



DOLOR ONCOLÓGICO DE DIFÍCIL CONTROL Y PAPEL DEL FENTANILO INTRANASAL CON PECTINA

Prevalencia del dolor en enfermos oncológicos. Dolor irruptivo

Rafael López Castro

Servicio de Oncología/Radioterapia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

PALABRAS CLAVE

Dolor irruptivo;
Prevalencia;
Metaanálisis

KEYWORDS

Breakthrough pain;
Prevalence;
Meta-analysis

Resumen

Tradicionalmente, el dolor ha sido y sigue siendo un fenómeno frecuente y temido relacionado con el cáncer. El dolor irruptivo es una entidad vinculada al dolor crónico oncológico que se conoce desde hace tiempo, pero que ha tenido una diferente consideración según el contexto en el que se haya estudiado. En los últimos años se ha hecho un importante esfuerzo colaborativo para definirlo, caracterizarlo, conocer su prevalencia y efectuar un abordaje terapéutico individualizado, que ha culminado con el metaanálisis de 2014. Las características que lo definen requieren que haya un dolor crónico de base, bien controlado con analgesia pautada y que aparezcan episodios de exacerbación de este, con o sin desencadenante identificado. Los datos epidemiológicos sugieren que entre un tercio y la mitad de los pacientes lo van a padecer durante la evolución de su proceso oncológico.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prevalence of pain in cancer patients: breakthrough pain

Abstract

Pain has traditionally been a common and dreaded phenomenon in cancer and continues to be so. Breakthrough pain is an entity related to chronic cancer pain that was first recognized some time ago. However, depending on the context in which it has been studied, breakthrough pain has been viewed from distinct perspectives. In the last few years, major efforts have been made to define and characterize breakthrough pain from a multidisciplinary perspective, determine its prevalence, and provide an individualized therapeutic approach, culminating with a meta-analysis in 2014. The criteria for breakthrough pain are the presence of background pain that is well controlled with scheduled background analgesia and episodes of pain exacerbations with or without an

Correo electrónico: rafalopezcastro@yahoo.es

identified trigger. The data suggest the at least one out of every two cancer patients (nearly one in three) will experience breakthrough pain at some time during the course of their disease.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

Tradicionalmente, el dolor ha sido, y sigue siendo, uno de los síntomas más temidos y molestos por los pacientes con cáncer. Las razones las encontramos en su extraordinaria frecuencia, especialmente en fases avanzadas de la enfermedad. Estudios relativamente antiguos notificaban la incidencia en rangos amplios, aunque de frecuencia elevada, en torno al 50-80%¹⁻³. En comunicaciones más recientes se reportan cifras que son algo inferiores, del 24-60%, en poblaciones en tratamiento activo⁴⁻⁷, y mayor incidencia, del 60-90%, en población con enfermedad avanzada o en fase terminal⁸⁻¹². Estas cifras hablan por sí solas de la magnitud del problema, máxime teniendo en cuenta la elevada prevalencia y mejoría en las cifras de supervivencia por cáncer en nuestra época¹³.

El alivio sintomático del dolor se puede alcanzar en un buen número de pacientes siguiendo las directrices establecidas en las diferentes guías clínicas, como las de la Organización Mundial de la Salud y las elaboradas por diferentes sociedades científicas de cuidados paliativos o de oncología¹⁴⁻¹⁶. No obstante hay un elevado porcentaje de pacientes que sufren síndromes dolorosos de difícil manejo, con un típico patrón temporal de agudización¹⁷. El dolor irruptivo (DI) está firmemente establecido como un factor de riesgo para un mal control analgésico en enfermos de cáncer¹⁸⁻²¹. Se estima una incidencia de DI en rango variable del 40-80% según diferentes encuestas. Estas amplias diferencias pueden deberse tanto a la propia definición del DI como al contexto en el que estas encuestas están elaboradas^{17,22-24}. En una encuesta internacional sobre características y diferentes síndromes dolorosos en pacientes con cáncer se encontraron grandes diferencias en la caracterización del DI por parte de los profesionales a lo largo de los distintos países, sugiriéndose la idea de que este se diagnostica de manera diferente en cada nación¹⁸.

Prevalencia del dolor oncológico

La presencia del dolor y su inadecuado manejo en enfermos de cáncer se ha documentado de manera extensa²⁵⁻²⁸. En 2007 se publicó un metaanálisis que incorporó 52 estudios, con una población representativa de enfermos oncológicos en diferentes situaciones clínicas: después de un tratamiento curativo, durante tratamiento antitumoral, pacientes con enfermedad metastásica y enfermos terminales. En este trabajo se comprobó que la prevalencia es variable en función de la definición empleada de dolor, pero que en cualquier caso es superior al 50% en todos los tipos de cáncer analizados; destaca por su elevada prevalencia el dolor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (70%). En

2 revisiones sistemáticas recientes, las cifras de dolor se disparan a rangos del 62-86% en estadios avanzados de la enfermedad (prevalencia media del 71%)^{6,29}.

