



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



## Consenso Mexicano de Manejo de Dolor por Cáncer

Silvia Allende Pérez<sup>a</sup>, Alicia Acosta Espinoza<sup>b</sup>, Santa Aguilar León<sup>c</sup>, Antonia Gloria Alcorta Garza<sup>d</sup>, Cinthya Elizabeth Arzate Mireles<sup>a</sup>, Leticia Ascencio Huertas<sup>a</sup>, Renato Baranda Escalona<sup>e</sup>, Paula Cabrera Galeana<sup>f</sup>, Mariana Calderón Vidal<sup>g</sup>, Odette Campos Ramírez<sup>h</sup>, Celina Castañeda de la Lanza<sup>i</sup>, Alfredo Covarrubias Gómez<sup>j</sup>, Julio César Delgado Álvarez<sup>k</sup>, Alma Domínguez Marín<sup>a</sup>, Georgina Domínguez Ocadío<sup>a</sup>, Elizabeth Gachuz Ortega<sup>l</sup>, Maricela García Garcés<sup>m</sup>, Roberto García Millán<sup>n</sup>, Nora C. Godínez Cubillo<sup>o</sup>, Rocío Guillén Núñez<sup>p</sup>, Miguel Jiménez Olvera<sup>o</sup>, Jorge Jiménez Tornero<sup>q</sup>, Alicia Kassian Rank<sup>o</sup>, Mario Leyva García<sup>r</sup>, Erika López Montes<sup>s</sup>, María de los Ángeles Martínez Arenas<sup>t</sup>, Iraima Matos Patrón<sup>u</sup>, María de la Cruz Medina Mora Icaza<sup>v</sup>, Alejandro Mohar Betancourt<sup>w</sup>, Edith Monreal Carrillo<sup>a</sup>, Stephanie Müller Grohmann<sup>x</sup>, Teresa Nava Obregón<sup>y</sup>, Mariana Navarro Hernández<sup>z</sup>, Eduardo Nuche Cabrera<sup>a1</sup>, Gabriela Núñez Guardado<sup>b1</sup>, Francisco Javier Ochoa Carrillo<sup>c1</sup>, Ivette Margarita Palma Valle<sup>d1</sup>, María Luisa Pérez Carranco<sup>k</sup>, Ricardo Plancarte Sánchez<sup>p</sup>, Felipe Jesús Quintero<sup>a</sup>, Ana Florencia Ramírez Ibarguen<sup>e1</sup>, David Reyes Chiquete<sup>p</sup>, Óscar Rodríguez Mayoral<sup>a</sup>, Mónica Edith Serna Camacho<sup>f1</sup>, Magdalena Salado Ávila<sup>g1</sup>, Sugeli Simg Zaragoza<sup>h1</sup>, Alexis Solís Romero<sup>j</sup>, Jorge Alberto Talavera Salvatierra<sup>a</sup>, Sergio Tenopala Villegas<sup>i1</sup>, Laura Torrecillas Torres<sup>j1</sup>, Emma Verástegui Avilés<sup>a</sup>, José de Jesús Villafaña Tello<sup>k</sup>, Michelle Aline Villavicencio Queijeiro<sup>b1</sup>, Maytí Villegas Estrada<sup>v</sup>

<sup>a</sup>Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, D.F.

<sup>b</sup>Oncología Médica, ISSSTECALI-ISSSTE, Mexicali, Baja California.

<sup>c</sup>Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM, Toluca, Estado de México.

<sup>d</sup>Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Centro Universitario Contra el Cáncer, Hospital Universitario, Monterrey, N.L.

<sup>e</sup>Medicina del Dolor, Instituto Nacional de Rehabilitación (INR), México, D.F.

<sup>f</sup>Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, D.F.

<sup>g</sup>Anestesiología, Médica Sur, México, D.F.

<sup>h</sup>Consejo de Salubridad General (CSG), México, D.F.

<sup>i</sup>Servicio de Cuidados Paliativos, Comisión Nacional de Protección Social en Salud (CNPSS), México, D.F.

<sup>j</sup>Medicina del Dolor, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), México, D.F.

<sup>k</sup>Clínica del dolor y Cuidados Paliativos, UMAE SXXI IMSS, México, D.F.

<sup>l</sup>Algología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, México, D.F.

<sup>m</sup>Oncología, Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM, Toluca, Estado de México.

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando N° 22, Colonia Sector XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: 5628 0400, ext. 50005.

Correo electrónico: srallendep@incan.edu.mx (Silvia Allende-Pérez).

- <sup>n</sup>Cirugía, Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM, Toluca, Estado de México.
- <sup>o</sup>Algología, Hospital General de México, México, D.F.
- <sup>p</sup>Algología, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, D.F.
- <sup>q</sup>Clínica de Dolor, Centro Oncológico Onkos, Guadalajara, Jalisco.
- <sup>r</sup>Anestesiología y Algología, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca.
- <sup>s</sup>Clínica del dolor, SEDENA, México, D.F.
- <sup>t</sup>Algología, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes.
- <sup>u</sup>Algología, Centro Estatal de Oncología de Campeche, Campeche.
- <sup>v</sup>Programa de Voluntad Anticipada, SEDESA.
- <sup>w</sup>Dirección General, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, D.F.
- <sup>x</sup>Radioterapia, UMAE SXXI IMSS, México, D.F.
- <sup>y</sup>Algología, Hospital Universitario de Monterrey, Monterrey, N.L.
- <sup>z</sup>Centro de Apoyo para la Atención Integral (CAAI), Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, D.F.
- <sup>ai</sup>Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD), México, D.F.
- <sup>bi</sup>Radioterapia, Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.
- <sup>ci</sup>Atención Inmediata, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, D.F.
- <sup>di</sup>Oncología Médica, Instituto Sinaloense de Cancerología, Culiacán, Sinaloa.
- <sup>ei</sup>Hematología, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, D.F.
- <sup>fi</sup>Oncología Médica, Hospital Regional Lic. López Mateos, ISSSTE, México, D.F.
- <sup>gi</sup>Cuidados Paliativos y Clínica del Dolor, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.
- <sup>hi</sup>Algología, Instituto Jalisciense de Cancerología, Guadalajara, Jalisco.
- <sup>ii</sup>Clínica del dolor, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.
- <sup>ji</sup>Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

#### PALABRAS CLAVE

Dolor por cáncer;  
Tratamiento  
farmacológico;  
Formulaciones  
disuasorias del abuso;  
Tratamiento no  
farmacológico;  
Consenso Mexicano;  
Guías y  
recomendaciones.

**Resumen** El dolor crónico es un problema importante de salud y una causa relevante de sufrimiento e incapacidad. Desde 2004, el alivio del dolor se considera un derecho humano, por lo que la optimización de su manejo es indispensable para llevar a cabo un correcto control del dolor crónico. En este contexto, los opioides representan todavía una piedra angular en el tratamiento para el alivio del dolor. Sin embargo, su uso debe estar normado con claridad y es preciso prever los posibles riesgos, de tal manera que deben adoptarse todas las precauciones sugeridas. Aun así, se ha constatado que, a pesar de los avances médicos, un porcentaje considerable de la población oncológica todavía sufre dolor. Esta situación está determinada por la confluencia de varios factores, entre ellos un control inadecuado del dolor, la existencia de opiofobia (temor a que el consumo de opioides lleve de manera inexorable a su adicción) y la falta de disponibilidad de fármacos en el sistema de salud. Por último, cabe mencionar que durante los últimos años se han incorporado nuevas tecnologías para reducir al mínimo el riesgo en este tipo de pacientes oncológicos con dolor crónico.

#### KEYWORDS

Pain cancer;  
Pharmacology  
treatment; Abuse  
deterrent  
formulations  
dissuasive; non-  
pharmacological  
treatment; Mexican  
Consensus; Guidelines  
and recommendations

#### Mexican Consensus Cancer Pain Management

**Abstract** Chronic pain is a significant health problem and a major cause of suffering and disability. Since 2004, pain relief has been considered a human right so optimizing management of pain is essential to properly control chronic pain. In this context, opioids continue to represent a cornerstone in the treatment of pain. However, their use must be clearly regulated, estimating potential risks in such a way that all suggested preventive measures are employed. Nevertheless, it appears that, despite medical progress, a significant percentage of the cancer population still suffers from pain. This situation is determined by the convergence of several factors, among them inadequate management of pain, the presence of opiophobia (fear of opioid consumption inexorably leading to addiction) and the lack of medication availability in the health system. Finally, it is noteworthy that in recent years new technologies have been incorporated in order to minimize such risk in cancer patients with chronic pain.

## Introducción

La incidencia de cáncer en el mundo será cada vez mayor, de acuerdo con el Reporte de Cáncer Mundial publicado por la Organización Mundial de la Salud; a menos que se establezcan medidas efectivas para promover estilos de vida saludables, en 2020 habrá más de 15 millones de enfermos con cáncer a nivel mundial<sup>1</sup>.

México, con una población mayor de 120 millones de habitantes<sup>2</sup>, atraviesa una transición epidemiológica en la cual el envejecimiento de la población hace más frecuentes las enfermedades crónicas no transmisibles. De acuerdo con cifras publicadas por la Organización Mundial de la Salud, en 2012 se diagnosticaron en México 148,000 nuevos casos de cáncer, con 78,700 muertes. Los tipos de neoplasias más frecuentes son los de mama y próstata, seguidos por los cánceres cervicouterino, pulmonar, colónico y rectal<sup>3</sup>.

El dolor en individuos con cáncer es un síntoma con alta prevalencia, temido, a menudo mal diagnosticado y tratado de forma inadecuada<sup>4</sup>. Se considera el tercer síntoma más frecuente y se presenta en 65 a 85% de los pacientes<sup>5</sup>. Sin embargo, algunos señalan que puede ser el principal síntoma a tratar<sup>6</sup>. Es importante mencionar que la prevalencia del dolor no se relaciona en todos los casos con enfermedad avanzada; en realidad, éste puede presentarse desde el diagnóstico de la enfermedad, durante el tratamiento y en pacientes con enfermedad metastásica o terminal en 33 a 64%<sup>7</sup>. Diferentes estudios han mostrado que 56 a 82.3% de las personas con dolor por cáncer pueden estar subtratados<sup>8</sup>.

Debido a esto es importante que los oncólogos, paliativistas y otros especialistas en contacto con pacientes oncológicos evalúen de manera regular y sistemática la presencia de dolor e instituyan un tratamiento temprano y adecuado para reducir el riesgo de sensibilización central y la cronificación del dolor. Se deben tomar en cuenta también algunas condiciones especiales presentes en ancianos, con comorbilidades, fallas orgánicas e individuos con antecedentes de consumo activo, que requerirán un seguimiento estrecho. También debe tenerse en cuenta que los pacientes con cáncer avanzado presentan con frecuencia múltiples síntomas de difícil manejo, ocasionados tanto por estímulos nociceptivos como por aspectos psicológicos. En este sentido es necesario un abordaje multidisciplinario para obtener un manejo integral del dolor y otros síntomas<sup>9</sup>.

## Bases del dolor por cáncer

El dolor es un síntoma complejo que afecta distintas dimensiones de la vida de un individuo, con gran heterogeneidad tanto en la forma de presentarse como en su percepción. El dolor es el síntoma más temido de los pacientes con cáncer; de acuerdo con un análisis sistemático de 52 estudios publicado por van den Beuken, la prevalencia del dolor en individuos con cáncer y enfermedad metastásica es de 64%, en aquéllos bajo tratamiento antineoplásico de 59% y después del tratamiento curativo de 33%<sup>10</sup>. Estos datos resaltan el hecho de que el control del dolor por cáncer no se ha conseguido.

Sin embargo, si se toma en cuenta la gran diversidad de neoplasias malignas, estadios de la enfermedad y modalidades terapéuticas, el dolor por cáncer no puede considerarse

una entidad clínica única, sino un grupo heterogéneo de síndromes dolorosos que pueden presentarse solos o combinados, en cualquier persona y en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (fig. 1)<sup>11</sup>.

Los síndromes dolorosos por cáncer pueden ser agudos, crónicos y crónicos agudizados.

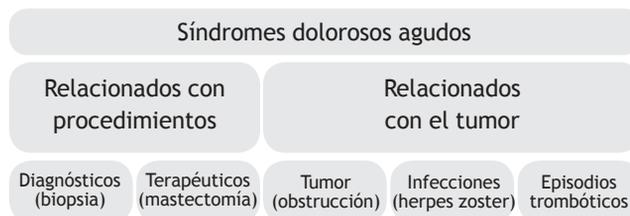


Figura 1 Etiología de los síndromes dolorosos agudos. (Adaptado de Grond S, et al., 1996).

Los síndromes dolorosos agudos son iatrogénicos con frecuencia o se relacionan de manera directa con procedimientos diagnósticos o terapéuticos. El dolor agudo también se puede presentar como consecuencia directa del tumor, por ejemplo por hemorragia, fracturas, obstrucción, etc. (fig. 1).

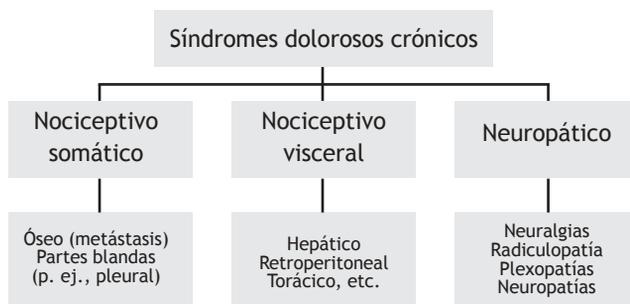


Figura 2 Principales síndromes dolorosos crónicos. (Adaptado de Grond S, et al., 1996).

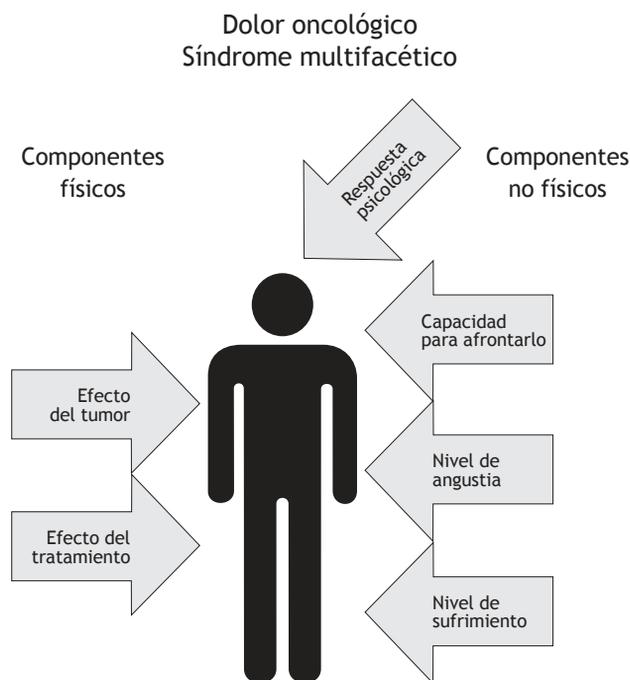
Los síndromes dolorosos crónicos (fig. 2), como se mencionó ya, son frecuentes en pacientes con cáncer. Asimismo, pueden identificarse síndromes crónicos agudizados, como en el caso de metástasis óseas con dolor crónico que se exacerba al momento de la fractura o el colapso.

El dolor crónico se relaciona muchas veces con la invasión directa del tumor a las estructuras del organismo y un estudio detallado de éste puede orientar a sitios de actividad tumoral. Cualquiera que sea la localización del dolor, la fisiopatología implica procesos neuroquímicos y neurofisiológicos complejos, que de manera simplificada identifican el sitio y pueden clasificarse con fines de tratamiento como nociceptivos y neuropáticos<sup>12</sup>.

El dolor nociceptivo es consecuencia del daño directo a un tejido y los pacientes lo refieren a menudo como *punzante*, *continuo*, *opresivo*, etc., y de intensidad diferente. El dolor nociceptivo visceral se refiere muchas veces como cólico cuando es secundario a obstrucción y punzante cuando es consecuencia de distensión o rotura capsular de los órganos.

El dolor neuropático está presente en 40% de los pacientes con cáncer como resultado de la enfermedad o el tratamiento. Los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático son complejos. El daño neurítico puede inducir cambios a nivel central que contribuyen a la persistencia del dolor. Las fibras aferentes y las estructuras centrales se sensibilizan como efecto de la activación nociceptiva, inflamación o lesión tisular<sup>13</sup>. En pacientes que han recibido taxanos, el dolor neuropático es habitual.

El dolor en los individuos con cáncer, además de su relación con la naturaleza de la enfermedad, puede dar lugar a deterioro funcional, dependencia, problemas familiares y cargas económicas, todo lo cual supone una amenaza para la calidad de vida. Por lo tanto, el dolor oncológico se conceptualiza mejor como un síndrome multifacético, con interacciones complejas entre los factores físicos y no físicos (fig. 3)<sup>11</sup>.



**Figura 3** Factores que afectan la percepción del dolor. (Adaptado de Dalal S, et al., 2013).

El entendimiento de estos factores puede ayudar a individualizar el tratamiento. Es probable que el fracaso para reconocer los aspectos multidimensionales del dolor oncológico y la coexistencia de múltiples fuentes de sufrimiento para el paciente y su familia desempeñen un importante papel en su tratamiento inadecuado<sup>11</sup>.

## Evaluación del dolor en pacientes con cáncer

La evaluación inicial y el seguimiento del dolor en individuos con cáncer requieren un abordaje estructurado que considere las distintas dimensiones en las que el dolor afecta la calidad de vida. Existen diferentes guías clínicas que se han ideado para la evaluación y el control del dolor, por ejemplo las desarrolladas por el *National Comprehensive Cancer*

*Network (NCCN)*<sup>14</sup>, la *American Pain Society*<sup>15</sup> y la *European Society of Medical Oncology (ESMO)*<sup>8</sup>.

