹³.

1) Efectos anticolinérgicos: Xerostomía y estreñimiento. Pueden disminuir por una mayor ingesta de fibra. Se debe utilizar chicle o caramelos duros, sin azúcar, para minimizar el riesgo de caries y estimular la salivación⁴⁹.

2) Efectos 1: Se puede presentar hipotensión ortostática con mareos y síncope inclusive. Se pueden minimizar evitando la deshidratación y sentándose en el borde de la cama antes de ponerse de pie⁴⁹.

3) Cardiotoxicidad: Los ADTC tienen efectos en el electrocardiograma (EKG), similares a los de la quinidina, por lo que no se deben utilizar en pacientes con cardiopatía.

Se deben realizar EKG de control, cada vez que aumenta la dosis⁵⁰.

4) Oculares: Algunos pacientes refieren visión cercana borrosa, quienes padecen de glaucoma de ángulo cerrado, no deben recibir estos fármacos³.

5) Adultos mayores: Esta es una población extremadamente susceptible a los efectos secundarios, por cambios en la composición de lípidos corporales y en los procesos metabólicos, por lo que se debe iniciar con dosis muy bajas y aumentarlas lentamente⁴⁹, para que los efectos sean menores: las aminorarias secundarias, como la desipramina y la nortriptilina, tienen efectos secundarios menores⁵⁰.

Existe evidencia que respalda el hecho de que las aminorarias terciarias son más efectivas que las secundarias, lo que ha llevado a especular que la actividad serotoninérgica mayor en estas, es la responsable del efecto analgésico³. En un estudio de Max y otros⁵⁰, encontró una eficacia similar de amitriptilina y de desipramina en la neuropatía diabética. Es posible que el hecho de que las aminorarias terciarias hayan sido más estudiadas, propicie la concepción errónea de que son más eficaces⁵⁰.

c. Esteroides:

Inhiben la liberación de PG y reducen la inflamación y el edema asociado con los depósitos tumorales. Además, presentan efecto central que se evidencia por la mejora del humor y el aumento del apetito. En desórdenes linfoproliferativos y en algunos otros tumores como mama y próstata, tienen un efecto antitumoral⁵¹.

Se utilizan para aliviar el dolor asociado a edema o el de tipo óseo; además, potencian la acción analgésica de los opioides¹⁶.

Algunas de las indicaciones son: hipertensión endocraneana, compresión medular, metástasis óseas, distensión capsular, infiltración de tejidos blandos, obstrucción vascular, metástasis a articulaciones, entre otros⁵². No existen contraindicaciones definitivas, pero efectos secundarios severos pueden limitar la dosis¹⁶.

Presentan gran cantidad de efectos secundarios⁵¹:

General: *fascies cushingoide* e hirsutismo; gastrointestinal, erosiones gástricas, ulceración, sangrado, aumento de peso y de apetito; metabólico, hiperglicemia, diabetes, retención de agua y sodio, hipokalemia e insuficiencia suprarrenal; cardiovascular, edema, hipertensión y trombosis; músculo-esquelético, mayor fuerza muscular, miopatía proximal, artralgia (al reducir la dosis), osteoporosis, necrosis aséptica; Inmunológico, predisposición para infecciones, candidiasis oral y *rash*; Psicológico, aumento de la sensación de bienestar, euforia, agitación, depresión, psicosis por esteroides; dermatológico, altera la cicatrización de las úlceras, atrofia, púrpura, estrías; oftalmológico, cataratas; hematológico, neutrofilia y linfopenia.

d. Bifosfonatos:

Son análogos químicos del pirofosfato⁵¹. Representan una clase de drogas que alteran el metabolismo óseo al inhibir la resorción ósea mediada por los osteoclastos⁵³, aunque el mecanismo empleado no está bien definido⁵¹.

Estas drogas se utilizan en el tratamiento de enfermedad ósea metastásica y para lograr los efectos analgésicos. En el estudio de Millward y otros⁵⁴, se demostró no hubo eficacia analgésica ni disminución de enfermedad ósea metastásica en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, en otros estudios en pacientes con mieloma múltiple⁵⁵, cáncer de mama^{56,57} y cáncer de próstata⁵⁸, se demostró eficacia analgésica y un efecto inicial reparador de las lesiones óseas, hasta cierto grado. Thurlimann et al⁵⁹ demostraron, en relación con el pamidronato, que cuanto menor sea el intervalo entre la administración de las dosis, mayor es la eficacia. Un estudio por Lipton y otros⁵⁶ sobre la eficacia de diferentes dosis de pamidronato (30 ó 60 mg cada dos semanas comparado con 60 ó 90 mg cada cuatro semanas), señaló que el menor intervalo entre las dosis de pamidronato se relaciona con mejores resultados.