Las estimaciones realizadas sobre el infratratamiento del dolor en pacientes con cáncer oscila en cifras en torno al 25-43% a nivel global^{30,31}.

Dolor no relacionado con cáncer en pacientes oncológicos

No hay muchos datos publicados en la literatura médica sobre la prevalencia del dolor crónico no oncológico en enfermos de cáncer. En un estudio de cribado del dolor publicado en 2012, los autores documentaban que, entre los pacientes con dolor crónico con intensidad moderada o grave (EVA 4-10), hasta un 45% no recibía tratamiento para el dolor con analgésicos opioides, por lo que se supuso que una de las posibles causas de ese infratratamiento fuera su consideración de no relacionado con el cáncer^{32,33}.

Una auditoría llevada a cabo en el mismo año en la provincia canadiense de Ontario, para evaluar los registros de dolor en centros oncológicos, demostró que al menos el 8% de los casos documentados se refería a dolor no relacionado con cáncer, con un 5% adicional de pacientes que indicó que el dolor que padecía era de tipo crónico y un 2% tratado de manera no específica en dichos centros oncológicos. Esto hace complicado discernir si ese 7% de pacientes presentaba dolor por cáncer, lo que elevaba la posibilidad de que entre un 8 y un 15% de los pacientes con dolor moderado o intenso no presentara dolor relacionado con cáncer, sino por otras patologías. Esto podría ser un factor de confusión en los estudios epidemiológicos, que lleve a una sobreestimación de las cifras. En cualquier caso, la proporción de pacientes con dolor crónico, sea relacionado con cáncer o no, que no recibe tratamiento adecuado sigue siendo elevada³⁴.

Dolor secundario al tratamiento oncológico

El dolor es un problema habitual en los supervivientes de cáncer, sobre todo los primeros años posteriores al tratamiento recibido sea cual sea la naturaleza de este (cirugía, irradiación, citostáticos, trasplante de progenitores hematopoyéticos [TPHP], hormonales, etc.). Aunque en la práctica no hay estudios completos sobre la prevalencia de dolor persistente en esta población, hay estudios de cohortes que están actualmente en fase de desarrollo^{35,36}, y en alguna publicación se identifica algún síndrome doloroso que interfiere con el desempeño cotidiano hasta en un tercio de los pacientes que han superado un cáncer³⁷.

Tabla 1 Síndromes de dolor crónico por cáncer secundarios a tratamiento^{7,45}

Cirugía

Neuralgia intercostal
Neuromas
Miembro fantasma
Dolor postoracotomía
Dolor por disección cervical
Dolor posmastectomía
Dolor relacionado con implantes y/o reconstrucción mamaria
Linfedema

Radioterapia

Opresión/dolor torácico
Fibrosis cutánea/miofascial
Cistitis
Enteritis/proctitis
Esofagitis
Formación de fistulas
Formación de adherencias (digestivas, genitourinarias, otras)
Mielopatía
Plexopatías
Compresión de nervios periféricos
Osteonecrosis rígida
Fracturas óseas

Hormonoterapia

Artralgias/mialgias
Calambres musculares/espasmos
Síndrome del túnel carpiano
Dedo en gatillo

Quimioterapia

Artralgias/mialgias
Osteoporosis
Osteonecrosis
Neuropatía periférica
Calambres musculares

Esteroides

Osteoporosis
Osteonecrosis (necrosis avascular en cabeza femoral, humeral o en la rótula)

Bisfosfonatos

Osteonecrosis mandibular

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (enfermedad crónica injerto contra huésped)

Dolor abdominal, adherencias gastrointestinales
Artralgias/mialgias
Contracturas dolorosas y pérdida de movilidad
Úlcera corneal, sequedad y quemazón ocular
Cistitis
Eritema
Dolor retroesternal esofágico por úlceras

Tabla 1 Continuación

Fibrosis/esclerodermia con contracturas dolorosas y pérdida de movilidad
Infecciones
Inflamación/edema
Inflamación, adelgazamiento, estrechamiento y ulceración de mucosas (oral, GI, vaginal)
Calambres musculares
Neuropatía periférica
Osteonecrosis articular

GI: gastrointestinales.