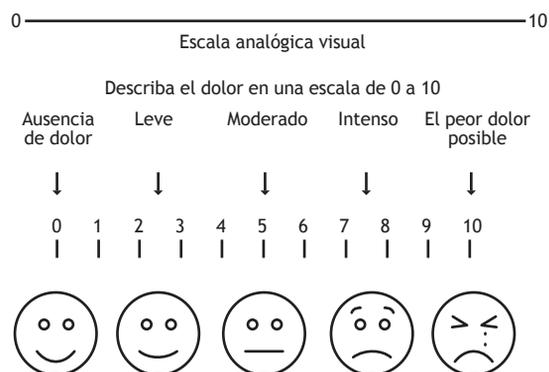
Debe destacarse que el dolor es una experiencia multidimensional y subjetiva, por lo que debe valorarse desde distintos aspectos clínicos: intensidad, temporalidad, localización, irradiación, tipo de dolor, factores que lo desencadenan, duración, forma de controlarlo, etc. En la evaluación del dolor también debe considerarse el efecto social y psicológico que éste representa para el paciente. Es importante mencionar que el dolor se ha relacionado en ocasiones con sufrimiento. En este contexto, considerar aspectos religiosos y culturales también adquiere relevancia.

Además de escalas visuales se han desarrollado otros instrumentos para describir las diversas dimensiones del dolor; por ejemplo, el Cuestionario Breve del Dolor (*Brief Pain Inventory, BPI*) es un cuestionario autoaplicable que evalúa en distintas áreas la intensidad del dolor y la forma en que interfiere en la función<sup>16</sup>. Otro de los múltiples instrumentos que existen es la tarjeta de evaluación del dolor del Memorial, que mide intensidad, alivio y estado de ánimo, y las escalas verbales y visuales<sup>17</sup>.

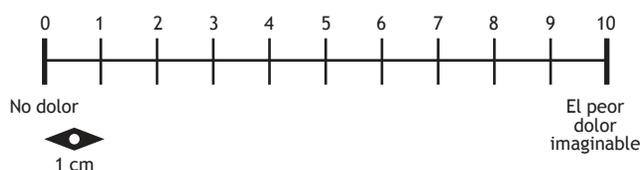
Para la evaluación es necesario tomar en cuenta que el dolor crónico por cáncer tiene muchas veces un inicio insidioso y prolongado, con periodos de mejoría y exacerbaciones, el denominado dolor irruptivo.

Existen varias herramientas disponibles para evaluar y vigilar la intensidad del dolor en pacientes con cáncer:

1. Escalas unidimensionales (como la Escala Analógica Visual, EAV; la Escala Numérica Análoga, ENA; o la Escala Verbal Análoga, EVA<sup>18,19</sup>), las cuales gradúan el dolor en ausente, leve, moderado e intenso (figs. 4 a 6).
2. Escalas multidimensionales (que no sólo cuantifican la intensidad del dolor, sino también otras dimensiones, como la experiencia del dolor y aspectos emocionales, afectivos, cognitivos o sociales) (fig. 7).



**Figura 4** Esquematización de la Escala Analógica Visual, muy útil en caso de pacientes infantiles. (Adaptado de Bader, et al., 2010).



**Figura 5** Esquema de la Escala Numérica Análoga (ENA). (Adaptado de Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. AANA J. 1996 Apr;64(2):133-40).

Nada - POCO - Bastante - Mucho  
 Ligero - Moderado - Intenso - Atroz  
 No hay dolor - Leve - Moderado - Intenso - Insoportable

**Figura 6** Esquema de la Escala Verbal Análoga (EVA): por lo general se relaciona cada palabra con un valor numérico (0, 1, 2, 3, 4...) para cuantificarlo y registrarlo. (Adaptado de Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. AANA J. 1996 Apr;64(2):133-40).

**Instrucciones**

- El profesional solicitará al paciente que juzgue la intensidad del dolor utilizando los valores de 0 a 10 en la escala presentada a continuación, en la cual 0 indica “sin dolor”, 10 “dolor máximo” y los otros puntajes (2 a 9) se emplean para indicar niveles intermedios del dolor percibido. Con posterioridad marcará en la gráfica el valor atribuido de acuerdo con el horario.
- El individuo también deberá señalar uno o más descriptores que caractericen el dolor percibido. A continuación, el profesional deberá marcar con “x” en la gráfica el(los) descriptor(es) escogido(s) de acuerdo con el horario. Ese espacio deberá llenarse después de que el dolor percibido sea caracterizado como agudo o crónico, conforme a los descriptores y respectivas definiciones.
- El profesional solicitará al paciente la localización del dolor percibido. Después de visualizar la figura en ese instrumento, el profesional deberá situar el(las) área(s) pertinente(s) y registrar en la gráfica de acuerdo con el(los) número(s) correspondiente(s) en el cuerpo humano, siguiendo el horario del(los) dolor(es) percibido(s).

**Escala de Intensidad Numérica del Dolor**

**Señale si el dolor percibido es crónico o agudo:**

Dolor agudo	Dolor crónico
<b>1) Terrible</b> 1. Que infunde o causa terror; aterrorizante. 2. Extraordinario; extraño. 3. Muy grande; enorme. 4. Muy malo; pésimo.	<b>1) Deprimente</b> 1. Que deprime; depresivo; depresor.
<b>2) Insoportable</b> 1. No soportable; intolerable. 2. Incómodo; molesto.	<b>2) Persistente</b> 1. Que es constante; que continúa, prosigue; insiste. 2. Que permanece; que se mantiene; que persevera.
<b>3) Enloquecedor</b> 1. Que enloquece; que te vuelve loco; que hace perder la razón.	<b>3) Angustiante</b> 1. Que angustia; angustioso.

<b>4) Profundo</b> 1. Que tiene extensión, considerada desde la entrada hasta el extremo opuesto. 2. Muy marcado. 3. Que penetra mucho; dolor profundo. 4. Enorme; desmedido; excesivo; demasiado. 5. De gran alcance; muy importante.	<b>4) Desastroso</b> 1. Existe o produce un acontecimiento calamitoso; especialmente el que ocurre de súbito y ocasiona gran daño o perjuicio.
<b>5) Tremendo</b> 1. Terrible, fuera de lo común, extraordinario.	<b>5) Perjudicial</b> 1. Que perjudica; nocivo; lesivo.
<b>6) Desesperador</b> 1. Que desespera; que hace desesperar; desesperante. 2. Aquel que hace desesperar.	<b>6) Doloroso</b> 1. Que produce dolor; doloroso.
<b>7) Intenso</b> 1. Fuerte, impetuoso. 2. Duro, arduo. 3. Violento, rudo, excesivo.	<b>7) Insoportable</b> 1. No soportable; intolerable. 2. Incómodo; molesto.
<b>8) Fulminante</b> 1. Que fulmina; despide rayos; fulminador. 2. Que asombra. 3. Cruel; terrible; atroz.	<b>8) Asustador</b> 1. Que asusta.
<b>9) Aniquilador</b> 1. Que reduce a nada; que nulifica; anula. 2. Que destruye; mata; extermina.	<b>9) Cruel</b> 1. Duro; insensible; cruel.
<b>10) Monstruoso</b> 1. Enorme; extraordinario.	<b>10) Incómodo</b> 1. No comfortable; incómodo.

**Figura 7** Escala Multidimensional de Evaluación del Dolor (EMEDOR). (Adaptado de Sousa F, et al., 2010).

### Principios generales del tratamiento del dolor por cáncer

Es posible establecer una serie de criterios al tratar a un paciente con dolor oncológico:

- Los opioides son la piedra angular en el manejo del dolor por cáncer y pueden ser eficaces para aliviarlo en la mayoría de los pacientes<sup>11</sup>.
- Evaluar y manejar el dolor por cáncer, optimizando el alivio, previniendo las reacciones adversas y reduciendo al mínimo los riesgos relacionados con el uso de fármacos controlados.
- Reconocer que la dosis óptima o adecuada para un paciente determinado es la dosis que alivia de forma exclusiva el dolor en ese individuo particular, por lo que no existe una dosis estándar común y general para todos los pacientes. Las dosis pueden incrementarse hasta que el enfermo experimente alivio del

dolor o hasta la aparición de reacciones adversas que sean intolerables. Por lo tanto, la analgesia es una especie de “traje a la medida”.

- Cuando sea apropiado se debe instituir una conducta terapéutica multimodal<sup>11</sup>.
- Prescribir medicamentos controlados de acuerdo con las leyes y reglamentos vigentes.
- Reconocer y evitar el uso de opioides para propósitos no médicos e ilegales.
- Reconocer que, a medida que progresa la afección oncológica, los pacientes necesitan incrementos posológicos del fármaco para seguir aliviando el dolor, lo cual puede confundirse con adicción a opioides, cuando se trata de cobertura del dolor acorde al efecto del padecimiento (“a mayor progresión de la enfermedad mayor requerimiento analgésico”).
- Proporcionar información al paciente y su familia acerca del uso de los opioides a través del consentimiento informado.
- Reconocer que es obligatorio que todas las farmacias hospitalarias cuenten con disponibilidad de opioides de acuerdo con los requerimientos legales vigentes.
- Identificar los hospitales y farmacias autorizadas para vender y dispensar opioides, situadas en zonas cercanas al domicilio del paciente y ofrecer esa información a los enfermos y sus familiares.

## Barreras en el tratamiento del dolor por cáncer

Se dispone de mucha información sobre la diferencia que existe entre la práctica y las evidencias publicadas en materia de dolor oncológico, lo cual hace que millones de personas sufran dolor de forma innecesaria. Aunque son múltiples los factores que intervienen, la OMS ha reconocido un amplio conjunto de obstáculos estructurales que impiden que millones de pacientes con cáncer tengan acceso a opioides y al tratamiento de profesionales de la salud especializados. Entre estos factores se encuentran los obstáculos normativos o regulatorios, la actitud hacia el uso de los opioides, así como la oposición de las políticas sanitarias nacionales a considerar el manejo del dolor y los cuidados paliativos como aspectos prioritarios, a pesar de las enormes evidencias de que el dolor no controlado afecta a las personas de forma generalizada y constituye una fuente de inmenso sufrimiento.

Al tomar en cuenta los obstáculos que señala la OMS, es posible observar que existen tres actores principales: el médico, el paciente y las autoridades regulatorias. Los factores que incluyen a estos tres actores son diversos, desde la falta de conocimiento del médico y el paciente, y actitudes equivocadas en relación con el dolor y el uso terapéutico de los opioides, hasta la existencia de políticas y legislaciones restrictivas que regulan de forma excesiva los medicamentos fiscalizados, la existencia de barreras y fallos en el sistema de adquisición y distribución de los fármacos fiscalizados, la falta de cobertura de los analgésicos opioides y, por último, el costo elevado de algunos analgésicos para el tratamiento del dolor<sup>11</sup>.

De manera adicional, la Ley General de Salud de México exige que los médicos utilicen los recetarios especiales para

prescribir medicamentos controlados, los cuales deben contener etiquetas con código de barras<sup>20</sup>. Estas etiquetas sólo pueden obtenerse en un lugar único en cada estado mexicano (oficina estatal de COFEPRIS) y deben ser recogidas personalmente en horario laboral (08:30 a 14:00 h)<sup>21,22</sup>, lo cual implica que muchos médicos, en particular aquellos que viven fuera de las capitales de estado, carecen de autorización para recetar fármacos controlados.

Esto afecta el uso de opioides. En 2011, México registró un consumo de 5.53 mg/per cápita (equivalente a morfina), y se ubicó apenas por arriba del consumo de la región latinoamericana (4.51 mg/per cápita), aunque países como Costa Rica, Chile y Argentina presentaron en el mismo año consumos de 9.73, 13.15 y 11.85 mg/per cápita, respectivamente<sup>23</sup>.

Los principales problemas que explican el bajo consumo, detectados tanto por las autoridades regulatorias como por los profesionales de la salud, son los siguientes:

- Falta de formación del personal de salud.
- Obstáculos para obtener la licencia necesaria para prescribir medicamentos controlados.
- Complejidad en la emisión de los recetarios.
- Dificultad logística para llevar los libros de control en farmacias.
- Riesgos para los médicos por proporcionar datos personales.
- Farmacias limitadas para almacenarlos.

Debido a estos factores y requerimientos, en México se presentó un gran desabasto de morfina y sus derivados, lo cual llevó a adoptar diversas medidas y acciones, que al final derivaron en la adición de cuidados paliativos en la Ley General de Salud, una NOM para la atención de pacientes terminales (NOM-011-SSA3-2014) y por último un acuerdo de obligatoriedad de los cuidados paliativos.

Derivado de este acuerdo publicado en diciembre del 2014<sup>24</sup>, la COFEPRIS creó una plataforma electrónica que simplifica la emisión de recetarios especiales, sustituyó el código de barras por un código bidimensional que encripta los datos confidenciales del médico y no permite su visualización, aumentó a 200 el número de recetas autorizadas y simplificó los requerimientos para el trámite. De modo adicional, creó una plataforma electrónica para el llenado y administración de los libros de control y ahora concede trato prioritario a todos los trámites de autorización de producción y comercialización de morfina.

Con estas acciones, la autoridad regulatoria pretende simplificar la prescripción de medicamentos controlados y mejorar el acceso a este tipo de fármacos<sup>25</sup>.

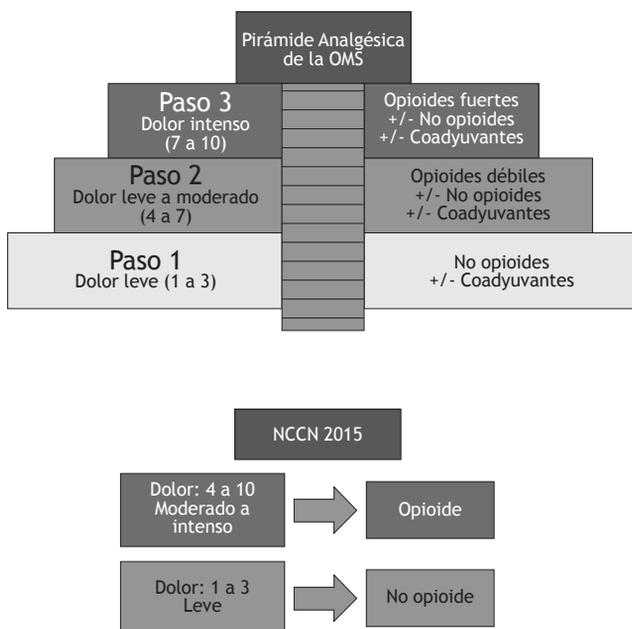
## Tratamiento farmacológico del dolor por cáncer

El tratamiento farmacológico debe instituirse desde el inicio de la irrupción del dolor y se mantiene a través del diagnóstico, evolución y hasta el final de la vida del paciente oncológico. La piedra angular en el manejo farmacológico del dolor por cáncer son los opioides, como morfina, oxycodona, oximorfona, fentanilo, hidromorfona y metadona. Los

adyuvantes para el complemento de la analgesia son: analgésicos no opioides, como paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, antidepressivos, anticonvulsivos y bifosfonatos.

En 1986, la OMS (Organización Mundial de la Salud) propuso un modelo reduccionista del abordaje del dolor por cáncer que consistía en tres pasos consecutivos, la llamada *Escala Analgésica de la OMS* (fig. 8). Este modelo ayudó a legitimar el uso terapéutico de los opioides. El método de la OMS para el control del dolor oncológico define el empleo de los analgésicos no opioides (paracetamol y AINE) por periodos cortos, en caso de no estar contraindicados, para el tratamiento del dolor leve (primer escalón), y el avance hacia el escalón de los opioides leves (como codeína o hidrocodona) y los opioides fuertes (como morfina y oxycodona) en caso de dolor de moderado a intenso<sup>26</sup>. Sin embargo, este modelo no se adapta a todos los tipos de dolor, por ejemplo el dolor agudo o el dolor posoperatorio. En estos casos, seguir la escalera paso por paso puede ser una barrera para tratar de forma adecuada el dolor. Por lo tanto, en España se propuso en 2002 el “ascensor analgésico”, en el cual se inicia el tratamiento de forma inmediata con el medicamento propuesto en el escalón que corresponde de acuerdo con la intensidad del dolor. Por ejemplo, en el dolor crónico no se inicia casi nunca con el primer escalón; según sea la intensidad del dolor (EVA, 4 a 10) se puede iniciar con un opioide débil o fuerte<sup>27</sup>.

Por otra parte, la NCCN simplificó a partir de 2011 aún más el modelo de tratamiento, tras proponer sólo dos pasos (fig. 8): en el dolor leve se utilizan no opioides y en el moderado a intenso opioides. El opioide de elección depende de las características del paciente y la intensidad del dolor que se presenta<sup>28</sup>.



**Figura 8** Comparativo entre la escalera analgésica de la OMS y las guías de NCCN. (Adaptado de WHO, Geneva, 1986 and NCCN. Adult Cancer Pain V2. 2015).

De manera adicional, la OMS establece cinco principios básicos<sup>29</sup>:

- 1. Por vía oral.** Se debe preferir la administración por vía oral sobre otras vías.
- 2. Reloj en mano.** Se debe establecer el tratamiento siguiendo un horario, bajo un lineamiento de “dolor constante, medicación constante”, es decir, que el paciente reciba una dosis regular cada tres a seis horas y que no dependa su administración del criterio del paciente cuando experimenta dolor.
- 3. Siguiendo la escalera.** De acuerdo con la intensidad del dolor del paciente se puede iniciar el tratamiento con las recomendaciones de la escalera analgésica.
- 4. Según el paciente.** El tratamiento se debe individualizar a cada paciente de acuerdo con las circunstancias y necesidades individuales.
- 5. Atención al detalle.** Se deben explorar todas las fuentes de dolor y las reacciones adversas del tratamiento.