Otros autores refieren que el pamidronato, en infusión endovenosa, aumentará la analgesia en un 60%, en pacientes con metástasis óseas. La dosis óptima no ha sido establecida, pero necesita ser mayor que 15 mg por semana⁵¹. El pamidronato, cada 2 ó 4 semanas, se administra en 500 mililitros de suero fisiológico o dextrosa al 5%, por 1 o 2 horas. Esta dosis debe ser reducida o administrada muy lentamente en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes pueden presentar náuseas leves o fiebre de bajo grado, pero no hay efectos secundarios serios y la hipocalcemia sintomática es rara⁵².

Se ha visto que su uso en pacientes con metástasis óseas reduce el riesgo de hipercalcemia, de fracturas patológicas y el desarrollo de nuevas áreas de dolor, pero no afecta la sobrevivencia⁵¹.

e. Anestésicos locales:

Se pueden utilizar en la piel, en infusiones intravenosas, a nivel epidural y en algunas ocasiones en forma oral, como en el caso del flecainida. Son útiles en aliviar el dolor neuropático^{58,60,61}.

Han significado un impacto importante en el manejo del dolor. Producen un bloqueo transitorio y reversible en el sistema nervioso central, periférico y autonómico, por lo que son efectivos en el dolor neuropático, principalmente. Los anestésicos locales se unen a los canales de sodio, cuando están inactivos o abiertos; cruzan la membrana celular y bloquean el acceso al canal abierto desde adentro, con lo que interfieren con la habilidad para producir cambios que aumenten la permeabilidad del sodio⁶².

Los más utilizados son: la procaína, la lidocaína, la mepivacaína, la bupivacaína y la tetracaína³.

Efectos secundarios

- 1) Sistema nervioso central: es la manifestación más frecuente; puede presentar mareo, tinitus y visión borrosa. A altas dosis puede ocasionar agitación, tremor, convulsiones y paro respiratorio⁶².
- 2) Sistema cardiovascular: se necesitan dosis tres veces mayores para toxicidad cardiovascular que para la del sistema nervioso central. Los primeros síntomas son disritmias e hipotensión, que puede evolucionar hasta colapso vascular⁶⁰.
- 3) Reacciones alérgicas: son raras, pero cuando ocurren se relacionan con el grupo éster; la alergia a amidas es muy poco común⁶².

Dolor incidental

Este tipo de dolor se trata con mayor detalle, debido a que es muy frecuente en el paciente con cáncer y su control es muy difícil. Puede generar efectos negativos importantes en la calidad de vida de los pacientes.

Es un dolor que se produce con el movimiento y con el esfuerzo y es propiciado por metástasis óseas⁶³. Se define exactamente como: dolor transitorio precipitado por acciones voluntarias, que en muchas ocasiones se produce con dolor basal bien controlado⁶⁴.

La dificultad con este tipo de dolor es que los analgésicos habituales son dosificados para eliminar el dolor constante, pero sería demasiada la dosis requerida para eliminarlos acompañadas de un exceso de efectos secundarios difíciles de tolerar. La desventaja de la morfina oral en forma intermitente es que puede tomar hasta una hora para iniciar su acción, por lo que ocupa de tres a cuatro veces más de lo que dura el dolor incidental⁶³. La droga ideal para el tratamiento es una que tenga un inicio de acción muy rápido y que su efecto dure poco tiempo⁶⁵.

El fentanilo intravenoso tiene un inicio de acción inmediato y su efecto dura de cinco a seis minutos. Este efecto tan rápido se relaciona con su redistribución más que con su eliminación⁶³. Sin embargo, esta vía es muy incómoda y resulta difícil de usar para el paciente con cáncer.

Se han ideado diferentes presentaciones del fentanilo: transdérmica y transmucosa. La vía transdérmica se ha utilizado como una alternativa a la morfina, en pacientes con necesidad de un analgésico estable⁶³.