Se encuentra una mayor incidencia en algunas patologías, como cáncer de mama, debido a su elevada frecuencia y a sus elevadas tasas de curación y/o largos períodos de supervivencia. Los factores clínicos que pueden asociarse con problemas de dolor en supervivientes varían en función del tipo de tumor, su invasividad local, la(s) modalidad(es) de tratamiento recibido, el tiempo transcurrido desde su finalización, las comorbilidades previas y el manejo inicial del dolor, tanto el ocasionado por el tumor como el surgido por el tratamiento³⁵. Cualquier intervención terapéutica es susceptible de ocasionar dolor, con un enfoque para su tratamiento análogo al empleado para otras modalidades de dolor crónico. La tabla 1 resume los posibles síndromes de dolor crónico que pueden presentar los pacientes tratados por cáncer en sus diferentes modalidades de tratamiento. En la tabla 2 se muestran, por sistemas, una serie de síndromes dolorosos descritos en supervivientes de cáncer.

Diferentes revisiones sitúan la prevalencia del dolor en supervivientes de cáncer en torno a un 40%³⁸, pero existe un cierto sesgo de selección en las encuestas empleadas en cuanto al tiempo desde la finalización del tratamiento, pues el dolor disminuye conforme transcurre el tiempo y los diferentes tejidos dañados por el tratamiento reparan el daño ocasionado. Así, en una gran encuesta llevada a cabo en Estados Unidos en más de 10.000 adultos supervivientes de cáncer infantil, con una mediana de seguimiento de 16,5 años, el 21% de los encuestados presentaba dolor en la semana previa, que ellos consideraban atribuible al cáncer o al tratamiento recibido por este; solo el 11% refirió dolor de intensidad media o alta³⁹. Similar a este trabajo, una encuesta realizada en Australia con supervivientes a los 5 años del diagnóstico arrojaba cifras de intensidad como «bastante o mucho dolor» en el 6% de los pacientes, con un 4% que admitió que ese dolor provocaba una interferencia en su vida cotidiana⁴⁰. La prevalencia del dolor es diferente en función de la patología estudiada, y es mucho más alta entre las supervivientes de cáncer de mama, donde el 30-42% de las pacientes refieren dolor por encima de la media en largos seguimientos, que es de mayor entidad en mujeres más jóvenes o que hayan recibido radioterapia^{41,42}.

El dolor no suele ser un síntoma aislado y los supervivientes suelen referir otra serie de síntomas molestos o invalidantes^{43,44}. Al año del diagnóstico, hasta el 90% de los pacientes encuestados continúan refiriendo síntomas relacionados con el cáncer y/o el tratamiento³⁶. Una cuarta parte de los pacientes se podrían clasificar como portado-

Tabla 2 Síndromes de dolor crónico en supervivientes de cáncer, por sistemas^{7,45}

Sistema afectado	Síndrome doloroso	Incidencia
Neurológico	Neuropatía periférica por quimioterapia Síndrome de dolor postoperatorio	Hasta 100% Postoracotomía: 25-60% Posmampectomía: 50%; tumorectomía con disección axilar: 39% Dolor torácico fantasma: 13-24% Dolor postamputación: 30-80% Linfadenectomía cervical radical: 40-52% Braquial: dolor radioinducido 18% (hasta décadas después) 35%, posterior a TPHP Raro (casos aislados)
Reumatólogico	Plexopatía braquial o lumbar (secundario a radioterapia, braquiterapia o cirugía) Neuralgia postherpética Dolor complejo regional tras linfadenectomía axilar o cervical	Muy frecuente
Tejidos de sostén	Mialgias y artralgias no inflamatorias por tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa, radioterapia, esteroides, pérdida de la condición física	30-80% en los supervivientes > 6 meses postrasplante con EICH
Linfático	Dolor o malestar por linfedema por cirugía mamaria, disección axilar o inguinal, o por radioterapia	Extremidad superior: 20-56% (30-60% tienen dolor) Extremidad inferior: 10-15%
Esquelético	Osteoporosis Osteonecrosis de la cabeza femoral y humeral Fractura por insuficiencia pélvica (radioterapia) Osteonecrosis de la mandíbula (bisfosfonatos, denosumab, radioterapia)	10-38% (artritis/osteoporosis) 3,7% a los 5 años; 5% a los 10 años (TPHP) 8,5-32% Bisfosfonatos: 3-11% (más en exposición prolongada); radioterapia: poca incidencia
Miofascial	Tendinitis del manguito de los rotadores, capsulitis adhesiva (hombro congelado), dolor cervical y dorsal	Dolor en el hombro: 70% tras vaciamiento cervical radical
Urinario/GI/pélvico	Dolor pélvico crónico, enteritis crónica, proctitis, cistitis, tenesmo Asociación frecuente con urgencia fecal/urinaria e incontinencia Adherencias por radioterapia	Cáncer de cérvix: 38%
Genital	Dispareunia: secundaria a menopausia, sequedad vaginal por radioterapia, estenosis vaginal/fibrosis por radiación	34-58%; mayor impacto en mujeres que en varones