Las guías de la OMS subrayan que es primordial el alivio de los problemas psicológicos, sociales y espirituales<sup>29</sup>. Diversas publicaciones indican que el dolor puede tratarse de forma adecuada en más del 70% de los individuos con cáncer<sup>11</sup> con los tratamientos disponibles en la actualidad y siguiendo el modelo de la OMS.

En México y otros países se ha propuesto en fecha reciente la adición de otro escalón al modelo de tratamiento de la OMS, el cual consiste en terapia intervencionista. Los tratamientos propuestos en este escalón consisten en inhibiciones de la cadena simpática, como en el caso de la inhibición del plexo celiaco o los nervios espláncnicos en el cáncer de páncreas; e inhibición de las vísceras del hemiabdomen superior, el plexo hipogástrico superior en el cáncer cervicouterino o las vísceras pélvicas; inhibición del ganglio de Walter para el dolor rectal y del piso pélvico mediado por estas estructuras; además, colocación de catéteres epidurales o intratecales con opioides o aplicación de sustancias neurolíticas o radiofrecuencia para efectuar una inhibición somática de áreas con dolor unilateral. También se recomiendan la femoroplastia y vertebroplastia, procedimientos intervencionistas percutáneos como parte de un manejo multimodal para paliar el dolor de origen óseo refractario al manejo estándar. (Fig. 9).

Durante los últimos 20 años se han publicado varias guías o directrices para el tratamiento del dolor. En 1994, Estados Unidos publicó su propia guía y, con posterioridad, en 2012, se publicaron de forma simultánea dos guías europeas sobre el tratamiento del dolor, una de la Sociedad Europea de Oncología Médica y otra de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos. El algoritmo recomendado en el presente artículo se basa en las recomendaciones de la ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica), la cual siguió a su vez las recomendaciones previas de la OMS (fig. 10).

### Primer paso

Ante la presencia de un dolor leve (1 a 3/10), se administran fármacos no opioides durante todo el día. Los principales son paracetamol (650 mg/4 a 6 h, sin exceder de 3 g/24 h

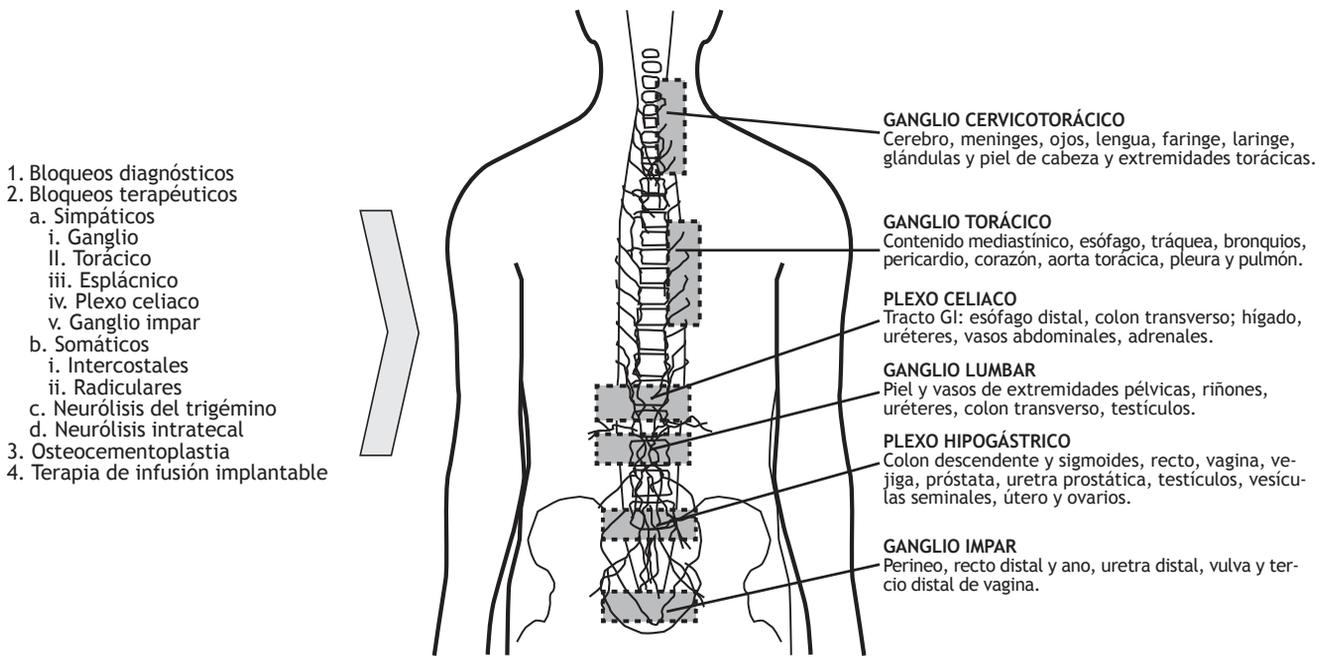


Figura 9 Procedimientos intervencionistas en el tratamiento del dolor por cáncer. (Adaptado de: Plancarte R, et al., 2006).

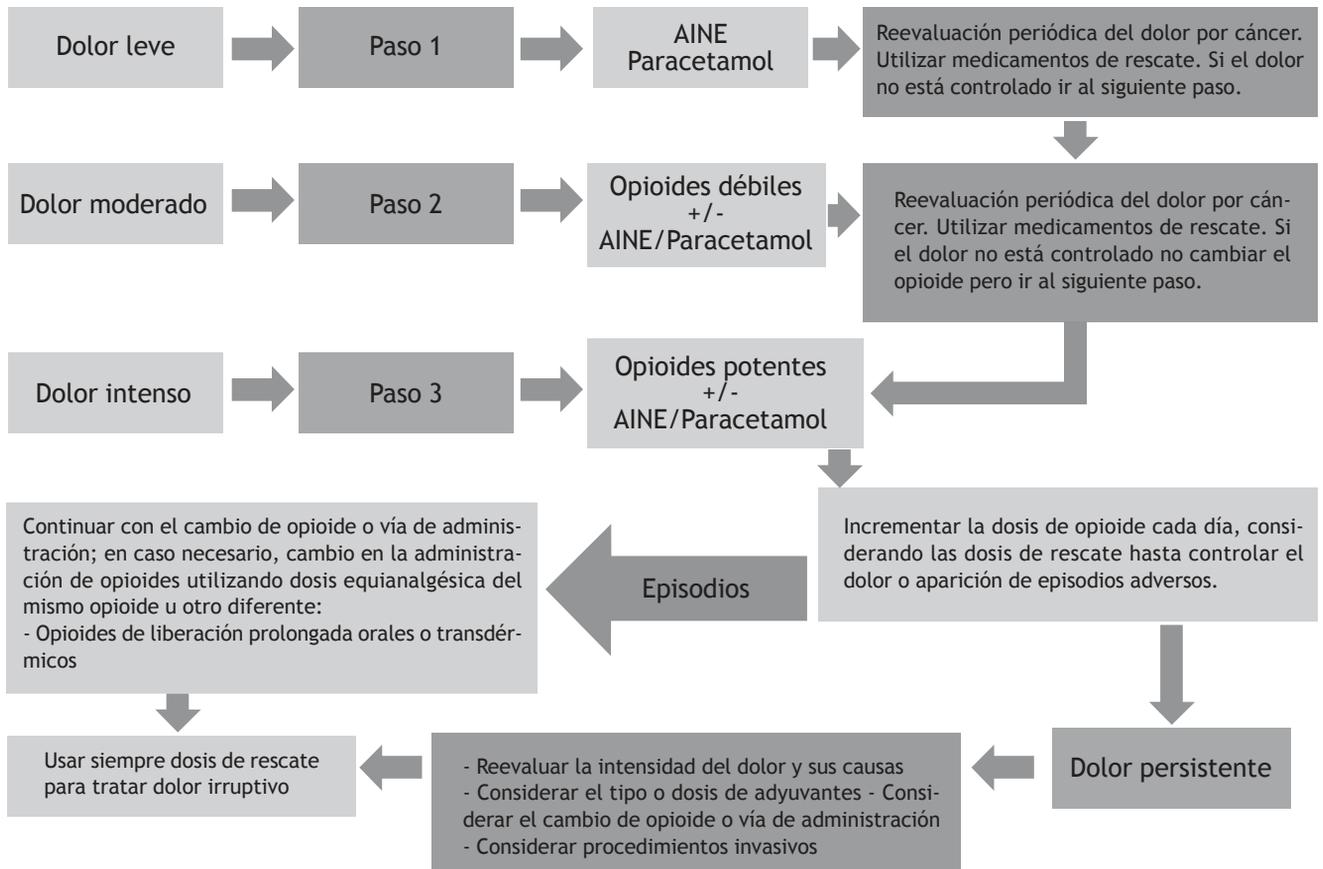


Figura 10 Algoritmo propuesto para el manejo del dolor por cáncer. (Adaptado de Ripamonti C, et al., 2012).

debido al riesgo de daño hepático), ácido acetilsalicílico (325 a 650 mg/4 h, sin exceder de 3.9 g/24 h), ibuprofeno (200 a 400 mg/4 a 6 h, sin exceder 1,200 mg/24 h) o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE), en concurrencia o no con coadyuvantes (tabla 1). En todo caso, se debe llevar a cabo una reevaluación periódica del dolor para comprobar si disminuye o aumenta<sup>26</sup>.

Aunque se han desarrollado nuevos medicamentos para mejorar la seguridad y tolerabilidad de los AINE, es improbable que algún fármaco de esta familia pueda evitar todas las reacciones adversas en un futuro cercano, debido a que éstas son dependientes de la dosis. En 2007, la FDA emitió recomendaciones sobre el uso de AINE para ayudar a reducir al mínimo sus riesgos y por lo tanto existen medidas para disminuir el riesgo relacionado con la prescripción de AINE; por ejemplo, el medicamento se debe elegir por las características demográficas del paciente (edad), se administra

la dosis efectiva más baja posible, por el periodo de tiempo más corto posible, se prefieren formulaciones de liberación inmediata, se evita el uso concomitante de corticoesteroides, dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes plaquetarios/anticoagulantes, se limita la administración de AINE con alto grado de toxicidad gastrointestinal (p. ej., ketorolaco, piroxicam y ketoprofeno), para reducir así los riesgos cardiovasculares, renales y gastrointestinales principales; en la tabla 1 se mencionan las medidas de prevención de estas reacciones adversas<sup>30</sup>. Aunque la FDA advierte sobre el uso a largo plazo de los AINE, en diversos estudios se ha demostrado que la presencia de comorbilidades y la prescripción aun por periodos cortos eleva el riesgo de complicaciones cardiovasculares, renales y gastrointestinales (tabla 1)<sup>31-33</sup>.

En caso de que el dolor no pueda controlarse mediante este método se avanza al siguiente escalón.

**Tabla 1** Medidas de prevención en pacientes con factores de riesgo tratados con AINE. (Adaptado de Brune K, et al., 2015, Fine M, et al. y NCCN 2015)

**Consideraciones generales**

- Usar la dosis eficaz de AINE más baja posible durante el periodo de tiempo más corto posible.
- Las formulaciones de AINE de liberación inmediata son preferibles, con administración repetida si es necesario.
- Evitar el tratamiento concomitante con esteroides, bajas dosis de ácido acetilsalicílico, anticoagulantes o antiplaquetarios.
- Limitar el uso de AINE de elevada toxicidad gastrointestinal (p. ej., ketorolaco, piroxicam y ketoprofeno).
- Evaluar la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con antecedentes de úlcera y erradicarla si está presente.

**Medidas preventivas**

**Factores de riesgo gastrointestinal**

**Bajo riesgo:** sólo AINE con inhibición selectiva intermedia o alta a COX<sub>2</sub> (dosis estándar) o AINE no selectivos en combinación con medidas gastroprotectoras (p. ej., Inhibidores de la bomba de protones, misoprostol).

**Uno o dos factores de riesgo:** sólo AINE con inhibición selectiva intermedia o alta a COX<sub>2</sub> (dosis estándar) o AINE no selectivos en combinación con medidas gastroprotectoras (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, misoprostol).

**Antecedentes de úlcera hemorrágica:** sólo AINE con inhibición selectiva intermedia o alta a COX<sub>2</sub> (dosis estándar) o AINE no selectivos en combinación con medidas gastroprotectoras (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, misoprostol).

Evitar los AINE no selectivos (p. ej., naproxeno).

Erradicar la infección por *H. pylori*.

**Episodios cardiovasculares previos o riesgo de enfermedad cardiovascular (pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis bajas)**

Bajo riesgo de episodios gastrointestinales: AINE no selectivos (naproxeno) y tratamiento gastroprotector (p. ej., inhibidores de la bomba de protones): ácido acetilsalicílico y naproxeno deben administrarse en momentos distintos para mitigar (pero no eliminar de manera completa) la interferencia con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico.

Elevado riesgo de episodios gastrointestinales (antecedentes de úlcera hemorrágica).

Evitar el uso de AINE (incluidos los no selectivos y COX<sub>2</sub> intermedios o muy específicos).

Erradicar la infección de *H. pylori*.

Evitar el uso de ibuprofeno, ya que puede interferir con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico.

No se recomienda la sustitución del ácido acetilsalicílico por otro tratamiento antiplaquetario (clopidogrel).

**Factores de riesgo renal**

Edad > 60 años.

Daño renal preexistente.

Afecciones como mieloma múltiple, diabetes mellitus, nefritis intersticial, necrosis papilar.

Administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos como ciclosporina o cisplatino.

Uso de quimioterapéuticos con excreción renal.

Reevaluar el uso de AINE si la función renal se deteriora o se desarrolla o empeora la hipertensión.

## Segundo paso

Ante la presencia de dolor leve a moderado (4 a 7/10), en pacientes con dolor no controlado de modo adecuado mediante administración oral regular de paracetamol o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la adición de un opioide oral de segundo paso o escalón (p. ej., codeína o tramadol) puede conferir un alivio adecuado sin efectos adversos problemáticos. De manera alternativa, en vez de codeína o tramadol, se puede recurrir a opioides potentes a dosis bajas<sup>34</sup>.

Los fármacos opioides recomendados por la EAPC<sup>34</sup> para el paso 2 son:

- **Codeína:** usar en monoterapia o en combinación con paracetamol; no se recomienda dosis diaria  $\geq 360$  mg.
- **Tramadol:** administrar en monoterapia o en combinación con paracetamol; no se recomienda dosis diaria  $\geq 400$  mg.
- **Hidrocodona:** se prescribe como sustituto de la codeína en algunos países (en particular Estados Unidos).
- **Oxicodona:** emplear a dosis bajas ( $\leq 20$  mg al día) sola o en combinación con paracetamol.
- **Morfina:** usar a dosis bajas ( $\leq 30$  mg al día).
- **Hidromorfona:** administrar a dosis bajas ( $\leq 4$  mg al día).

Los opioides disponibles en la actualidad son:

- **Codeína:** 30 mg en combinación con paracetamol (325 mg/4 h).
- **Codeína:** 50 mg en combinación con diclofenaco (50 mg/6 a 8 h).
- **Oxicodona:** 5 mg en combinación con paracetamol (325 mg/4 h).
- **Tramadol:** 37.5 mg en combinación con paracetamol (325 mg/4 h).
- **Tramadol:** 25 mg en combinación con ketorolaco (10 mg/12 h).

Las recomendaciones europeas sugieren seleccionar aquellos fármacos que pueden administrarse al paciente como escalón 3 a medida que progresa, por ejemplo oxicodona.

## Tercer paso

En pacientes que refieren dolor moderado a intenso (7 a 10/10) están considerados los opioides administrados a dosis adecuadas como el tratamiento principal de apoyo antiálgico. Se ha demostrado que es muy efectivo y consigue un alivio del dolor hasta en 70%. La *European Association for Palliative Care* (EAPC) establece que los opioides que se pueden utilizar son<sup>35</sup>:

- **Morfina:** 5 a 10 mg/4 h.
- **Hidromorfona:** 1 a 4 mg/4 h.
- **Morfina de acción prolongada (AP) o liberación prolongada (LP), liberación controlada (controlled release, CR)/liberación sostenida (sustained release, SR):** 30 a 60 mg/8 a 12 h.
- **Oxicodona LP:** 10 a 40 mg/12 h
- **Fentanilo transdérmico:** 25 mg/h

- En combinación o no con adyuvantes según lo requiera el caso.

La morfina representa el prototipo de analgésico opioide y durante 25 años la morfina oral se ha considerado el fármaco de primera elección para el tratamiento del dolor moderado a intenso<sup>34</sup>. Sin embargo, el análisis de las publicaciones médicas no muestra superioridad ni existencia de diferencias notables entre morfina, oxicodona e hidromorfona administradas por vía oral. Este hecho permite recomendar que cualquiera de estos opioides puede utilizarse como opioide potente de primera línea. Las diferencias entre estos medicamentos radican en el perfil farmacológico, es decir, mejor absorción, mayor biodisponibilidad o periodos más largos de administración.

Por lo tanto es importante mencionar que la OMS considera seguros e imprescindibles para el control del dolor oncológico la morfina, la oxicodona y la hidromorfona. Estos fármacos se han incluido dentro de la lista de medicamentos esenciales publicada por la OMS en 2013<sup>36</sup>.