El citrato de fentanilo oral transmucoso es muy efectivo en el tratamiento del dolor incidental, aunado a las dosis estables de morfina (Figura 4)

Individualización del manejo

Existen algunos pasos muy sencillos, pero imprescindibles para el adecuado manejo del dolor³. Estos, pueden ser ignorados, aunque resulta contraproducente:

- 1) El dolor debe ser abordado de manera inmediata.
- 2) Si el dolor se cataloga de acuerdo con VAS (escala visual numérica), entre 1 y 3, se pueden utilizar medicamentos no opioides. Cuando el dolor se encuentra entre 4 y 6, la administración de los opioides débiles es una acción efectiva²¹. Cuando es igual o superior al puntaje de 7 en la escala visual numérica, es preciso administrar un opioide fuerte.
3. Se debe iniciar con dosis bajas e incrementarla en forma paulatina.
4. Se incrementará la dosis con una rapidez apropiada de manera que sea efectiva, pero no precipite efectos secundarios indeseables.
5. Es recomendable valorar al paciente 24 horas después del tratamiento, para ajustar la dosis de los opioides, si fuera necesario, y alcanzar el efecto deseado⁶⁶.
6. Se deben aplicar métodos educativos en la primera consulta, con el propósito de establecer con el equipo tratante un código¹³. Una meta del programa educativo es entender por qué en algunas ocasiones no se logra la analgesia completa¹⁴.
7. La cirugía y la radioterapia paliativa y los antibióticos o esteroides, pueden ser muy útiles en ocasiones especiales que así lo requieran, como es el caso de las emergencias en cuidados paliativos (hipertensión endocraneana, síndrome de hipertensión portal, hiperclacemia severa, entre otros)^{12,23}.
8. La meta en cuanto a dolor debe ser alcanzar valores menores a 4, según la escala visual numérica²⁰.
9. Cuando el dolor es controlado, el opioide de acción corta debe cambiarse a uno de liberación prolongada, sin embargo, se utilizan dosis de acción corta de rescate en caso necesario³².
10. La educación y el apoyo psicológico del paciente y de la familia son componentes importantes del manejo del dolor oncológico y deben continuarse durante todo el tratamiento⁶⁷.
11. La primera ruta de administración para el paciente oncológico es la vía oral, seguida de la vía subcutánea como alternativa. Otras vías a utilizar son: intravenosa, transrectal, transdérmica, sublingual e intratecal o epidural¹⁶.
12. El medicamento debe ser aplicado "reloj en mano", es decir a intervalos fijos y predeterminados, con la idea de mantener niveles adecuados del fármaco para prevenir las crisis dolorosas.

Se deben complementar las dosis fijas con dosis de rescate y posterior a eso, contabilizar la dosis diaria de fármaco que requiere el paciente, para incorporarlas a las tomas habituales⁶⁶.

Obstáculos para el adecuado alivio del dolor

Apesar de que la mayoría de los casos de dolor oncológico pueden ser aliviados, su control continúa siendo un problema⁶⁸, por varias razones relacionadas con el conocimiento, creencias y miedos: miedo a la adicción, miedo a los efectos secundarios, conocimientos inadecuados, manejo del dolor inapropiado, aspectos legales, entre otros¹⁹.

Conclusión

El dolor por cáncer se ha constituido en un problema de salud pública, que no ha recibido atención adecuada por parte de las autoridades sanitarias de América Latina.

El paciente oncológico requiere un cuidado integral, donde el control del dolor tome un papel fundamental. Existe la necesidad de una concepción terapéutica que incorpore una actitud rehabilitadora y activa, que conduzca a superar la frase "no hay nada más que hacer", tan lejos de la realidad.

El dolor producido por el cáncer compromete de forma muy importante la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares, por lo que su tratamiento debe ser eficaz y con metas claramente definidas.

El surgimiento en los últimos años de los cuidados paliativos, resulta fundamental para concienciar sobre la necesidad de controlar el dolor y ofrecer calidad de vida a estos pacientes.

Hay una gran variedad de fármacos que pueden ser efectivos de una u otra forma; entre ellos están los analgésicos opioides, los no opioides y los coadyuvantes. El tratamiento con medicamentos opioides constituye la base para el manejo del dolor en pacientes con cáncer, sin embargo, el dolor en ellos generalmente es complejo y producido por varias causas a la vez, por lo que debe ser manejado a través de diferentes medicamentos, con la idea de alcanzar la analgesia adecuada.