EICH: enfermedad injerto contra huésped; GI: gastrointestinal; TPHP: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

res de alta carga sintomática; el dolor, la depresión y la astenia son los factores que más impactan en la calidad de vida de estos pacientes. En el estudio australiano anteriormente referido destacaban como síntomas más prevalentes el insomnio (13,1%), el cansancio (12,9%) y los problemas de memoria (8,8%). El 18% presentaba 2 o más de estos síntomas⁴⁰. En un estudio danés entre las supervivientes de cáncer de mama, aparte de dolor crónico (29%), las pacientes también referían parestesias (47%), edema locorregional (25%) o sensaciones de miembro fantasma (19%), entre otros síntomas⁴². Además de estos síntomas múltiples, la diversidad de síndromes dolorosos por cáncer, como los

mostrados en la tabla 1, pueden constituir una gran dificultad a la hora de instaurar un tratamiento.

Dolor irruptivo

El DI comúnmente se describe como una exacerbación transitoria del dolor que ocurre, bien espontáneamente, bien en relación con un desencadenante conocido o no, pese a padecer un dolor crónico estable y bien controlado. Los primeros trabajos que hacen referencia a esta entidad se publican a finales de la década de los ochenta del siglo

pasado, identificando un fenómeno que se intuía frecuente pero escasamente estudiado en los enfermos con cáncer y que afectaba negativamente al éxito terapéutico en el control del dolor crónico^{17,46}.

Los posteriores estudios realizados, tanto epidemiológicos como clínicos, no han sido homogéneos en su definición de DI, y se han descrito diferentes condiciones en cuanto a intensidad del dolor basal, analgesia pautada habitual e intensidad de los episodios de DI. En algunos estudios, los episodios de agudización del dolor se han reseñado independientemente de la analgesia de base (p. ej., diferente uso de opioides débiles o dosis bajas de opioides mayores)⁴⁷. En otros estudios no se ha discriminado de manera unívoca entre dolor crónico de base y DI⁴⁸. Para poder establecer una terminología común inequívoca es preceptivo optimizar el tratamiento analgésico de base antes de poder hablar de DI⁴⁹. La variabilidad antes mencionada en la selección de pacientes se ha identificado como factor de confusión en varios ensayos clínicos, en los que la variación en la intensidad de un dolor de moderada intensidad se ha confundido con episodios de DI^{47,50,51}. En una encuesta llevada a cabo en población oncológica en países del norte de Europa, con una definición estandarizada de DI, en el 44% de los pacientes se diagnosticó DI relacionado con desencadenantes identificados, un 39% lo presentaba de manera idiopática y un 17% por la combinación de ambos. La intensidad del episodio era grave en el 60% de los encuestados, siendo en un 40% moderado o leve; la mayoría de los pacientes tenía un dolor leve de base. Este estudio no es informativo para prevalencia en población general⁵².

El fenómeno del DI en dolor crónico no oncológico se tratará como un epígrafe aparte al final de este artículo, debido a sus especiales características y a las controversias que puede suscitar su manejo e incluso su propia consideración como entidad real^{53,54}.

Dolor irruptivo oncológico

El DI oncológico (DIO) se ha definido por la Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland task group como «una agudización transitoria del dolor que sucede espontáneamente o en relación con un desencadenante específico, predecible o no, pese a un dolor crónico relativamente estable y adecuadamente tratado»⁵⁵, definición que comparte la European Association for Palliative Care en su documento de consenso sobre el manejo de opioides para el tratamiento del dolor oncológico¹⁵.

En los últimos años ha progresado mucho el conocimiento y estudio del DIO y ha aumentado el número de publicaciones en esta área. Una búsqueda en PubMed con los términos de búsqueda «breakthrough cancer pain» arroja 617 referencias. Destacan, por su relevancia, las referentes a la terapéutica con preparaciones que mimetizan en su farmacocinética las características del episodio de DIO⁵⁶⁻⁶¹. Sin embargo, pese a la extensa bibliografía comunicada, no se conoce con seguridad su prevalencia real, con grandes variaciones en su incidencia, estimada entre diferentes estudios y circunstancias (se han comunicado cifras dentro de un amplio rango, que va del 19 al 95%)⁵³. Dentro de las razones para tal variabilidad en las cifras comunicadas se identifican concepciones culturales, la terminología

empleada, el diseño de los estudios y el diferente contexto de los pacientes. Se hace, por tanto, necesario incrementar el estudio del DIO, tanto cualitativa como cuantitativamente^{18,62-65}.