## Adyuvancia de la analgesia

Los adyuvantes de la analgesia o coanalgésicos son fármacos de doble uso, comercializados para otras indicaciones diferentes del dolor, pero que son útiles como analgésicos cuando se agregan al tratamiento con opioides en pacientes con dolor crónico (tabla 2)<sup>37-39</sup>.

Los fármacos adyuvantes de la analgesia pueden administrarse para el tratamiento del dolor crónico cuando el paciente presenta una pobre respuesta a la terapia (p. ej., no se alcanza el equilibrio entre analgesia y los efectos secundarios). La OMS sugiere el uso analgésico de paracetamol o un AINE combinado con fármacos adyuvantes en el tratamiento del dolor leve a moderado con la finalidad de potenciar el efecto analgésico, así como disminuir el consumo de opioides y por tanto evitar los efectos adversos relacionados con éstos.

## Tratamiento intervencionista (propuesto como cuarto paso)

Cuando, por diferentes motivos, los pacientes no obtienen un razonable alivio del dolor debido a la pobre respuesta al manejo farmacológico recomendado por la OMS, los cuales según los informes publicados representan 24 a 30% de los casos, se justifica la adición de uno o dos escalones ya reconocidos por la evidencia publicada; esta alternativa se conoce como terapia intervencionista (fig. 11). Éstos son métodos avanzados de intervención referidos en la figura 9, así como sistemas implantables de liberación de medicamentos, estimuladores de la médula espinal o cerebral profunda; aunque esta última técnica es bastante infrecuente en algunos pacientes, es la única alternativa.

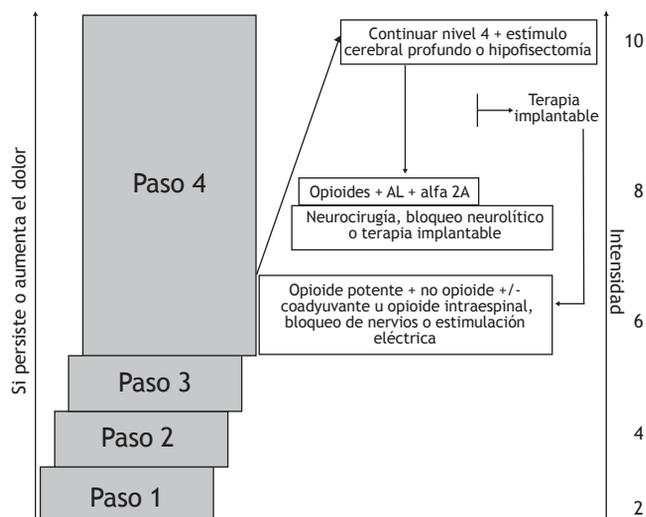
El tratamiento intervencionista se debe considerar a partir del tercer peldaño de la escalera analgésica de la OMS; sin embargo, en pacientes con cáncer no debe proponerse como última opción sino en el segundo o tercer escalón e incluso como un cuarto escalón, y no debe considerarse como opción infalible; conviene entenderlo como parte del manejo multimodal en problemas de origen multifactorial.

**Tabla 2** Adyuvantes de la analgesia o coanalgésicos agregados al tratamiento con opioides en pacientes oncológicos con dolor crónico. (Elaborado a partir de WHO, 2015; Lussier et al, 2004 y Martin T, Eisenach J, 2001).

Tipo de adyuvante	Fármacos	Dosis diaria en mg* (número de tomas al día)	Indicación y mecanismo de acción
<b>Anticonvulsivos</b>	Pregabalina	75 a 600 (2 a 3)	Estabilizan la membrana neuronal y producen analgesia en dolor neuropático, metástasis cerebrales, leptomeníngeas y medulares
	Gabapentina	300 a 2,800 (1 a 3)	
	Lamotrigina	50 a 600 (1)	
	Carbamazepina	200 a 1,600 (2 a 4)	
	Oxcarbazepina	300 a 1,200 (1 a 2)	
<b>Antidepresivos</b>	Amitriptilina	10 a 125 (1 a 3)	Su efecto analgésico está mediado por inhibición serotoninérgica (tricíclicos y duloxetina). Disminuye la percepción del dolor, control del dolor neuropático, mejora el sueño y apetito
	Imipramina	25 a 150 (1 a 3)	
	Trazadona	50 a 200 (1)	
	Duloxetina	60 a 120 (1)	
	Venlafaxina	25 a 600 (1 a 3)	
<b>Ansiolíticos**</b>	Alprazolam	0.5 a 4 (2 a 3)	Aumenta la analgesia, produce sedación, efecto ansiolítico, miorrelajante; es útil para el manejo de crisis de pánico
	Lorazepam	1 a 6 (2 a 3)	
	Diazepam	5 a 40 (2 a 4)	
	Midazolam	2 a 300 (dosis individualizada)	
	Clonacepam	1 a 4 (1 a 2)	
<b>Esteroides</b>	Dexametasona	8 a 32 (1 a 3)	Efecto antiinflamatorio por inhibición de liberación de prostaglandinas. Dolor neuropático, dolor óseo, astenia, mejora el apetito, antiemético, mejora la diaforesis, disminuye la presión intracraneal, compresión medular y plexopatía por infiltración del tumor o metástasis, manejo del síndrome de vena cava y obstrucción intestinal
	Prednisona	5 a 120 (1 a 2)	
	Betametasona	0.6 a 7.2 (dosis individualizada)	
<b>Relajantes musculares</b>	Ciclobenzaprina	10 a 30 (3)	Relajante muscular y antiespasmódico. El baclofeno es útil en espasticidad por sección medular o lesión cerebral, actúa al estimular a los receptores GABA
	Baclofeno	25 a 75 (3)	
<b>Neurolépticos</b>	Haloperidol	0.5 a 30 (2 a 3)	Ansiedad, agitación, sedación, coanalgésico con opioides, manejo de alucinaciones y efecto antiemético. La levomepromazina tiene efecto analgésico
	Risperidona	1 a 10 (1 a 2)	
	Clorpromacina	25 a 800 (3 a 4)	
	Olanzapina	10 a 20 (1)	
<b>Psicoestimulantes</b>	Quetiapina	150 a 750 (1 a 2)	Reducen sedación opioide, coanalgésico con opioides. Deben administrarse por la mañana para que no interfieran con el sueño
	Dextroanfetamina	5 a 10 (2 a 3)	
<b>Antihistamínicos</b>	Metilfenidato	10 a 30 (1 a 3)	Aumenta la analgesia opioide, alivia el prurito por liberación de histamina del opioide, coanalgésico con opioides e induce un efecto sedante
	Hidroxizina	15 a 400 (3 a 4)	
<b>Anestésicos locales</b>	Lidocaína	1 a 2 mg/kg IV para 1 a 3 h	Estabilizan la membrana neuronal por inhibición de la entrada de Na <sup>+</sup> , útiles en dolor neuropático y musculoesquelético

\*Las dosis pueden variar en cada caso y se recomienda ajuste acorde a la respuesta clínica deseada.

\*\*Revisar las interacciones farmacológicas antes de prescribir.



**Figura 11** Escalera de Manejo del Dolor propuesta con un cuarto paso en la cual se propone una terapia implantable. (Adaptado de: Plancarte R, et al., 2006).

## Dolor irruptivo

El dolor irruptivo es la exacerbación transitoria del dolor que se produce ya sea de forma espontánea, en relación con un desencadenante específico predecible, o impredecible a pesar de un dolor basal relativamente estable y controlado de manera adecuada. Este tipo de dolor, de forma característica, es de intensidad moderada a intensa, de inicio rápido (3 a 5 min) y de duración corta (15 a 30 min); pueden presentarse uno a cinco episodios por día<sup>40</sup>. La base del tratamiento es la prevención y el uso de opioides de inicio rápido<sup>41,42</sup>.

El momento en el que aparece el dolor irruptivo determina el tratamiento a instituir; por ejemplo, si el dolor se presenta al final de la dosis, justo antes de la administración de la siguiente dosis del opioide base, se recomienda lo siguiente<sup>42</sup>:

Incrementar la dosis del opioide base entre 25 y 50% y reevaluar la respuesta, aunque esto puede resultar en la aparición de reacciones adversas intolerables.

Disminuir el intervalo de administración; si el paciente ya consume la dosis máxima tolerada, por ejemplo, se reduce el intervalo posológico del fentanilo transdérmico de 72 a 48 h, o el intervalo de oxycodona de liberación controlada de 12 a 8 h.

Una práctica habitual consiste en utilizar una dosis diferente del mismo opioide base; sin embargo, no es claro aún si esta práctica puede aportar algún beneficio, en términos de eficacia, en comparación con el uso de un opioide diferente. Aunque administrar el mismo opioide tiene ventajas, como una fácil titulación y el control de las reacciones adversas, si bien es necesario tomar en cuenta el mecanismo de acción del medicamento a usar<sup>42</sup>, con la finalidad de evitar interacciones farmacodinámicas, se debe evitar la prescripción de opioides con acción agonista-antagonista, como la buprenorfina, que pueden revertir de modo parcial el efecto del opioide base<sup>28</sup>. Los no opioides, como paracetamol, AINE e inhibidores COX<sub>2</sub>, pueden ser eficaces en el tratamiento de este tipo de dolor, debido a su mecanismo nociceptivo,

aunque su uso es limitado por las reacciones adversas dependientes de la dosis y el tiempo de inicio de acción.

La mejor forma de calcular la dosis para este tipo de dolor aún no es del todo clara. No obstante, las guías de manejo señalan que se puede administrar 5 a 17% de la dosis total diaria del opioide basal como rescate, durante cada episodio de dolor; se recomienda utilizar las formulaciones de acción corta, del mismo opioide que toma el paciente (p. ej., oxycodona de liberación controlada a dosis de 60 mg/12 h y, en caso de dolor irruptivo, rescates de 10 mg de oxycodona de liberación inmediata) o fentanilo transmucoso. De forma adicional, debe considerarse la administración de dosis menores en pacientes que no han recibido antes opioides, en los individuos con bajo peso y en enfermos geriátricos<sup>42</sup>.

## Titulación de opioides

Para dar inicio al tratamiento con opioides siempre es necesario individualizar la dosis de acuerdo con las condiciones del paciente, empezando siempre con dosis bajas que se incrementan de modo gradual hasta alcanzar el efecto analgésico deseado; después se valora la dosis en forma periódica a lo largo de todo el tratamiento.

Para calcular la dosis de cualquier opioide es necesario tomar como base a la morfina y por lo tanto para calcular la dosis de cualquier opioide que se desee administrar es necesario convertir la dosis de 5 a 15 mg/4 h de morfina a la dosis del opioide que se intenta administrar (tablas 3 y 4 y rotación de opioides)<sup>43</sup>. Los incrementos subsecuentes de la dosis inicial se establecen al aumentar la dosis de 30 a 50% del promedio de la dosis total diaria (la dosis total diaria se calcula tomando en cuenta el total de miligramos administrados en 24 h, incluidos los rescates), suministrada durante los días previos. En el caso de los opioides agonistas puros, no existe una dosis techo o dosis máxima, por lo que ésta puede incrementarse hasta alcanzar el grado máximo de

**Tabla 3** Factores de conversión en equianalgésia opioide por vía oral. (Adaptado de Bennet E, et al., 2005).

Opioide oral	Operación <sup>†</sup>	Factor de conversión*
Buprenorfina (sublingual)		60 a 100
Hidromorfona	De morfina a otro opioide ÷	7.5
Oxycodona	De otro opioide a morfina x	1.5 a 2
<b>Morfina</b>		<b>1</b>
Tapentadol	De morfina a otro opioide ÷	2
Tramadol	De otro opioide a morfina x	4
Codeína	De morfina a otro opioide ÷	12

\*Los valores en esta tabla son estimados. Se debe administrar la dosis mínima efectiva debido a la variación interindividual y los ajustes posológicos se deben efectuar 24 a 48 h después de la dosis inicial (véase la sección Rotación de opioides).

<sup>†</sup> x = multiplicar, ÷ = dividir. La dosis equivalente de morfina debe dividirse o multiplicarse de acuerdo con el factor de conversión del fármaco seleccionado.

analgesia o cuando los efectos adversos sean intolerables o incontrolables. En condiciones habituales, la mayor parte de los pacientes oncológicos no requiere dosis diaria mayor al equivalente a 300 mg de morfina oral. Cuando las dosis empleadas son más elevadas es necesario reevaluar al individuo en busca de otras comorbilidades que contribuyan o alteren la percepción de la intensidad del dolor, como enfermedades psiquiátricas, síndromes paraneoplásicos, estrés, angustia, además de revisar los informes tanto de la evaluación del dolor como de su control. Esta evaluación puede sugerir la necesidad de emplear otro tipo de intervenciones para aliviar el dolor.

**Tabla 4** Factores de conversión en equianalgesia opioide por vía intravenosa. (Adaptado de Bennet E, et al., 2005).

Opioide IV	Operación†	Factor de conversión*
Fentanilo	De morfina a otro opioide $\div$ x	68 a 100
Buprenorfina	De morfina a otro opioide $\div$ x	30 a 40
<b>Morfina</b>		1
Oxicodona	De morfina a otro opioide $\div$ x	1 a 1.5
Nalbufina	De otro opioide a morfina $\times$	1
Tramadol	De otro opioide a morfina $\times$	10

\*Los valores en esta tabla son estimados. Se debe administrar la dosis mínima efectiva debido a la variación interindividual y los ajustes posológicos se deben realizar 24 a 48 h después de la dosis inicial (véase la sección de Rotación de opioides).  
 † x = multiplicar,  $\div$  = dividir. La dosis equivalente de morfina debe dividirse o multiplicarse de acuerdo con el factor de conversión del fármaco seleccionado.

### Opioides de acción inmediata o prolongada

Las ventajas de las formulaciones de opioides de liberación prolongada son una mejor adherencia terapéutica, mayor duración de la analgesia, ausencia de picos y valles en la analgesia, y titulación para uso crónico<sup>44</sup>. En cambio, las formulaciones de liberación inmediata quedan circunscritas a titular la medicación o en dosis de rescate. El opioide ideal es aquél de larga duración, dado que permite más comodidad para el paciente y periodos de administración más largos.

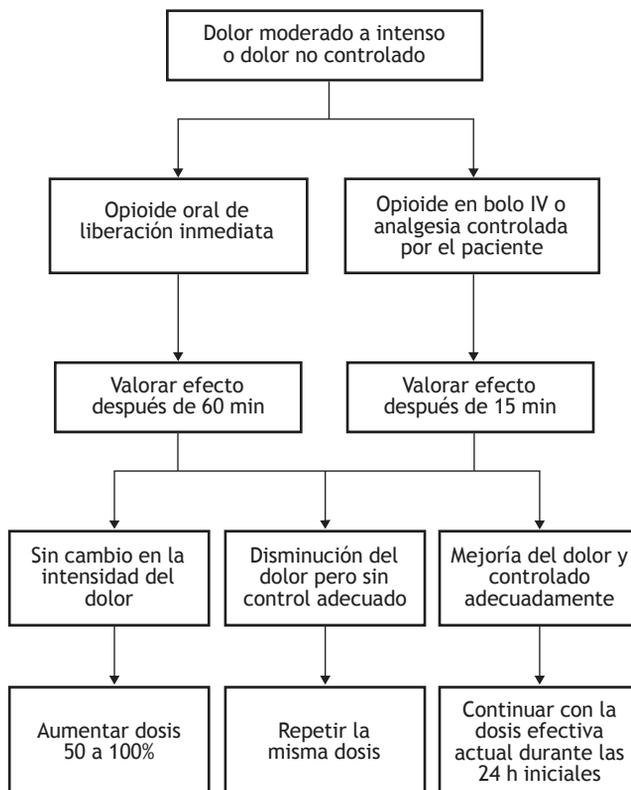
### Control del dolor en pacientes sin tratamiento previo con opioides

Muchos pacientes no se han sometido antes a tratamiento con opioides; por lo tanto, no han desarrollado aún tolerancia a estos fármacos (tabla 5). El algoritmo para el manejo del dolor en los pacientes oncológicos sin tratamiento previo con opioides se puede observar en la figura 12.

**Tabla 5** Conceptos de tolerancia según la NCCN. (Adaptado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2015).

Pacientes tolerantes a opioides (reciben de modo crónico opioides según una base diaria).	Reciben al menos 60 mg de morfina diaria, al menos 30 mg de oxicodona diaria o al menos 8 mg de hidromorfona oral o una dosis equianalgésica de cualquier otro opioide durante una semana o más.
---	--

De forma inicial se realiza una evaluación del paciente a través de una historia clínica completa y específica, incluida la aplicación de distintos instrumentos que permiten detectar los posibles riesgos del uso de opioides, como SOAPP (*Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain*), SOAPP-R (*Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain Revised*) y el cuestionario CAGE (véase la sección Reducción del riesgo del uso de opioides para el dolor por cáncer). Una vez terminada la evaluación inicial, el médico debe describir el planteamiento terapéutico de cada caso en particular para explicar al paciente y su familia cuáles son los objetivos y expectativas del tratamiento, la relación entre riesgos y beneficio del uso de los opioides, así como las alternativas



**Figura 12** Tratamiento del dolor en pacientes sin tratamiento previo con opioides. (Elaborada por los autores).

terapéuticas. Con posterioridad es necesario obtener un consentimiento informado que incluya todos los puntos anteriores, con la firma del paciente. Sin embargo, en caso de individuos detectados como de alto riesgo, la participación de la familia es necesaria, además de considerar la consulta o la coparticipación del especialista en psiquiatría. En ambos casos, una vez cubiertos los puntos anteriores, se instituye el tratamiento con opioides, siempre titulando y con una elección individualizada del fármaco para cada paciente, y continuando con vigilancia frecuente en la consulta, tanto de la eficacia analgésica como de la presencia de efectos adversos, que en el caso de pacientes de riesgo elevado debe ser más estricta<sup>45</sup>.