Abstract

Pain pathophysiology is very complex since many different factors participate. In cancer, neoplastic cells grow uncontrollably so they affect somatic structures, nerves, bones, soft tissues, and hollow organs. So any type of pain can be present in this disease and the intensity of it can be extremely severe. There are many medications that are used for cancer pain control: non-steroidal anti-inflammatory drugs, tricyclic antidepressants, neuromodulators, steroids, bisphosphonates

and opioids. The latter are the medications most frequently used to treat this type of pain, however there are still many barriers for the appropriate use of these drugs.

Referencias

1. Steward B and Kleihues P. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2003.
2. Framework for a Regional Project on Cancer Palliative Care in Latin America and the Caribbean. PAHO. August, 1999.
3. Cooper, S. Cancer Pain in Manual of pain management. Edited by Warfield, C and Fausset, H. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.
4. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization Technical Report Series 804; World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1990.
5. Loeser JD. Perspectives of Pain. In Turner P, ed. Proceeding of First World Conference of Clinical Pharmacology and Therapeutics. London: Macmillan, 1980: 316-326.
6. Warfield C and Fausset H. Manual of Pain Management. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
7. Patt R. Classification of cancer pain and cancer pain syndromes. In: Patt RB, ed. Cancer Pain. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993: 3-22.
8. Feinman C. Pain relief by antidepressants: possible modes of action. Pain. 1985;23: 1-8.
9. Basbaum, A and Bushnell, C. Pain: Basic Mechanisms. Pain 2002-An Updated Review: Refresher Course Syllabus. Edited by Giamberardino, IASPPress. Seattle, 2002.
10. Mao J, Bonica J, Ventafriida V. Intracellular sensitizing mechanisms. Pain. 1995.
11. Welch T. Existencial and spiritual concerns. En: Billings J, ed. Outpatient management of advanced cancer. J.B. Lippincott Company, 1985; 260-268.
12. Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. Med Clin North Am. 1987;71: 169-184.
13. Cleeland CS, Goin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1994;330: 592-596.
14. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative Care. WHO Tech Rep Ser 1990: 15-17.
15. Foley K. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1984; 313: 84-95.
16. World Health Organization. Cancer Pain Release 1990; 4(2-3): 1.
17. Manual de Normas para el Control del Dolor y Cuidados Paliativos del I y II Nivel de Atención Médica. Centro Nacional de Control de Dolor y Cuidados Paliativos. Caja Costarricense de Seguro Social. Julio, 2001.
18. Panerai AE, Monza G, Movilia P, et al. A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. Acta Neurol Scand. 1990;82: 34-38.
19. Ventafriida V, Tamburini M, Caraceni C, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer. 1987;59:850-856.
20. Guía de Cuidados Paliativos. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. www.secpal.com (accesado 16 de setiembre del 2003)
21. International Association for the Study of Pain. Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain: descriptors of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain. 1986;3: S1-S225.
22. Bonica J. Cancer pain. In: Bonica J, ed. The Management of Pain. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger; 1990:400-460.
23. Twycross, R. G., Lack, S. A. Therapeutics in Terminal Cancer (2 Ed.) Ed. Churchill-Livingstone, Edinburgo, 1990.
24. Anderson G, Lawlor P, Turner K, Hanson J. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained release morphine. Palliative Medicine 2002; 16: 107-114.
25. Mycek M, Harvey R and Champe P. Pharmacology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
26. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Technical Report Series 804. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1990.
27. Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. Ther Drug Monit. 1991;13:1-23.
28. Ventafriida V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. J Pain Symptom Manage. 1986;1: 203-207.
29. Foley KM. Clinical Tolerance of opioids. In: Basbaum AI, Benson JM, eds. Towards a new pharmacotherapy of pain. Bahlem Konferensen. Chichester, Great Britain: Wiley, 1991: 181-204.
30. Allan. SG. Nausea and vomiting. En: Doyle D, Hanks WC, McDonald N. Oxford Textbook of palliative Medicine. Oxford University Press. New York, 1993: 282-90.
31. García ED. Síntomas digestivos. Medicina paliativa en la cultura latina. Arán ediciones. Madrid, 1999; 711-22.
32. Gómez-Sancho, M. Control de Síntomas en el Enfermo de Cáncer Terminal. Ed. ASTAMédica. 1992.
33. Fallon M. ABC of Palliative Care: Constipation and Diarrhoea. BMJ 1997; 315: 1293-1296.
34. Porter J and Hick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. N Engl J Med 1980; 302: 123.
35. Finn JW, Walsh D, MacDonald N, Falk E. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulphate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. J Clin Oncol. 1993;11: 967-972.
36. Nausea and Vomiting. OMS. Symptom relief in terminal illness. World Health Organization Report. Geneva, 1998; 82-85.
37. Gotzsche P. NSAIDS. Palliative Medicine Handbook. London: BMJ Publishing Group, 2000.
38. Insel P. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents. In: Pharmacologic Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-658.
39. Kaplan-Machis B. The cyclooxygenase inhibitors: safety and effectiveness. Ann Pharmacother 1999; 33: 979-988.
40. Stambaugh JE. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of cancer pain. In: Patt RB, ed. Cancer Pain. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993:105-117.
41. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Citron M. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain. 1995;63: 65-76.
42. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Reder R. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol. 1994;12: 2756-2765.
43. Bjorkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol. 1993;44: 1-5.
44. Bruera E, Brenneis C, Michaud M. Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. Cancer. 1988;62:407-411.
45. Bruera E, Ripamonti C. Adjuvant to opioid analgesics. In: Patt RB, ed. Cancer Pain. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993:143-159.
46. DeConno F, Bruera E, Kaplan R. The pharmacological management of cancer pain. Ann Oncol 1993; 4: 187-193.
47. Sindrup S and Jensen T. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83: 389-400.