En el año 2010 se publicó una extensa revisión, en la que se valoraron las características de la literatura científica sobre DIO hasta la fecha. En dicha revisión se llegaron a identificar 51 artículos que incluían algún tipo de definición de DIO; de estas, 42 incluyeron algún tipo de clasificación. Sin embargo, solo se detectaron 2 herramientas de identificación del DIO que hubieran sido parcialmente validadas. Las conclusiones de los autores fueron concluyentes: no existe ninguna definición, sistema de clasificación o herramienta de evaluación validada para el DI relacionado con cáncer, aunque hay una fuerte evidencia de concordancia en sus características principales. Esto eleva la necesidad de hacer un esfuerzo colaborativo internacional para desarrollar un sistema de clasificación para el DIO, con unas bases estandarizadas para la aproximación a su estudio y manejo terapéutico⁶⁶.

Metaanálisis de 2014

Partiendo de 2 importantes revisiones publicadas una década antes –una de la Cochrane⁶⁴ en 2006 y otra de Svendsen et al⁶⁷ en 2005–, ambas basadas en publicaciones hasta 2004, en 2014 se publicó un metaanálisis que se puede considerar el estudio más importante hasta la fecha en DIO⁶⁸.

En este metaanálisis se seleccionaron estudios en las bases de datos médicas MEDLINE y EMBASE posteriores a los trabajos anteriores de revisión, desde enero de 2004 hasta diciembre de 2012. Los criterios de inclusión fueron: a) que fueran estudios originales, y b) que incluyeran datos sobre prevalencia del DIO en población adulta; se permitieron estudios observacionales y experimentales; se permitió la inclusión de estudios con la terminología de *exacerbación* o *agudización* del dolor. Tras filtrar los resultados según los criterios de inclusión y con un nivel de calidad válido para estudios epidemiológicos^{6,69,70}, 33 publicaciones fueron aptas para el metaanálisis.

Se incluyeron estudios entre 1988 y 2012 representativos de diferentes áreas geográficas (India, Australia, Europa, Norteamérica), 27 de estos fueron observacionales y 6 experimentales. La media de edad de los pacientes fue de 62 años (rango, 49-73), con antecedentes de una amplia variedad de tumores (solo 2 estudios enfocados a un tipo de cáncer concreto). Aunque la definición de DI fue heterogénea entre los trabajos, todos consideraron de manera consistente principios básicos uniformes: exacerbación de un dolor preexistente, naturaleza episódica del evento, necesidad de medicación pautada en intervalo regular para el dolor basal y posibilidad de desencadenarse el evento con el movimiento. La prevalencia global del DIO fue de 59,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 58,0-60,4), con amplia heterogeneidad. El análisis por subgrupos mostraba las cifras inferiores en población ambulatoria (39,9%; IC del 95%, 35,8-44,0; p = 0,098) frente a las mayores cifras diagnosticadas en unidades de hospitalización (*hospice*) (80,5%; IC del 95%, 77,9-83,1; p < 0,001). Aplicando una definición más laxa para DI (exacerbación de un dolor basal controlado o moderadamente controlado), la prevalencia aumenta casi en 10 puntos (68,9%; IC del 95%, 66,7-71,1).

Como se podía suponer por trabajos previos, en el contexto del cáncer metastásico la prevalencia es mayor (70%) que en estadios iniciales (58,2%) (IC del 95%, 56,3-60,0), así como con dolor basal moderado (57,2%) frente a leve (49,7%). Resulta llamativo el descenso progresivo de las cifras comunicadas conforme los estudios analizados son más modernos, pasando del 75% inicial (de 1990 a 1994) al 49% de los trabajos más recientes (en 2012), aunque no son significativas en metarregresión. Probablemente, esta variación en las cifras sea consecuencia de una mejor definición del DIO y la exclusión de casos mal diagnosticados, como por ejemplo el dolor por final de dosis, que inicialmente se confundía con episodios de DI.

Dolor irruptivo no oncológico

La definición de DI, sus características, su tratamiento y su prevalencia se han descrito de manera habitual para dolor crónico oncológico^{17,23,55,71}. Resulta llamativa, sin embargo, la escasa presencia en la literatura médica del DI no oncológico (DINO) en aspectos como definición, prevalencia, relevancia, características y aproximación terapéutica. Incluso resulta controvertida la propia consideración como entidad dolorosa en algunas sociedades con alta preocupación por el abuso de fármacos opioides^{55,67,72-76}.