En el caso de personas sin control previo que padecen dolor moderado a intenso se puede aplicar tratamiento de acuerdo con el esquema o algoritmo de la figura 12<sup>46</sup>:

- **Oral:** presenta un efecto pico al cabo de 60 min, tiempo que condiciona el momento de evaluar su eficacia y efectos secundarios. La dosis es de 5 a 15 mg de equivalentes a morfina de acción rápida.
- **Bolo intravenoso:** presenta un efecto pico al cabo de 15 min. La dosis es de 2 a 5 mg por vía intravenosa de equivalentes a morfina. Se evalúan la eficacia y los efectos secundarios al cabo de 15 min.

En ambos casos, en el momento de la evaluación de la eficacia y toxicidad de la dosis, si la puntuación del dolor no ha cambiado o ha aumentado, se incrementa la dosis 30 a 50%. No se recomienda el uso de fentanilo en pacientes que no han recibido antes opioides.

## Rotación de opioides

La rotación de opioides es una práctica terapéutica ampliamente aceptada y corresponde al cambio de un opioide por otro. La rotación de opioides responde a una necesidad de mejorar la respuesta analgésica cuando se presenta<sup>47,48</sup>:

- Dolor controlado pero con efectos adversos intolerables, como vómito, estreñimiento grave y alucinaciones.
- Dolor no controlado con imposibilidad para incrementar la dosis por efectos adversos concomitantes.
- Dolor no controlado por incremento rápido de la dosis de opioide, aunque sin efectos adversos<sup>49</sup>.
- Cambios en el estado del paciente por progresión de la enfermedad (incapacidad de deglutir, disnea, dolor intenso y pobre estado vascular periférico, etc.).
- Consideraciones prácticas (disponibilidad en farmacias locales, costo y cantidad necesaria de opioide, etc.)<sup>50</sup>.

Existen varios factores que interfieren con la respuesta a un opioide, entre ellos la progresión de la propia enfermedad, desarrollo de tolerancia, aparición de efectos secundarios, tipo y patrón temporal de dolor, metabolitos y comorbilidades. En condiciones normales, la rotación de opioides se realiza en el momento en que se detecta una respuesta pobre a la terapéutica establecida. Sin embargo, la respuesta a estas medidas es heterogénea y depende de varios factores como la variabilidad interindividual o la existencia de tolerancia cruzada, aunque no se dispone de mucha información en relación con este punto<sup>51</sup>.

## Medidas empíricas para la rotación de opioides

En la actualidad no se dispone de un conjunto de medidas contundentes e inequívocas para la rotación de opioides. En cualquier caso, varios autores han sugerido una serie de principios o medidas empíricas al realizar y evaluar la eficacia de la rotación de los opioides en pacientes con dolor por cáncer<sup>45,46</sup>, aunque sólo representa un acercamiento a la dosis adecuada para cada enfermo:

1. Realizar una evaluación detallada del paciente.
2. Calcular la dosis diaria del opioide actual (incluidas las dosis de rescate), así como calcular la dosis equianalgésica del nuevo opioide tomando como base a la morfina (tablas 3 y 4).
3. Reducir la dosis equianalgésica 25 a 50% si se realiza rotación a opioide potente y el dolor se encuentra bajo control.
4. Establecer una dosis diaria regular del nuevo opioide.
5. En el momento de realizar un ajuste de la dosis necesaria se recomienda lo siguiente:  
Considerar la realización de cambios posteriores en la dosis equianalgésica en función de la condición médica e intensidad del dolor.  
Ajustar la dosis en pacientes geriátricos, con enfermedades cardiopulmonares significativas, hepáticas o renales.  
Si el dolor es grave, considerar una reducción menor de la dosis si no hay un riesgo sustancial de toxicidad por opioides.
6. En pacientes con dolor continuo frecuente, la administración del fármaco debe realizarse en un esquema basal durante todo el día.
7. En pacientes que experimentan dolor irruptivo:
  - Coadministrar una dosis adicional o de rescate utilizando, en la medida de lo posible, el mismo opioide con 5 a 15% de la dosis total del opioide.
  - Los rescates para dolor irruptivo pueden incluir opioides de liberación inmediata o fentanilo transmucoso.
8. Vigilancia del paciente para mantener el equilibrio entre la analgesia, la función y los efectos secundarios relacionados con el opioide.
9. Ajuste de la dosis: nueva dosis programada.
  - Ajustar la dosis programada después de 24 h en función de la dosis total de opioide.
  - Recalcular la dosis programada de opioide en 24 h con base en la dosis de rescate y número de rescates + dosis por día.
10. La dosis escalada debe cumplir los siguientes aspectos:
  - Incrementar la dosis por la cantidad de fármaco de rescate consumido o calculado en un 30 a 50% adicional.
  - Estar definida en un intervalo apropiado para la intensidad del dolor y la farmacología del opioide tomando en cuenta la vía de administración.
 En caso de que la presencia o aparición de efectos adversos no permitan el escalamiento posológico requerido:
  11. Realizar un tratamiento más intensivo o radical de los efectos adversos.
  12. Programar un ensayo o prueba con otro opioide.

Deben reducirse los requerimientos sistémicos de opioides mediante la coadministración de adyuvantes, administración neuroaxial, si es posible, o agregando medidas no farmacológicas.

### Reacciones adversas del tratamiento con opioides

Las reacciones adversas sistémicas son mínimas, temporales y transitorias, poco frecuentes en relación con la neurotoxicidad y, en todo caso, se resta relativa importancia a su aparición. Las principales reacciones relacionadas con el tratamiento analgésico con opioides son el estreñimiento (8.7 a 18%), náusea (18 a 24%), vómito (0 a 13%), somnolencia (5.4 a 18%), prurito (4.6 a 25%), dolor abdominal leve, distensión abdominal, obstrucción intestinal, sedación, hiperalgesia, depresión respiratoria (es el efecto adversos más grave que acompaña a la administración de opioides) y dependencia psicológica<sup>52</sup>.

Las principales reacciones adversas a largo plazo que puede experimentar un paciente que recibe tratamiento con opioides es el estreñimiento (constipación), anormalidades neuroendocrinas, disfunción eréctil, hiperalgesia, neurotoxicidad, xerostomía, dependencia física, sobredosis e hipogonadismo<sup>8,53</sup>. Es en particular importante la neurotoxicidad relacionada con el uso de opioides, que incluye episodios de delirio, alucinaciones y mioclonias/convulsiones e hiperalgesia. Los opioides presentan efectos cognitivos y psicomotores que pueden reducir la habilidad para manejar o trabajar de manera segura, así como un enlentecimiento de la reacción de los pacientes a estímulos, somnolencia, sobre todo al inicio de su uso o cuando se

incrementa la dosis. La identificación y la modificación de los factores de riesgo para el desarrollo de la neurotoxicidad pueden ayudar en su prevención, así como para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado<sup>54</sup>.

Una reacción adversa que se puede presentar también es la depresión respiratoria, cuya incidencia es muy baja, de 0.25 a 1.25%<sup>55-57</sup>.

También es importante considerar previamente los factores de riesgo relacionados con su abuso, adicción y utilización para fines lúdicos distintos de los médicos. La potencialidad de abuso y adicción a los opioides derivan de la recompensa cerebral mediada a través de las vías dopaminérgicas que desencadenan aquellos pacientes que muestran una predisposición biológica. Estos pacientes que reciben tratamiento con opioides para el alivio del dolor crónico pueden desarrollar un trastorno derivado del abuso y tienen un riesgo elevado de muerte temprana en relación con la sobredosis de opioides. Sin embargo, las cifras en México de abuso de opioides en pacientes con dolor crónico son muy bajas y representan sólo 1.0%<sup>58</sup>. En la mayoría de los casos, el abuso con fines recreativos se presenta en personas diferentes al paciente, que no requieren el tratamiento con opioides<sup>59</sup>.

### Interacción farmacológica

Los pacientes con cáncer son en particular sensibles a la interacción entre fármacos, tanto por los compuestos que recibe como por presentar una farmacocinética alterada. Las principales interacciones descritas se pueden observar en la tabla 6<sup>60</sup>, aunque se recomienda siempre consultar la información de prescripción del medicamento a administrar para verificar las posibles interacciones.

**Tabla 6** Principales interacciones de los opioides con otros fármacos. (Adaptado de Gilson A, et al., 2004).

Grupo terapéutico	Fármaco	Interacción
Antibióticos macrólidos	Eritromicina, claritomicina	Disminuyen el metabolismo de los opioides, por lo que pueden aumentar o prolongar el efecto de depresión del SNC (sistema nervioso central) y de la depresión respiratoria.
Oxazolidinonas	Linezolid	La combinación puede producir aumento grave e impredecible del efecto de los opioides.
Anestésicos generales	Tiopental, desfurano, etomidato, propofol	Confieren efecto aditivo depresivo del SNC y mayor riesgo de depresión respiratoria.
Antimicóticos azólicos	Fluconazol, itraconazol, voriconazol	Inducen disminución del metabolismo de los opioides. En consecuencia, pueden aumentar o prolongar el efecto de depresión del SNC y depresión respiratoria.
Relajantes musculares	Carisoprodol	Tienen efecto aditivo sobre la depresión del SNC y se relacionan con aumento del riesgo de depresión respiratoria.
Benzodiacepinas	Diazepam	Tienen efecto aditivo sobre la depresión del SNC y aumento del riesgo de depresión respiratoria.
Antagonistas 5-HT3	Ondasetrón	La adición de ondasetrón a tramadol inhibe su efecto analgésico.

## Reducción del riesgo del uso de opioides para el dolor por cáncer

Es importante tener en cuenta algunos conceptos para optimizar el tratamiento del dolor:

- **Adicción:** se define como el uso compulsivo de una sustancia a pesar de las consecuencias negativas o dañinas personales.
- **Seudoadicción:** se desarrolla en pacientes que manifiestan comportamientos similares o análogos a los de los auténticos pacientes con adicción, aunque responden a una situación distinta como la prescripción de dosis de opioides subanalgésicas, aumento de la intensidad del dolor o un tratamiento adecuado.
- **Dependencia física:** es un estado de adaptación física que se manifiesta en un síndrome de abstinencia específico a cada medicamento que podría resultar de la interrupción súbita de su administración, una reducción rápida de la dosis, una caída de los valores plasmáticos o la administración de un antagonista.
- **Tolerancia:** es un estado de adaptación en el que la exposición a algunos medicamentos induce cambios que resultan en la reducción de uno o más de sus efectos con el tiempo.

Estos conceptos, con excepción de la adicción, representan una adaptación fisiológica del organismo a ciertos fármacos, incluidos los opioides.

La reducción de riesgos representa la disminución de la probabilidad de que el consumo de opioides produzca un perjuicio o daño al paciente. Para ello debe considerarse el perfil del individuo y su evaluación, para los cuales debe obtenerse la historia clínica multidisciplinaria que incluya al paciente y la familia, y considerar las comorbilidades que pueden incrementar el riesgo de toxicidad por opioides<sup>61</sup>:

- Antecedentes, evaluación del dolor y tratamiento oncológico previo.
- Factores psicosociales (p. ej., familiares con adicción o residencia en zonas de riesgo).
- Identificar el nivel educativo y social del paciente y su familia para adecuar la información y educación ofrecidas: hay muchos pacientes que muestran dificultades de comprensión en conceptos, por ejemplo dosis de rescate. También es importante tener en cuenta el nivel económico del paciente o la familia, ya que en México la mayoría de la población compra sus propios medicamentos.
- Proporcionar la educación adecuada y pertinente al paciente y su familia, antes, durante y después de la prescripción de los opioides.
- Tipo de dolor oncológico: nociceptivo, neuropático, irruptivo o psicógeno.
- La propia naturaleza temporal e intensidad del dolor.
- La evaluación del estado psicoafectivo y neurológico en paciente con riesgo de abuso de opioides.
- Identificar los antecedentes personales y familiares, previos y actuales, tales como trastorno de la personalidad, trastornos psicológicos, uso de sustancias adictivas (tabaco, alcohol, cannabis<sup>62,63</sup>), cambios de conducta, trastornos del sueño y consumo de benzodiazepinas. Existe el riesgo latente de uso indebido

del tratamiento con opioides en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o cocaína.

- Aplicar los cuestionarios: SOAPP ( *Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain*), SOAPP-R ( *Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain Revised*), y el cuestionario CAGE, para valorar el riesgo de abuso. Sin embargo, en México no se dispone hoy día de ninguna escala validada para determinar el riesgo de abuso de opioides.

Por último, también es importante obtener el consentimiento informado del paciente, el cual representa un acuerdo escrito entre el paciente y los médicos que facilita la contención de las complejas consecuencias de largo plazo del tratamiento crónico con opioides<sup>64</sup> (fig. 13).

Los opioides producen dependencia física, tolerancia a la analgesia y adicción. La dependencia física es normal después del uso de opioides por más de tres semanas; sin embargo, la dependencia física no es lo mismo que la adicción. Si la persona tiene antecedentes de abuso del consumo de drogas es importante informarlo al médico.

## Formulaciones disuasorias del abuso

Se recomienda utilizar con precaución fármacos con potencial adictivo en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el consumo de medicamentos de prescripción con usos no médicos o recreativos está conformado por grupos diversos y heterogéneos que buscan diversos fármacos por diferentes razones. En el caso de los opioides, en algunos países los controles existentes han fallado, debido a que se carece de una visión completa o se tienen múltiples factores difíciles de controlar. Debido a ello, los esfuerzos actuales para reducir el uso no médico de los opioides se han centrado en el desarrollo de formulaciones que puedan impedir la manipulación de las tabletas, las cuales se denominaron formulaciones disuasorias del abuso<sup>65</sup>.

En la actualidad hay opioides con formulaciones disuasorias ya a la venta al público y muchas otras en investigación. Pueden clasificarse las formulaciones existentes en tres grandes categorías: barreras farmacológicas, barreras físicas y barreras químicas. En la tabla 7 se muestran ejemplos y características de cada formulación<sup>66</sup>.

Una vez desarrollada una nueva formulación disuasoria del abuso, puede ser difícil probar su eficacia en condiciones reales de uso, ya que siempre existirá la posibilidad de un uso no terapéutico, aunque es claro que hacer que un medicamento sea más difícil de manipular inhibe su consumo no terapéutico<sup>65</sup>. Esto se ha demostrado con los estudios epidemiológicos realizados con una oxiconona con barreras físicas y químicas, en los que se observó que tras la discontinuación de la antigua formulación y la introducción de la formulación disuasoria del abuso el uso no terapéutico de oxiconona decrecía en grado considerable, si bien el consumo de otros opioides y drogas ilícitas aumentaba<sup>67</sup>, lo cual demostró la utilidad de este tipo de formulaciones.

Hoy en día, la FDA ( *Food and Drug Administration*) señala que el desarrollo de formulaciones disuasorias del abuso se encuentra dentro de las principales prioridades en salud pública<sup>68</sup>.

## Carta de Consentimiento Informado

Instituto Nacional de Cancerología. Servicio de Cuidados Paliativos

La *carta de consentimiento informado* proporciona información sobre el tratamiento que el médico propone, los riesgos, beneficios, otras opciones y los objetivos terapéuticos. Este documento deben firmarlo el paciente o su representante legal después de leer y comprender la información que contiene y formular las preguntas necesarias para disipar dudas respecto del manejo médico propuesto.

### Autorización para recibir tratamiento para el dolor con opioides

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con cáncer; a lo largo de la enfermedad, las causas (dolor por el tumor, tratamientos, sin relación con el cáncer, etc.) y las características pueden ser diferentes (sitio, tipo de dolor, duración, intensidad).

Cada persona experimenta el dolor de manera diferente y por ello el plan de tratamiento debe adecuarse a las necesidades de cada paciente. Cuando el enfermo sufre un dolor intenso muchas veces es necesario combinar distintas medicinas (analgésicos) o utilizar un tipo de fármacos llamados opioides.

De acuerdo con la información que proporciona, el paciente tiene un dolor intenso y es necesario que se le administre este tipo de medicamentos. Los opioides (también conocidos como narcóticos) son los analgésicos utilizados con más frecuencia en el control del dolor moderado a intenso debido a que son muy efectivos, puede ajustarse con facilidad la dosis requerida y los beneficios son mucho mayores que los riesgos.

Existen diferentes tipos de opioides de acuerdo con su mecanismo de acción. En un primer grupo se encuentran, por ejemplo, la morfina, hidromorfona, codeína, tramadol, oxycodona, hidrocodona, metadona, levorfanol y fentanilo. La buprenorfina pertenece a otro grupo y un tercer grupo incluye a la pentazocina, butorfanol, dezocina y nalbufina. Esta información es importante porque los pacientes a quienes se les administran opioides del primer grupo no deben recibir un opioide del tercer grupo, dado que al hacerlo se puede precipitar un síndrome de abstinencia e incrementar el dolor.

Si el paciente suspende de forma súbita el uso de opioides puede desarrollar un síndrome de abstinencia, caracterizado por escurrimiento nasal, bostezos, dilatación de pupilas, piel erizada, cólicos abdominales, diarrea, irritabilidad, ansiedad, desesperación, dolor corporal y sensación similar a la gripe.

*Es importante no cambiar o suspender los fármacos sin consultar a un médico. Como todos los medicamentos, los opioides tienen varios efectos secundarios*, entre ellos somnolencia, mareo, náusea, vómito, disminución de la frecuencia respiratoria, confusión, disminución de los reflejos, estreñimiento, retención urinaria, confusión, sedación, xerostomía, sabor amargo, comezón y reacciones alérgicas. La persona no debe utilizar maquinaria pesada, conducir o realizar actividades peligrosas si se halla bajo los efectos de los opioides.