48. Kloke M, Stoutz N, Kalso E. Antidepressants and anticonvulsants for the treatment of neuropathic pain syndromes in cancer patients. *Onkologie* 1991; 14: 40-43.
49. Wolf C, Manninon R. Neurophatic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
50. Max M, Foley K, Berman B. Effects of desipramine, fluoxetine and amitriptyline on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 32: 1250-1256.
51. Woodruff R. *Palliative Medicine: Symptomatic and supportive care for patients with advanced cancer and AIDS*, 3rd ed. Australia: Oxford University Press, 1999: 241-242.
52. Swerdlow M. The use of anticonvulsants in the management of cancer pain. In: Erdmann W, Oyamma T, Pernak M, eds: *The Pain Clinic*. Vol 1. Utrecht, The Netherlands: VNU Science Press; 1985:9-15.
53. Ellemann K, Sjogren P, Banning AM, Jensen D. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain*. 1989;5: 291-294.
54. Boonenkamp P, van der Wee-Pals L, van Wijk-van Lennep M. Two models of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Miner*. 1986;1: 27-39.
55. Millward M, Cantwell B, Carmichael J. A randomized trial of the addition of disodium pamidronate (APD) to endocrine therapy for advanced breast cancer with bone metastases. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1991;10: A42.
56. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;334: 488-493.
57. Lipton A, Glover D, Harvey H. Pamidronate in the treatment of bone metastasis: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Ann Oncol*. 1994;5: S31-S35.
58. De Conno F, Ripamonti C, Ticozzi C. Intraspinal opioids and local anaesthetics for cancer pain. *Eur J Palliat Care*. 1994;1:162-168.
59. Van Holten-Verzantvoort ATM, Kron HM, Bijvoet OLM, et al. Palliative pamidronate treatment in patient with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11: 491-498.
60. Shell H. Adrenal corticosteroid therapy in far-advanced cancer. *Geriatrics*. 1972;27: 131-141.
61. Brose WG, Cousins MJ. Subcutaneous lidocaine for the treatment of neuropathic cancer pain. *Pain*. 1991;45: 145-148.
62. DeJong R. *Local Anesthetics*. St Louis: Mosby, 1994.
63. Hanks G. Oral transmucosal fentanyl citrate for the management of breakthrough pain. *European Journal of Palliative Care*, 2001;8 (1): 6-9.
64. Sykes JV, Jonson R and Hanks G. Difficult pain problems. *BMJ* 1997; 315: 867-869.
65. Hanks G. EAPC recommendations for morphine and alternative opioids in cancer pain. *European Journal of Palliative Care*, 2001; 8(6) Supplement: 2-3.
66. Miser A, Narang P, Dothage J, Beaver W. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain*. 1989;37: 15-21.
67. Portenoy RK. Diagnosis of cancer pain syndromes. In: Fields HL, ed. *Pain Syndromes in Neurology*. London: Butterworths; 1990:239-255.
68. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Olkkola T. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *Br Med J*. 1995;310: 1034-1037.