En un estudio de Portenoy et al se sugiere que el DI en pacientes con dolor crónico tratado con analgésicos opioides puede tener características similares, tanto en DIO como en DINO⁷². Sin embargo, en dolor crónico no canceroso hay mayor evidencia de comportamientos adictivos o abuso de fármacos, lo que produce cierta inquietud a la hora de prescribir opioides de liberación rápida para el DINO⁷⁷⁻⁸⁰. La Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool (una herramienta validada para el diagnóstico del DI a través de un panel internacional de expertos basado en el método Delphi) se ha tratado de aplicar para dolor crónico no oncológico, pero no ha sido validada hasta la fecha en este contexto. En este momento, no hay una definición de consenso aceptada por grupos independientes, por lo que no se puede considerar en estos momentos de manera rigurosa la presencia de DI dentro del dolor crónico no oncológico⁸¹.

Pese a estas consideraciones hay algunos trabajos que han intentado arrojar cifras que traten de aclarar cuál puede ser la magnitud del DINO. Se comunicó un trabajo en 2012 elaborado en unidades del dolor (con pacientes con dolor crónico o agudo), en el que el 66,9% de los pacientes no eran enfermos oncológicos; las cifras totales (sin discernir si DIO o DINO) fueron del 56,4% de los pacientes, y la prevalencia de DINO de un 49,5%. En este trabajo, la definición de DI aceptada fue la de exacerbación diaria del dolor. Los autores concluyen que el DI está presente de manera significativa tanto en dolor grave oncológico como por otras causas y la necesidad de validar herramientas para el diagnóstico y tratamiento del DI en enfermos con dolor transitorio no oncológico⁵⁴.

Conclusiones

El dolor es uno de los síntomas más temidos de cuantos afectan a los pacientes diagnosticados de cáncer, con unos

porcentajes de frecuencia que explican su consideración como el síntoma más preocupante en muchos escenarios. Desgraciadamente, pese a un tratamiento con intención curativa de la neoplasia, el dolor puede no llegar a resolverse, e incluso puede empeorar o producirse por la propia intervención terapéutica, manteniendo cifras considerables de prevalencia en muchos largos supervivientes.

El DIO ha pasado a un primer plano en la escena de los cuidados paliativos y es el tratamiento de soporte en los pacientes con cáncer. Desde las primeras descripciones formales de Portenoy en 1989, en apenas 2 décadas y media el panorama ha cambiado radicalmente. El establecimiento de una terminología de consenso y su tipificación como entidad dolorosa por sí misma han permitido una mejor comprensión de este factor de mal pronóstico del dolor, lo que conlleva, en siguiente término, el desarrollo de estrategias terapéuticas que puedan controlarlo con eficacia. Las cifras de prevalencia, si bien han sido muy variables en los diferentes trabajos comunicados, llevan a concluir que más de la mitad de los pacientes oncológicos son candidatos a presentar episodios de DIO; las cifras se acercan a 2 de cada 3 afectados por cáncer. Mayor prevalencia se identifica en pacientes con enfermedad avanzada, explicable probablemente por alguno de los siguientes factores: mayor gravedad de la enfermedad en el contexto de los cuidados paliativos, número y tamaño de los implantes metastásicos, diferentes mecanismos patogénicos del dolor y mayor sensibilidad para reconocer los síntomas por parte de los médicos paliativistas frente a otras especialidades.

Todavía hay un campo por explorar, el del controvertido DINO. Al igual que se ha llegado a un consenso por parte de diferentes grupos de estudio y sociedades para poder establecer la identidad del DIO, será necesario un esfuerzo colaborativo para definir correctamente el DINO y en qué contexto se debe considerar y elaborar una consecuente estrategia terapéutica específica. De lo contrario se corre el riesgo de retroceder décadas de normalización del uso de opioides como magníficos analgésicos, garantizando a su vez un estricto control en su empleo para un buen uso terapéutico y minimizar los riesgos de sobreutilización o abuso.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Aitken-Swan J. Nursing the late cancer patient at home; the family's impressions. Practitioner. 1959, Jul;183:64-9.
2. Sung JL, Wang TH, Yu JY. Clinical study on primary carcinoma of the liver in taiwan. Am J Dig Dis. 1967;12:1036-49.
3. Twycross RG. The terminal care of patients with lung cancer. Postgrad Med J. 1973;49:732-7.
4. Pignon T, Fernández L, Ayasso S, Durand MA, Badinard D, Cowen D. Impact of radiation oncology practice on pain: A cross-sectional survey. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:1204-10.
5. Rietman JS, Dijkstra PU, Debreczeni R, Geertzen JH, Robinson DP, De Vries J. Impairments, disabilities and health related