En el hombre, el consumo crónico de opioides produce disminución de las concentraciones de testosterona, lo que puede afectar el estado de ánimo, el vigor y el rendimiento físico y sexual.

En las mujeres embarazadas, la administración de opioides ocasiona dependencia física en el recién nacido. Si está embarazada o planea hacerlo es preciso comentarlo con el médico.

### CONSENTIMIENTO

México D.F. a \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ No. de Expediente \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

He sido informado de que recibiré opioides para el tratamiento para el dolor y/o otros síntomas.

El medicamento que tomaré es:

\_\_\_\_\_

La dosis que recibiré es de:

\_\_\_\_\_

El médico me ha informado de los riesgos y beneficios del uso de este tipo de medicamentos, la posibilidad de causar dependencia física y adicción. Entiendo que es importante que no cambie o suspenda los medicamentos sin consultar al médico.

**Deseo voluntariamente aceptar el tratamiento que se me propone.**

Nombre/Firma \_\_\_\_\_

**Testigos:**  
 Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_  
 Parentesco \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_  
 Parentesco \_\_\_\_\_

Persona que obtiene el consentimiento: Nombre, firma y fecha  
 \_\_\_\_\_

Si la persona no es competente para decidir, es necesario el **ASENTIMIENTO** de su representante legal (si éste es el caso escriba el nombre, dirección, teléfono y parentesco del representante legal).

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_  
 Parentesco \_\_\_\_\_

**Figura 13** Modelo del consentimiento informado usado en el Instituto Nacional de Cancerología. (Elaborado a partir de Verastegui-Aviles E, Allende-Perez S., Aspectos éticos en pacientes con cáncer avanzado en cuidados paliativos; Gaceta Mexicana de Oncología. 2013;12(4):250-255).

**Tabla 7** Clasificación y características de las formulaciones disuasorias del abuso. (Adaptado de Papaseit E, et al., 2013)

Definición	Ventajas	Desventajas	Ejemplos
<b>Barreras farmacológicas</b>			
<i>Sustancias aversivas</i>			
Formas farmacéuticas que incorporan excipientes activos que producen efectos desagradables cuando el fármaco es manipulado o consumido en grandes cantidades	Reducen el abuso de la forma farmacéutica intacta por los efectos desagradables de la sustancia aversiva. Reducen el abuso por aplastamiento o trituración	Posibilidad de reacciones adversas en pacientes que precisen un aumento de la dosis	Oxicodona/niacina (no aprobado por la FDA) Oxicodona/niacina/paracetamol (no aprobado por la FDA) Oxicodona/lauriléter sulfato sódico Oxicodona/polietilenglicol
<i>Colorantes</i>			
Formas farmacéuticas que incorporan un excipiente colorante que produce un color distintivo al disolverse	Proporcionan un color distintivo o característico al fármaco y alertan al usuario de que algo se ha añadido a su bebida (color distintivo) y pueden advertir de la intención de un uso inadecuado con finalidad criminal (drug-related crime)		Flunitracepam/indigotina

*Combinación de agonistas-antagonistas*

<p>Formas farmacéuticas que combinan a dosis fijas un opioide agonista y un antagonista Antagonistas secuestrados Antagonistas no secuestrados</p>	<p>Reducen el abuso (vías intranasal e intravenosa) por la dificultad de extracción del agonista. Precipitan síndrome de abstinencia si se usan de forma diferente y por ello reducen el abuso</p>	<p>Pueden precipitar síndrome de abstinencia en pacientes. No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta</p>	<p>Morfina/naltrexona Oxicodona/naltrexona Buprenorfina/naloxona Oxicodona/naloxona Pentazocina/naloxona Tilidina/naloxona</p>
--	--	---	--

*Formas farmacéuticas resistentes al alcohol*

<p>Formas farmacéuticas de liberación modificada resistentes a la extracción del principio activo con alcohol</p>	<p>Reducen el abuso por aplastamiento o trituración. Reducen el abuso por vía intranasal e intravenosa, ya que se convierten en un gel viscoso cuando se disuelven en alcohol. Impiden un exceso de liberación del fármaco en un intervalo de tiempo breve</p>	<p>No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta</p>	<p>Opioides (en investigación)</p>
---	--	---	------------------------------------

*Profármacos*

<p>Formas farmacéuticas cuyo principio activo no tiene actividad farmacológica, pero que tras su administración oral es metabolizado (in vivo) a un metabolito activo</p>	<p>Mejoran la biodisponibilidad oral. Reducen el potencial de abuso por el retraso en el inicio de los efectos. Reducen el abuso (vías intranasal e intravenosa)</p>	<p>No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta. Pueden producir efectos a dosis elevadas si el profármaco posee mínima actividad farmacológica. El proceso de biotransformación puede ser saturable</p>	<p>FP329 (profármaco de hidromorfona)<sup>69</sup> PF614 (profármaco de oxicodona)<sup>69</sup> Lisdexanfetamina Dexmetilfenidato</p>
---	--	--	---

**Barreras físicas**

*Sólidos*

<p>Formas farmacéuticas que incorporan un revestimiento rígido o la liberación de una sustancia activa que resiste a procesos mecánicos destinados a la reducción del tamaño de las partículas</p>	<p>Evitan el abuso por aplastamiento o trituración. Evitan la masticación accidental o la trituración en pacientes adherentes</p>	<p>No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta</p>	<p>Oxicodona Opioides en investigación (COL-003, COL-172, COL-195, COL-196) Psicoestimulante en investigación (COL-171)</p>
--	---	---	---

**Barreras químicas**

*Geles*

<p>Formas farmacéuticas formuladas en una matriz de polímero resistentes a la extracción del principio activo con agua o líquidos orgánicos</p>	<p>Reducen el abuso (vías intranasal e intravenosa), ya que se convierten en un gel viscoso cuando se disuelven en agua o líquidos orgánicos</p>	<p>No impiden el abuso de la forma farmacéutica intacta</p>	<p>Oxicodona</p>
---	--	---	------------------

Por lo tanto, se recomienda lo siguiente:

- Uso adecuado y preferencia de la prescripción de opioides con formulaciones disuasorias del abuso, cuando sea posible.
- Educación clara y frecuente al paciente sobre los riesgos de los opioides, incluida la información sobre cómo se toman, cómo se almacenan de forma segura y cómo se desechan.
- Emitir iniciativas de salud pública para promover técnicas de manejo del dolor no farmacológico, como dieta, ejercicio, terapia física, modificaciones del estilo de vida, etc.

## TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS PARA DOLOR POR CÁNCER

Existen distintos tratamientos oncológicos en función del tipo de dolor (óseo, neuropático, neuropático inducido por quimioterapia y al final de la vida) que experimente el paciente. En caso de dolor óseo, existe un amplio abanico de opciones según sea que el paciente presente metástasis óseas o no y cuál sea el objetivo determinado del tratamiento. Destacan la radioterapia en monoterapia o en combinación con bifosfonatos, radiofármacos, cirugía paliativa, quimioterapia paliativa, administración de anticuerpos monoclonales, ablación por radiofrecuencia y, por último, vertebroplastia y cifoplastia. En caso de que el paciente experimente dolor neuropático es importante tener presente que no se dispone de ningún agente específico recomendado para su prevención. Sin embargo, a menudo se administran anticonvulsivos, antidepresivos, quimioprotectores y minerales. De cualquier forma, en aquellos casos en que sea necesario, la alternativa más eficaz es tan sólo la modificación del régimen de quimioterapia. Asimismo, no existen tampoco agentes recomendados para el tratamiento del dolor neuropático inducido por quimioterapia (DNIQ), aunque se han propuesto agentes como duloxetina, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), gabapentina, gel tópico de baclofeno y ketamina.

### Etiología del dolor óseo

El dolor óseo por cáncer puede deberse a la presencia de metástasis en hueso, fracturas, enfermedad ósea degenerativa (como la osteoartritis), dolor en la médula espinal, presencia de osteoartropatía hipertrófica no metastásica (p. ej., osteoartropatía pulmonar hipertrófica) y otras enfermedades óseas, como la enfermedad de Paget. Las metástasis óseas representan la causa más común de dolor relacionado con el cáncer<sup>70,71</sup>. El 65% de los pacientes con cáncer de próstata o mama presenta dolor esquelético en relación con las metástasis óseas, mientras que este valor desciende al 35% en individuos con cáncer de pulmón, riñón o tiroides. Los huesos representan el tercer sitio de enfermedad metastásica, después de hígado y pulmón<sup>72</sup>.

El dolor óseo se diferencia con claridad del neuropático, visceral u otros tipos de dolores somáticos, como el dolor inflamatorio o el artrítico. Posee una serie de características durante el transcurso de su desarrollo y curso, es casi siempre de baja intensidad y progresa a un estado crónico

con episodios graves de dolor irruptivo intenso<sup>70</sup>. En algunos pacientes se observa un foco único de dolor grave (otras metástasis óseas documentadas son asintomáticas), mientras que en otros puede presentarse un dolor multifocal disperso que cambia de áreas. Sin embargo, su fisiopatología todavía no está bien entendida<sup>73</sup>.

## Tratamiento del dolor esquelético relacionado con cáncer

La combinación de radioterapia (RT) con medidas farmacológicas y no farmacológicas es casi siempre la terapia más efectiva en este contexto. Los abordajes farmacológicos deben seguir los principios de la escalera analgésica de la OMS. Los analgésicos adyuvantes incluyen los relajantes musculoesqueléticos (diazepam, baclofeno), bifosfonatos y, en ocasiones, corticoesteroides para el dolor disperso intratable.

El dolor neuropático (DN) es característico y se relaciona en particular con las metástasis vertebrales y suele requerir un tratamiento específico. En los casos de fractura patológica de un hueso largo, la fijación quirúrgica es aún el estándar de tratamiento. La analgesia intraespinal o el bloqueo nervioso se indican a menudo si la cirugía no es posible en casos de fracturas patológicas, ya que la analgesia y la RT solas no son suficientes para controlar el dolor relacionado con el movimiento que acompaña a esta situación. Una alternativa puede ser la cordotomía cervical percutánea para tratar el dolor incidente unilateral resultado de una fractura patológica solitaria de un hueso largo.

Las directrices clínicas de la ESMO para el tratamiento del dolor óseo<sup>8</sup> indican que, de forma inicial, ante la presencia de metástasis óseas no complicadas, la medida consiste en la terapia analgésica con ácido zoledrónico, denosumab o pamidronato (sólo en cáncer de mama) más un complemento de calcio y vitamina D, en adición a la radioterapia antiálgica. Estos fármacos han demostrado que pueden retrasar los episodios de tipo esquelético (SER, *skeletal-related events*) y reducir el dolor. Si el paciente no refiere dolor óseo, la medida terapéutica consiste en la administración de ácido zoledrónico, denosumab o pamidronato.

En caso de que el enfermo presente metástasis óseas complicadas (como compresión de la médula espinal o el riesgo de fractura), la terapia analgésica consistirá en RT o cirugía, cuando sea apropiada. Deben administrarse ácido zoledrónico, denosumab o pamidronato ya que muestran un retraso en la aparición del primer episodio esquelético y los subsiguientes. Si el individuo no experimenta metástasis óseas complicadas, la forma terapéutica es la misma empleada en las metástasis óseas no complicadas, con o sin dolor óseo. Al final, en el caso de la existencia de SER previas, el paciente recibe ácido zoledrónico, denosumab o pamidronato.

### Radioterapia (RT)

La radioterapia paliativa es la forma empleada con mayor frecuencia y se prescribe para aliviar el dolor óseo oncológico. El objetivo de la radioterapia es reducir la intensidad del dolor, disminuir o eliminar el uso de analgésicos,

posibilitar una mejoría funcional y reducir el riesgo de fracturas en el esqueleto axial<sup>74</sup>. Además, representa un tratamiento efectivo en términos del costo y el tiempo para ayudar a los pacientes a manejar los síntomas del cáncer metastásico y avanzado<sup>75</sup>. La RT paliativa es eficaz en el control del dolor, síntomas neurológicos y síntomas obstructivos y proporciona un control local de los tumores en cualquier sistema orgánico del cuerpo. Está indicada en casos de fractura patológica (destrucción del 50% de la corteza), así como profilaxis por riesgo de fractura, en casos de compresión medular y en metástasis únicas<sup>8</sup>. Está contraindicado en individuos con metástasis múltiples<sup>8,76</sup>.

Alrededor de 80 a 90% de los enfermos que reciben RT experimentan una respuesta parcial (RP, 60%) o completa (RC, 25%) al dolor<sup>77,78</sup>. La RT también hace posible mantener el control del dolor en un 70% a un mes y un 60% a dos meses<sup>79</sup>, confiriendo un efecto duradero<sup>70</sup>. Además, se observa una pérdida de la respuesta a la RT en función del estado funcional ECOG del paciente<sup>78</sup>.

La RT externa utiliza máquinas para dirigir los haces de alta energía a las células cancerígenas para tratar el cáncer o reducir el dolor de las metástasis óseas. El esquema corto de RT consiste en la administración de una dosis única de 6 a 8 Gy en una fracción, mientras que el esquema largo implica la administración de varias fracciones. La RT con esquema corto está indicada en personas que tienen una expectativa de vida menor a un mes (en concomitancia con los cuidados paliativos). En cambio, los esquemas largos están indicados en pacientes con una expectativa de vida mayor a un mes, en los que deben considerarse el dolor neuropático o la afectación de tejidos blandos. En cambio, si el paciente presenta una esperanza de vida superior al mes con riesgo de fractura patológica, el tratamiento consiste en medidas quirúrgicas con RT posoperatoria<sup>77</sup>. La ventaja de emplear el fraccionamiento corto radica en que permite reducir el tiempo total de tratamiento, así como su costo y el número de días que el paciente debe desplazarse para recibir el tratamiento. Por otro lado, el fraccionamiento largo posibilita la reducción del porcentaje de individuos que requieren reirradiación<sup>80</sup> y la mejora de la densidad ósea, lo cual proporciona menor riesgo de fractura patológica<sup>81</sup>. Sin embargo, ambos fraccionamientos confieren efecto analgésico similar<sup>77</sup>, con tasas de respuesta completas y toxicidad similares<sup>80</sup>.

### Radiofármacos

Son agentes radiactivos de uso parenteral que aplican radiación para tratar el dolor óseo metastásico<sup>82</sup> y hacen posible una radiación selectiva sobre las metástasis óseas con una radiación mínima sobre los tejidos normales<sup>83</sup>. Son de fácil administración y permiten tratar múltiples sitios metastásicos de forma simultánea. Los radiofármacos poseen una elevada tasa terapéutica potencial gracias a su localización específica en los huesos y la posibilidad de combinarse con otros tratamientos, ya sea QT o RT<sup>83</sup>. Sin embargo, tienen un elevado costo que dificulta su uso generalizado. Están indicados también en casos de centellografía ósea positiva, en pacientes

con dolor intenso resistentes a analgésicos y toxicidad secundaria a ellos, en pacientes que no son aptos para tratamiento locorregional, que no hayan recibido QT o RT durante las cuatro a 12 semanas previas y que tengan una expectativa de vida superior a las cuatro semanas<sup>84</sup>.

En la actualidad se dispone de una amplia variedad de radiofármacos, algunos de los cuales han recibido aprobación de la FDA (como el ortofosfato de sodio o el cloruro de estroncio), mientras que otros se encuentran en estudios clínicos de fase III (renio, samario, tin-DTPA)<sup>85</sup>. Varios protocolos han constatado que el tratamiento con radiofármacos en monoterapia (estroncio-89, samario-153 o cloruro de radio-223) es una opción favorable para el tratamiento paliativo de metástasis óseas en múltiples sitios<sup>82,86,87</sup>. Sin embargo, en México sólo se dispone del samario-153 y, dentro de poco, del cloruro de radio-223.

### Cirugía paliativa para el control del dolor

La cirugía paliativa tiene como objetivo principal controlar los síntomas, tales como dolor, sangrado, oclusión e infección, aunque en pacientes con cáncer avanzado o metastásico su utilidad es limitada. El procedimiento quirúrgico no incrementa la supervivencia, si bien permite mejoría de la calidad de vida. Los procedimientos quirúrgicos posibles para el control de síntomas se listan en la tabla 8.

**Tabla 8** Procedimientos quirúrgicos posibles para el control de síntomas. (Adaptado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult Cancer Pain 2015).

<b>Cabeza y cuello</b>	Epistaxis
<b>Tórax</b>	Derrame pleural, derrame pericárdico, mastectomía de limpieza, tumorectomía
<b>Abdomen y pelvis</b>	Ascitis, obstrucción, gastrostomía, yeyunostomía, drenaje biliar, derivación urinaria, hematuria, dolor por infiltración tumoral a plexos
<b>Extremidades</b>	Amputación, fractura patológica, compresión medular, síndromes dolorosos por infiltración tumoral

La cirugía paliativa deben practicarla cirujanos oncólogos y un equipo multidisciplinario, con elaboración de un plan terapéutico consistente y racional, bajo la evaluación estricta del pronóstico y la evolución natural de la enfermedad, estado funcional del paciente y comportamiento a tratamientos previos, ya que el éxito se basa en el conocimiento de la dinámica del paciente y la familia<sup>88</sup>.

## Quimioterapia (QT) paliativa

La QT puede proporcionar alivio del dolor en pacientes con enfermedad metastásica generalizada; las indicaciones comunes de ésta se muestran en la tabla 9. Su principal limitación se relaciona con la quimiosensibilidad del tumor encontrada en el cáncer avanzado y recurrente, como en los cánceres de mama, pulmón de células no pequeñas y colorrectal.