- quality of life after treatment for breast cancer: A follow-up study 2.7 years after surgery. *Disabil Rehabil.* 2004;26:78-84.
6. Van den Beuken-van Everdingen MH, De Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, Van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18:1437-49.
 7. Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, Lemanne D, Moryl N, et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2014;32:1739-47.
 8. Bradley N, Davis L, Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30:123-31.
 9. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Manzione L, Brancaccio L, Barbera S, et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2004;90:2288-96.
 10. Wilson KG, Graham ID, Viola RA, Chater S, De Faye BJ, Weaver LA, et al. Structured interview assessment of symptoms and concerns in palliative care. *Can J Psychiatry.* 2004;49:350-8.
 11. Lin MH, Wu PY, Tsai ST, Lin CL, Chen TW, Hwang SJ. Hospice palliative care for patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Palliat Med.* 2004;18:93-9.
 12. Strömgren AS, Groenvold M, Petersen MA, Goldschmidt D, Pedersen L, Spile M, et al. Pain characteristics and treatment outcome for advanced cancer patients during the first week of specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27:104-13.
 13. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:252-71.
 14. Mercadante S, Fulfaro F. World health organization guidelines for cancer pain: A reappraisal. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 4: v132-5.
 15. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:e58-68.
 16. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish society of medical oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol.* 2012;14:499-504.
 17. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990;41:273-81.
 18. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP task force on cancer pain. International association for the study of pain. *Pain.* 1999;82:263-74.
 19. Mercadante S, Maddaloni S, Roccella S, Salvaggio L. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain.* 1992;50:151-5.
 20. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med.* 2004;18:177-83.
 21. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A prospective multicenter assessment of the edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:348-55.
 22. Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16:179-83.
 23. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: Characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain.* 1999;81:129-34.
 24. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20:87-92.
 25. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:592-6.
 26. Breivik H, Cherny N, Collett B, De Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: A pan-european survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20:1420-33.
 27. Wilson KG, Chochinov HM, Allard P, Chary S, Gagnon PR, Macmillan K, et al. Prevalence and correlates of pain in the Canadian national palliative care survey. *Pain Res Manag.* 2009;14:365-70.
 28. Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, Hagen N, Bercovitch M, Fisch M, et al. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer.* 2010;46:2896-904.
 29. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, De Haes HC, Voest EE, De Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34:94-104.
 30. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol.* 2008;19:1985-91.
 31. Apolone G, Corli O, Caraceni A, Negri E, Deandrea S, Montanari M, et al. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the cancer pain outcome research study group. *Br J Cancer.* 2009;100:1566-74.
 32. Barbera L, Seow H, Husain A, Howell D, Atzema C, Sutradhar R, et al. Opioid prescription after pain assessment: A population-based cohort of elderly patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1095-9.
 33. Barbera L, Seow H, Howell D, Sutradhar R, Earle C, Liu Y, et al. Symptom burden and performance status in a population-based cohort of ambulatory cancer patients. *Cancer.* 2010;116:5767-76.
 34. Barbera L, Molloy S, Earle CC. Frequency of non-cancer-related pain in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:2837.
 35. Green CR, Hart-Johnson T, Loeffler DR. Cancer-related chronic pain: Examining quality of life in diverse cancer survivors. *Cancer.* 2011;117:1994-2003.
 36. Smith T, Stein KD, Mehta CC, Kaw C, Kepner JL, Buskirk T, et al. The rationale, design, and implementation of the American cancer society's studies of cancer survivors. *Cancer.* 2007;109:1-12.
 37. Moye J, June A, Martin LA, Gosian J, Herman LI, Naik AD. Pain is prevalent and persisting in cancer survivors: Differential factors across age groups. *J Geriatr Oncol.* 2014;5:190-6.
 38. Van den Beuken-van Everdingen M. Chronic pain in cancer survivors: A growing issue. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012;26:385-7.
 39. Lu Q, Krull KR, Leisenring W, Owen JE, Kawashima T, Tsao JC, et al. Pain in long-term adult survivors of childhood cancers and their siblings: A report from the childhood cancer survivor study. *Pain.* 2011;152:2616-24.
 40. Zucca AC, Boyes AW, Linden W, Girgis A. All's well that ends well? Quality of life and physical symptom clusters in long-term cancer survivors across cancer types. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:720-31.
 41. Forsythe LP, Alfano CM, George SM, McTiernan A, Baumgartner KB, Bernstein L, et al. Pain in long-term breast cancer survivors: The role of body mass index, physical activity, and sedentary behavior. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137:617-30.
 42. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Groenvold M, Christiansen P, Møller S, et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: Nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain.* 2009;13:478-85.
 43. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: Fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol.* 2012;30:3687-96.