**Tabla 9** Indicaciones comunes de la QT. (Adaptado de British Pain Society 2010)

Dolor	Causas	Tipo de tumor primario
Dolor óseo	Metástasis óseas	Mieloma, cáncer de mama, pulmón (células pequeñas y no pequeñas)
Cefalea	Metástasis cerebrales	Tumores germinales, linfoma, leucemias, cáncer de mama y pulmón (células pequeñas)
Dolor abdominal	Ascitis Suboclusión Dolor de páncreas	Cánceres ovárico, colorrectal, gástrico y pancreático
Dolor pélvico	Infiltración tumoral local	Cánceres colorrectal, ovárico y cervicouterino
Dolor torácico	Infiltración tumoral local	Cáncer de pulmón (células pequeñas y no pequeñas), metástasis de sitios quimiosensibles, mesotelioma

En algunos tumores que se acompañan de dolor óseo metastásico, intenso y generalizado que deterioran la calidad de vida, la quimioterapia puede aliviar el dolor.

## Bifosfonatos

Suprimen la activación osteoclástica y previenen la resorción ósea, al tiempo que promueven la diferenciación osteoblástica que lleva a la formación y reparación ósea<sup>70</sup>. Están recomendados en pacientes con metástasis óseas para prevenir los episodios óseos relacionados (SRE, *skeletal-related events*) y el dolor, en casos de hipercalcemia maligna, en el tratamiento de los efectos adversos óseos secundarios al tratamiento oncológico (osteoporosis) y en la compresión medular derivada de las metástasis óseas. El abordaje estándar consiste en la administración de ácido zoledrónico a dosis de 4 mg IV mensual<sup>89</sup>. Disminuyen los episodios esqueléticos y el dolor óseo, a la vez que mejoran la calidad de vida, la prevención y el tratamiento con mejoras significativas en la pérdida ósea<sup>90</sup>.

## Otros tratamientos para controlar el dolor óseo

Entre las nuevas medidas alternativas destaca el denosumab (120 mg SC/4 sem<sup>91</sup>), un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el ligando de RANK (*receptor activator of NF-kappaB*) que reduce la pérdida ósea en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos<sup>92-94</sup>. Este fármaco reduce la incidencia de SER, retrasa la aparición e intensidad del dolor moderado a intenso, así como la necesidad del uso de analgésicos, lo cual representa una alternativa al ácido zoledrónico<sup>72</sup>.

La vertebroplastia y la cifoplastia (similar a la vertebroplastia, pero con el uso de un globo) son tratamientos de mínima invasión que permiten evitar un nuevo colapso vertebral, en la que se administra cemento óseo en una vértebra colapsada/fracturada por actividad tumoral, lo que reduce el dolor. También destaca la ablación por radiofrecuencia, una técnica utilizada para el tratamiento de lesiones óseas múltiples en diferentes sitios. Las infusiones de fármacos a través de bombas implantadas a nivel axial permiten tratar el dolor resistente<sup>95</sup>.

## Etiología del dolor neuropático (DN)

El principal agente causal del DN es el desarrollo de la propia enfermedad (64%), seguido del tratamiento oncológico (20.3%), el propio padecimiento oncológico (p. ej., por inmunocompromiso, 3.5%), o sin relación con el cáncer (10.2%) y, por último, de etiología desconocida (2%)<sup>96</sup>. Entre los tratamientos que pueden inducir su desarrollo destacan la terapia con derivados del platino (cisplatino, oxaliplatino), taxanos (paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel), epotilonas (izabepilona), alcaloides vegetales (vinblastina, vincristina, vinorelbina y etopósido), talomida, lenalidomida, pomalidomida, eribulina, carfilzomib y bortezomib<sup>97</sup>.

Los tratamientos quirúrgicos también se relacionan con su aparición, como es el caso de la mastectomía (síndrome doloroso postmastectomía), síndrome postorcotomía, síndrome doloroso del miembro fantasma, SDRC y neuropatía inducida (30% de la población que recibe este tipo de atención).

También existe un amplio abanico de factores que contribuyen al desarrollo de la neuropatía periférica, como tener otras anomalías médicas que causan neuropatía (como diabetes o infección por VIH o herpes), otros medicamentos prescritos, antecedentes familiares de neuropatía; el agente quimioterapéutico o la combinación utilizada de fármacos de QT (incluidos aquéllos empleados en el pasado); la dosis del fármaco (algunos compuestos sólo pueden causar neuropatía a elevadas dosis), la frecuencia del fármaco y la dosis total de QT administrada.

En la actualidad no existen agentes establecidos que puedan recomendarse para la prevención del dolor neuropático. La alternativa más eficaz consiste en modificar los esquemas de tratamiento citotóxico<sup>98</sup>. Para ciertas afecciones se puede reducir la dosis del fármaco manteniendo la mayoría de los efectos farmacológicos.

## Diagnóstico del dolor neuropático

El dolor neuropático es posible si la distribución del dolor es neuroanatómica y la historia clínica sugiere una lesión o enfermedad relevante. Es preciso realizar pruebas de confirmación como *señales sensoriales positivas o negativas* del

territorio de inervación de la estructura nerviosa lesionada (estudio sensorial o por pruebas sensoriales cuantitativas) y una prueba de diagnóstico complementaria (neuroimagen, neurofisiología) que confirme una lesión o enfermedad con DN. En caso que ninguna de las dos pruebas sea positiva, se concluye que el DN no puede confirmarse. En cambio, si ambas son positivas, entonces se confirma el diagnóstico de DN. Por último, en caso de que sólo una de las dos pruebas sea positiva, se considera como probable su diagnóstico<sup>99,100</sup>.

### Principales limitaciones sobre el tratamiento del dolor neuropático

- Falta de identificación temprana de signos y síntomas clínicos de dolor neuropático.
- Ausencia de uniformidad en el abordaje, evaluación y diagnóstico en el dolor neuropático por parte del personal de la salud, incluido el empleo de escalas de evaluación estandarizadas para DN.
- La efectividad de la mayoría de los tratamientos es parcial (30 a 50%) y el inicio de tiempo de acción de los diferentes grupos farmacológicos empleados y los efectos adversos se relacionan con ellos.
- Disponibilidad y accesibilidad de los tratamientos farmacológicos específicos para el manejo de este grupo de síndromes dolorosos (p. ej., costos de los tratamientos, existencia del(los) medicamento(s) prescrito(s) tratándose de escenarios de atención pública).

### Tratamiento para reducir el DNIQ

El dolor neuropático inducido por quimioterapia (DNIQ) implica un daño a los nervios periféricos causado por los

agentes quimioterapéuticos. De acuerdo con una revisión del 2014 de la *American Association for Clinical Oncology*, no se dispone de agentes recomendados para la prevención del DNIQ, aunque los mejores resultados se consiguen con duloxetine de forma moderada o antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), gabapentina, gel tópico de baclofeno y ketamina<sup>82</sup>. Por lo tanto, después de establecer un plan terapéutico se debe tratar la enfermedad de acuerdo con la escalera analgésica de la OMS y con la adición como coadyuvante de antidepresivos tricíclicos de amina secundaria, ligandos  $\alpha_2\delta$  del canal iónico de calcio, lidocaína tópica, etc. Con posterioridad se debe evaluar de modo frecuente al paciente para recibir tratamientos no farmacológicos y reevaluar el dolor y la calidad de vida en relación con la salud.

### Tratamiento del dolor oncológico al final de la vida

El esquema de manejo de los pacientes que experimentan dolor al final de la vida se puede observar en la figura 13. Si un paciente con dolor experimenta al final crisis de dolor, entonces es necesario titular a la brevedad con opioides de acción corta, vigilar la respuesta analgésica, sin perder de vista los efectos secundarios hasta la resolución de la crisis y, por último, evaluar la ansiedad mediante una escala EVA. En cambio, si el enfermo no presenta dolor, se realiza una evaluación global del dolor y, si el individuo se halla bajo tratamiento con opioides, se valora la continuación. Si no se cuenta con opioides, entonces debe valorarse si el objetivo está cumplido. En caso afirmativo, se continúa el tratamiento actual y se administran opioides de acción corta como rescate, más la adición de AINE o no opioides (fig. 14).

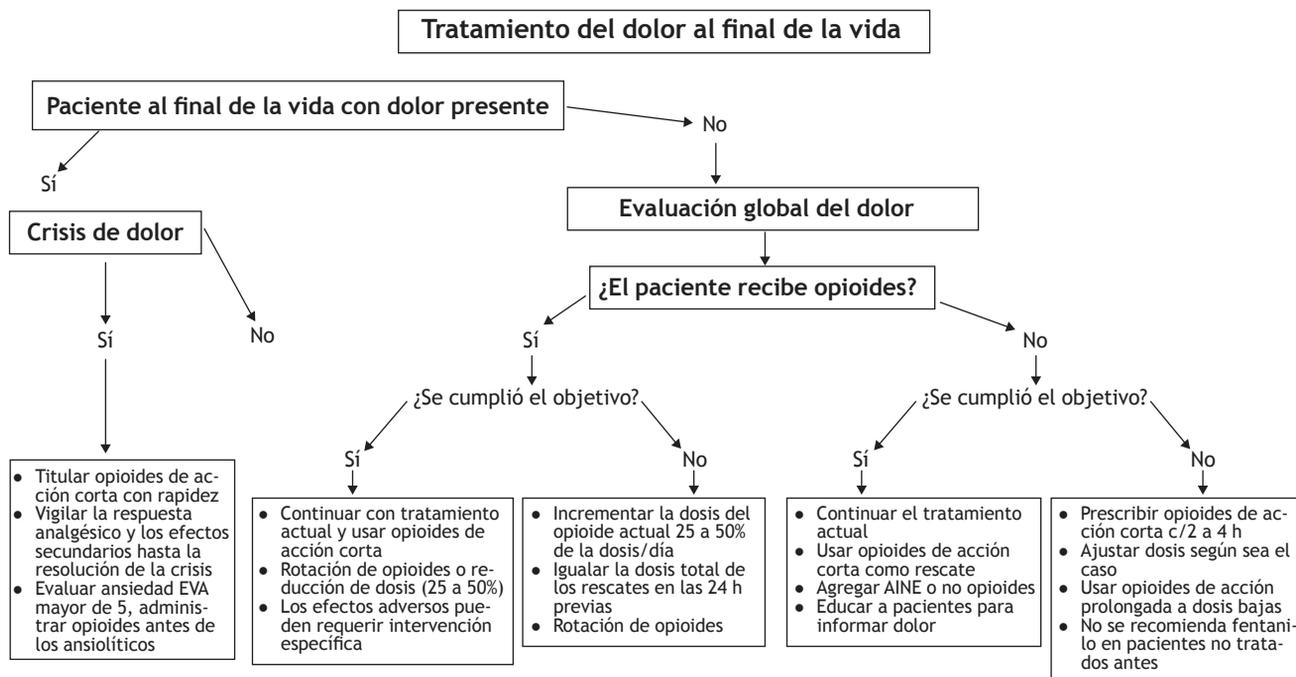


Figura 14 Algoritmo para el tratamiento del dolor en pacientes al final de la vida. (Elaborado a partir de: Paliative Care: Symptom management and end-of-life care, World Health Organization, 2004).

## Tratamiento psicológico del dolor oncológico

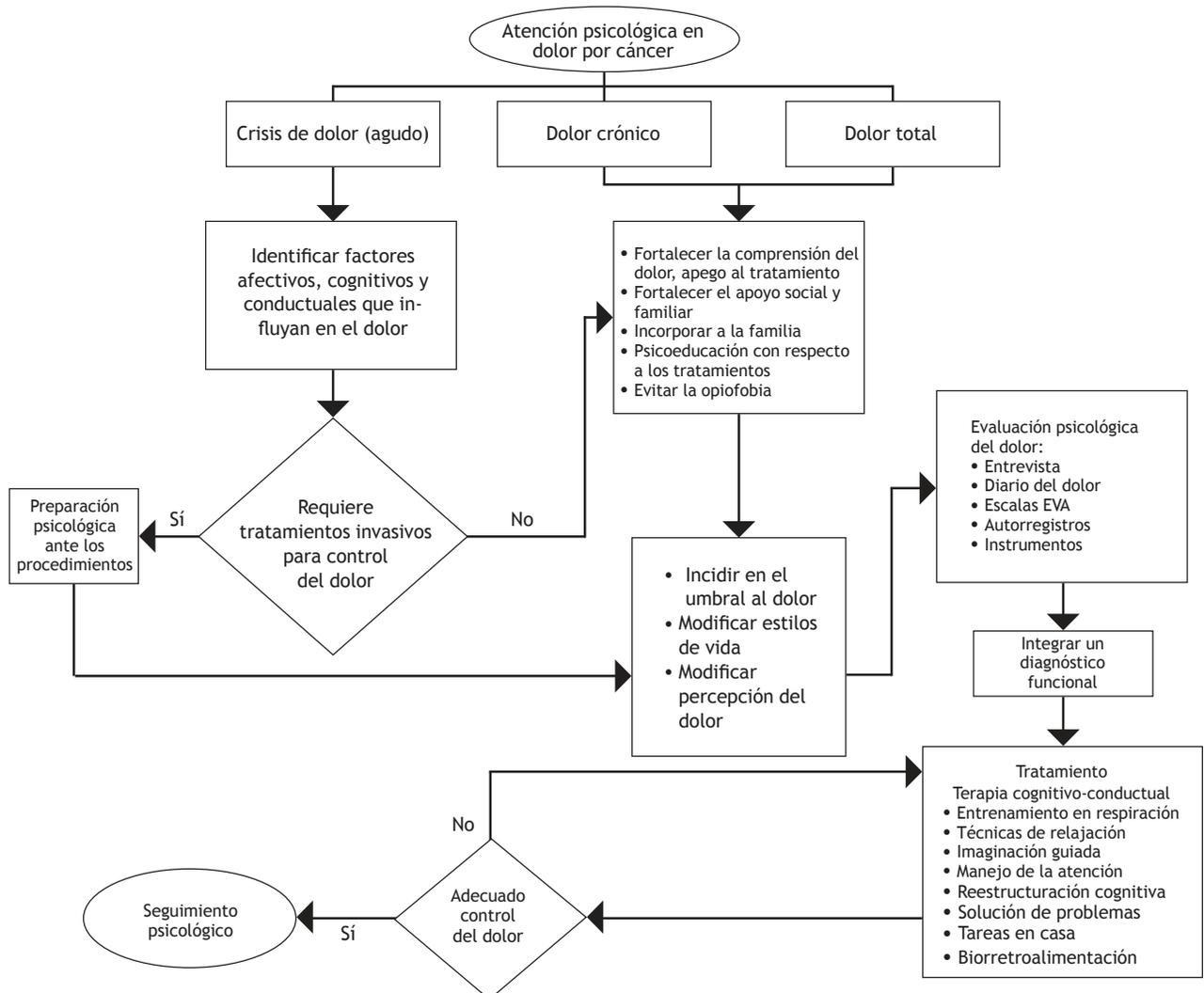
El dolor como síndrome requiere la intervención de distintos especialistas capaces de abordarlo de forma integral. Una de las disciplinas fundamentales en el manejo del dolor por cáncer es la psicología, que ha demostrado coadyuvar en el control del dolor mediante<sup>101-103</sup>:

- Comprensión de la etiología, naturaleza y expectativas del tratamiento del dolor.
- Apego o adherencia al tratamiento farmacológico, intervencionista o no farmacológico.
- Incidencia del umbral del dolor.
- Modificación del estilo de vida y percepción del dolor.
- Inclusión de la familia para el adecuado tratamiento (al considerar las creencias, la comprensión de la etiología del dolor y tratamientos, las expectativas, el apoyo y acompañamiento, etc.).

Existen otras condiciones relacionadas con el dolor por cáncer que puede abordar el área psicológica<sup>103-105</sup>, entre ellas las siguientes:

- Existencia de factores afectivos, cognitivos y conductuales que influyen en la percepción y registro del dolor.
- Realización de intervenciones invasivas en presencia de dolor agudo, antes, durante y después de él.
- Dolor crónico
- Apego deficiente al tratamiento.
- Identificación de riesgo de adicción a opioides.
- Consumo de sustancias (dependencia y abstinencia).
- Presencia de opiofobia.

Debido a su complejidad es importante desarrollar modelos de intervención que incluyan apoyo emocional y entrenamiento en habilidades con medidas farmacológicas y no farmacológicas. En el área psicológica, la terapia cognitivo-conductual ha mostrado reducir tanto el dolor como su efecto en el funcionamiento físico y psicológico, además de regular la ansiedad, depresión, estrés emocional y minusvalía en pacientes con dolor por cáncer, y mejorar las habilidades de afrontamiento<sup>106-110</sup>. En la figura 15 se presenta un modelo de atención psicológica para el dolor por cáncer que se desarrolló con base en las publicaciones médicas<sup>111-113</sup>.



**Figura 15** Modelo de atención psicológica al dolor por cáncer. (Elaborada a partir de: Jensen M, et al., 2014; Russel P, 2011; Garland L, Black D, 2014 y Morley S, et al., 1999).

Los profesionales de la salud deben ofrecer a los cuidadores la posibilidad de expresar sus propias necesidades de apoyo e información, hacerlos partícipes en las entrevistas de tratamiento y cuidados, así como brindarles consejo y acceso a las posibles fuentes de información de apoyo<sup>114</sup>, tal y como se esquematiza en la figura 16. En cualquier caso, es importante informar al paciente y a los cuidadores el tratamiento propuesto y consensuarlo con él, evaluando si la

familia está de acuerdo o no con el tratamiento ofrecido. La carga y recompensa del cuidado a enfermos en el último año de vida recae sobre cuidadores informales, por ejemplo familiares, amigos o vecinos, que prestan cuidados en casa de forma no remunerada<sup>115</sup>. Entre éstos, más de 75% son mujeres y cerca de 33% tiene más de 65 años. Estos cuidadores asumen una considerable carga psicológica, física y económica en el cuidado del dolor en casa.