44. Berger AM, Visovsky C, Hertzog M, Holtz S, Loberiza FR. Usual and worst symptom severity and interference with function in breast cancer survivors. *J Support Oncol.* 2012;10:112-8.
45. Paice JA. Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain.* 2011;152 Suppl:S84-9.
46. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: Definition and management. *Oncology (Williston Park).* 1989;3 Suppl:25-9.
47. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80:460-5.
48. Caraceni A, Bertetto O, Labianca R, Maltoni M, Mercadante S, Varrassi G, et al. Episodic (breakthrough) pain prevalence in a population of cancer pain patients. Comparison of clinical diagnoses with the qudei--italian questionnaire for intense episodic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:833-41.
49. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:505-10.
50. Mercadante S. Breakthrough pain: On the road again. *Eur J Pain.* 2009;13:329-30.
51. Mercadante S. Cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2013;71:39-43.
52. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgaard T, Nauck F, et al. Multi-centre european study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain.* 2011;15:756-63.
53. Greco MT, Corli O, Montanari M, Deandrea S, Zagonel V, Apolone G; Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG) Investigators. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: Results from the cancer pain outcome research study group. *Clin J Pain.* 2011;27:9-18.
54. Gatti A, Mediati RD, Reale C, Cuomo A, Vellucci R, Russo G, et al. Breakthrough pain in patients referred to pain clinics: The italian pain network retrospective study. *Adv Ther.* 2012;29:464-72.
55. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the science committee of the association for palliative medicine of great britain and ireland. *Eur J Pain.* 2009;13:331-8.
56. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: An open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2805-15.
57. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2877-85.
58. Zeppetella G. Sublingual fentanyl (abstral) for breakthrough cancer pain. *Eur Oncol.* 2009;5:10-3.
59. Delgado-Guay MO. Efficacy and safety of fentanyl buccal for cancer pain management by administration through a soluble film: An update. *Cancer Manag Res.* 2010;2:303-6.
60. Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 µg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:860-7.
61. Kaasa S, Moksnes K, Nolte T, Lefebvre-Kuntz D, Popper L, Kress HG. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. *J Opioid Manag.* 2009;6:17-26.
62. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: Consensus conference of an expert working group of the european association for palliative care. *Cancer.* 2002;94:832-9.
63. Zeppetella G, Ribeiro MD. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:493-502.
64. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004311.
65. Zeppetella G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3:1-6.
66. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: A systematic literature review. *Pain.* 2010;149:476-82.
67. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, Arnér S, Breivik H, Heiskanen T, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: A review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain.* 2005;9:195-206.
68. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47:57-76.
69. Leboeuf-Yde C, Lauritsen JM. The prevalence of low back pain in the literature. A structured review of 26 nordic studies from 1954 to 1993. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20:2112-8.
70. Walker BF. The prevalence of low back pain: A systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000;13:205-17.
71. Davis MP. Recent development in therapeutics for breakthrough pain. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:757-73.
72. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, Simon S, Taylor D, Brennan M, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain.* 2006;7:583-91.
73. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 1: Prevalence and characteristics. *J Opioid Manag.* 2010;6:97-108.
74. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 2: Impact on function, mood, and quality of life. *J Opioid Manag.* 2010;6:109-16.
75. The use of opioids for the treatment of chronic pain. A consensus statement from the american academy of pain medicine and the american pain society. *Clin J Pain.* 1997;13:6-8.
76. Robinson RC, Gatchel RJ, Polatin P, Deschner M, Noe C, Gajraj N. Screening for problematic prescription opioid use. *Clin J Pain.* 2001;17:220-8.
77. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008;11 Suppl:S105-20.
78. Trescot AM, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L. Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* 2008;11 Suppl:S181-200.
79. Manchikanti L, Manchikanti KN, Pampati V, Cash KA. Prevalence of side effects of prolonged low or moderate dose opioid therapy with concomitant benzodiazepine and/or antidepressant therapy in chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* 2009;12:259-67.
80. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14:145-61.
81. Hagen NA, Stiles C, Nekolaichuk C, Biondo P, Carlson LE, Fisher K, et al. The alberta breakthrough pain assessment tool for cancer patients: A validation study using a delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35:136-52.