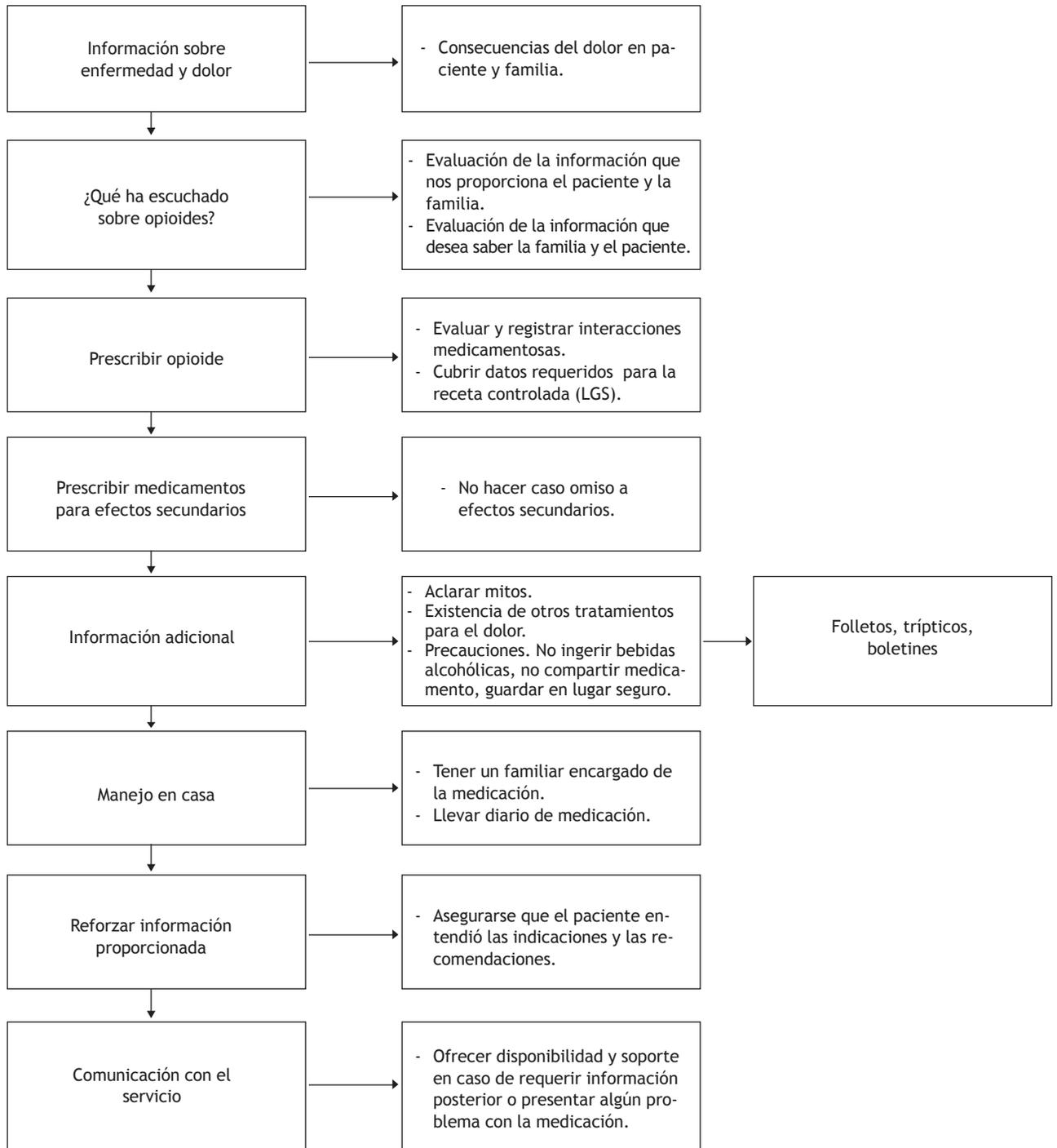


Figura 16 Algoritmo para la educación y la información que debe transmitirse al paciente sobre el dolor oncológico. (Elaborada a partir de: Morley, et al., 1999).

## Abordaje del dolor por cáncer por afecciones específicas

El dolor por cáncer puede deberse a la enfermedad neoplásica por obstrucción, oclusión o infiltración de tejidos, al tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía, o bien a la progresión de la enfermedad y la fase terminal.

De la efectividad de este tratamiento oncológico depende la conducta total o parcial del uso de los medicamentos analgésicos. En México, el seguro popular sólo cubre seis tipos de cáncer con gastos catastróficos e incluye analgésicos no opioides, opioides y coadyuvantes. El tratamiento invasivo es una herramienta útil cuando no se alcanza el control del dolor por otros medios. Existen algunas consideraciones específicas en el manejo de cada tipo de cáncer en relación con la selección de analgésicos y en particular los opioides a utilizar (tabla 10).

## Conclusiones

En el abordaje del dolor por cáncer puede afirmarse que deben emplearse todos los recursos farmacológicos dirigidos a reducir al mínimo los síntomas dolorosos, promover un uso racional de los opioides y suministrar el beneficio a los pacientes del acceso a una analgesia de calidad. En concordancia con el paciente, su diagnóstico y comorbilidades se elige el

opioide que más se ajuste al control del dolor, su preferencia de administración y su estilo de vida. Es responsabilidad del médico hacer llegar la analgesia que el paciente necesita durante la evolución de su enfermedad. En este sentido, no debe subestimarse el efecto del dolor oncológico en los resultados del tratamiento y calidad de vida de los pacientes. Por último, es importante tener presente todos los obstáculos e impedimentos existentes para un correcto abordaje del alivio del dolor crónico, algunos inherentes a la realidad social del paciente (como su entorno social, grupo de apoyo o familiar consolidado o nivel educativo) y otros al propio tratamiento con opioides (riesgo de mala administración u otras conductas aberrantes) y a la infraestructura y logística sanitaria del país (disponibilidad de todos los opioides).

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Silvia Allende y a Permanyer Publicacions SL por la coordinación, apoyo logístico y apoyo al trabajo editorial, con la finalidad de conformar y concluir esta iniciativa colegiada. De manera adicional, agradecen también a Martha Gomá de Permanyer Publicacions SL por el apoyo en el trabajo editorial de este manuscrito y a Mundipharma México por la financiación de este proyecto.

**Tabla 10** Tipos de cánceres más frecuentes en México y el tratamiento para el dolor recomendado

Tipo de cáncer	Complicaciones frecuentes	Consideraciones para el control del dolor
Mama <sup>116-128</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor agudo posoperatorio</li> <li>Dolor por el tratamiento con quimioterapia</li> <li>Dolor en fases avanzadas con afectación ósea, visceral y tejidos blandos</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Los AINE deben limitarse durante la quimioterapia porque disminuyen la agregación plaquetaria e incrementan el riesgo de sangrado</li> <li>En pacientes bajo quimioterapia o posquimioterapia con fracción de expulsión baja y datos de insuficiencia cardíaca, la metadona produce alargamiento del segmento QT y debe evitarse</li> <li>El efecto inmunosupresor de los opioides es pobre, pero las dosis altas de opioides se relacionan con incremento del efecto inmunosupresor, sobre todo morfina, y con menor efecto, oxicodona y buprenorfina</li> <li>En metástasis cerebrales con elevación de la presión intracraneal se debe evitar el uso de morfina porque aumenta la presión y el uso de tramadol que disminuye el umbral convulsivo</li> <li>En metástasis hepáticas se evitan los analgésicos, como paracetamol, y opioides como morfina, codeína y dextropropoxifeno, que tienen depuración hepática; en la insuficiencia hepática se recomiendan fentanilo, buprenorfina y oxicodona</li> </ol>
Cervico-uterino <sup>117</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor pélvico y lumbosacro</li> <li>Plexopatía lumbosacra</li> <li>Linfedema</li> <li>Hidronefrosis e insuficiencia renal</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>No utilizar AINE a dosis altas por tiempos prolongados por la posibilidad de insuficiencia renal (IR), sobre todo los derivados del ácido acetilsalicílico</li> <li>Los opioides que tienen metabolitos neurotóxicos deben administrarse con cuidado, como morfina (morfina 6-glucorónido) y dextropropoxifeno (norpropoxifeno 30 a 40 h) y que ante IR leve a moderada reduce la depuración y aumenta la disponibilidad con acumulación de metabolitos</li> <li>Los esteroides mejoran el linfedema si no cursan con datos de infección</li> </ol>

<p>Testículo<sup>129-132</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor pélvico visceral por la orquiectomía, disección ganglionar y disfunción sexual</li> <li>• Fases avanzadas:</li> <li>• Dolor retroperitoneal</li> <li>• Plexopatía lumbosacra con dolor neuropático,</li> <li>• metástasis pulmonares y disnea</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La mayoría de los opioides puede inducir deficiencia de hormonas sexuales por supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas; las hormonas incluidas en esta deficiencia son hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante y testosterona en hombres</li> <li>2. La rotación de opioides puede mejorar el hipogonadismo, aunque el complemento hormonal es lo indicado si no puede evitarse el uso de opioides</li> <li>3. Opioides, anticonvulsivos y antidepressivos se usan para el componente del dolor neuropático por quimioterapia o plexopatía por actividad tumoral</li> <li>4. La morfina se indica en el control de la disnea por actividad tumoral pulmonar, pero hay que considerar que produce estreñimiento por el aumento de la masa retroperitoneal y compresión intestinal</li> <li>5. El dolor abdominal puede requerir manejo con opioides potentes, esteroides, antiespasmódicos e incluso benzodiacepínicos en la fase terminal</li> </ol>
<p>Próstata<sup>133,134</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor pélvico visceral por infiltración</li> <li>• Dolor óseo metastásico a columna y huesos largos</li> <li>• Fractura y colapso vertebral</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AINE pueden ser útiles en dolor óseo; se recomienda rotación cada tres a cuatro semanas para disminuir el efecto sobre el órgano blanco de la inhibición de prostaglandinas</li> <li>2. Todos los opioides pueden utilizarse con reserva en IR e insuficiencia hepática</li> <li>3. En la inmovilidad por dolor óseo, fractura o colapso vertebral y estreñimiento grave se recomienda el uso de analgesia transdérmica</li> <li>4. Los bifosfonatos, radioterapia, samario, estroncio y esteroides se prescriben para controlar el dolor con los opioides</li> <li>5. Los procedimientos quirúrgicos y la cementoplastia estabilizan paliativamente los sitios de inestabilidad vertebral</li> </ol>
<p>Colorrectal<sup>135-138</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor neuropático inducido por quimioterapia</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Fase avanzada o infiltración del tumor:</li> <li>• Oclusión intestinal</li> <li>• Plexopatía por compresión</li> <li>• Metástasis hepáticas</li> <li>• Dolor pélvico y perineal</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El control de dolor neuropático mejora al suspender o disminuir las dosis de quimioterapia; en caso de dolor moderado a intenso se pueden utilizar opioides</li> <li>2. En insuficiencia hepática evitar el uso de acetaminofeno y opioides con metabolitos de eliminación hepática, como morfina y dextropropoxifeno</li> <li>3. En oclusión intestinal, la vía subcutánea con morfina, butilhioscina y dexametasona alivia el dolor y las secreciones intestinales. En la fase terminal pueden agregarse benzodiacepínicos como midazolam por la misma vía</li> <li>4. Los opioides por vía transdérmica se utilizan como alternos de la oral</li> </ol>
<p>Ovario<sup>26,139-146</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor neuropático inducido por quimioterapia</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Ascitis</li> <li>• Derrame pleural</li> <li>• Oclusión intestinal por carcinomatosis</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. En el dolor abdominal y oclusión intestinal se requieren para el control la vía subcutánea con opioides, esteroides, antiespasmódicos y benzodiacepínicos</li> <li>2. Octreótido y escopolamina o butilhioscina por vía intravenosa o subcutánea ayudan al control de la hipersecreción en la oclusión</li> <li>3. El drenaje de ascitis o del derrame pleural mejora los síntomas digestivos y respiratorios, ya sea por punción evacuadora intermitente o con cateterización continua</li> <li>4. La vía sublingual puede ser útil aunque la deshidratación y mucositis pueden dificultar la absorción</li> <li>5. En el caso de metadona debe administrarse con precaución por su vida media larga y metabolitos que pueden acumularse ante la ingestión baja de líquidos o deshidratación por bajo consumo</li> </ol>

Pulmón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea</li> <li>• Tos</li> <li>• Hemoptisis</li> <li>• Progresión de la enfermedad con insuficiencia respiratoria, metástasis cerebrales, óseas y viscerales</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La depresión respiratoria es relevante en pacientes con alteraciones pulmonares o que reciben tratamiento concomitante con depresores del SNC con hipoventilación y en tratamiento con opioides</li> <li>2. Se recomienda titular con prudencia en pacientes que sufren problemas respiratorios; la morfina es piedra angular para el manejo de disnea porque reduce la percepción de sofocamiento al actuar en el centro respiratorio del bulbo raquídeo, regular la frecuencia respiratoria y la hipercapnia y producir ansiólisis</li> <li>3. En metástasis cerebrales con edema y aumento de la presión intracraneal evitar morfina porque aumenta la presión y el tramadol baja el umbral convulsivo</li> <li>4. En pacientes con antecedentes de asma bronquial o reacciones histamínicas, la morfina debe administrarse con precaución porque libera histamina</li> <li>5. La codeína es un buen agente para el tratamiento de la tos; en México está disponible con acetaminofeno o diclofenaco; hay que considerar el aumento de la dosis</li> </ol>
Sobrevivientes de cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reajuste al nuevo estilo y calidad de vida</li> <li>• Dificultad para la reinserción social y laboral</li> <li>• Cambios en la imagen corporal (prótesis, estomas, etc.)</li> <li>• Enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, etc.)</li> <li>• Dolor crónico por el tratamiento o la enfermedad</li> <li>• Adicción a opioides y benzodiacepínicos</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Psicoterapia y grupos de autoayuda</li> <li>2. Manejo de duelo por pérdidas físicas, psicológicas, familiares, de pareja, sociales, laborales, etc.</li> <li>3. Manejo médico de soporte paliativo durante la adaptación al cambio y para las enfermedades crónicas degenerativas, incluida la edad</li> <li>4. Utilización de métodos para el control de los síntomas farmacológicos y no farmacológicos.</li> <li>5. Rehabilitación en caso de abuso o adicción a fármacos.</li> <li>6. No subestimar y creer en el dolor</li> </ol>

## Referencias

1. Frankish H. 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO. *The Lancet* 2003;361:1278.
2. México. The World Bank. Disponible en: <http://data.worldbank.org/country/mexico>. Consultado: 2 may 2015.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. Consultado: 2 may 2015.
4. Pergolizzi JV, Gharibo C, Ho KY. Treatment considerations for cancer pain: a global perspective. *Pain Pract* 2014; doi: 10.1111/papr.12253.
5. Thun MJ, Jemal A. Epidemiology of cancer. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011:chap 183.
6. Reyes Ch, González O, Mohar B, et al. Epidemiología del dolor por cáncer. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18:118-134.
7. Brant JM. Pain. In: Henke YC, Wucikj D, Holmes GB, eds. *Cancer symptom management*. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett, 2014:71.
8. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, et al; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii139-vii154.
9. Didwani N, Tanco K, de la Cruz Bruera E. The need for a multidisciplinary approach to pain management in advanced cancer: a clinical case. *Palliat Support Care* 2015;13:389-394.
10. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437-1449.
11. Dalal S, Bruera E. Access to opioid analgesics and pain relief for patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:108-116.
12. Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107-114.
13. Rowbotham MC. Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology* 2005;65:66-73.
14. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology for adult cancer pain*. V.1. Fort Washington, PA, 2010. Consultado: 17 may 2015.

15. American Pain Society (APS). Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 5th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2003.
16. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983;17:197-210.
17. Fishman B, Pasternak S, Wallenstein S, et al. The Memorial Pain Assessment Card. A valid instrument for the evaluation of cancer pain. *Cancer* 1987;60:1151-1158.
18. Guevara L, Covarrubias G, Delille F, et al. Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo perioperatorio. *Cir Cir* 2005;73:223-232.
19. Guía Clínica AUGÉ. Alivio del dolor por cáncer avanzado y cuidados paliativos. Santiago de Chile: Ministerio de Salud, 2011.
20. Ley General de Salud, artículo 226, fracción I. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-t12.html>. Consultado: 15 May 2015.
21. COFEPRIS. Disponible: <http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Paginas/Tramites%20y%20Servicios%20por%20tipo/Permisos/Permisos0515-9375.aspx>. Consultado: 2 Junio 2015.
22. COFEPRIS. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Paginas/Solicitud-de-Cita-para-el-Ingreso-de-Tr%C3%A1mites.aspx>. Consultado: 2 Junio 2015.
23. Pain & Policy Group. University of Wisconsin-Madison (2011). WHO Collaborating Center, 2011.
24. Diario Oficial de la Federación. Consejo de Salubridad General. Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General declara la Obligatoriedad de los Esquemas de Manejo Integral de Cuidados Paliativos. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_to\\_doc.php?codnota=5377406](http://www.dof.gob.mx/nota_to_doc.php?codnota=5377406). Consultado: 26 December 2014.
25. COFEPRIS. Slide set: Estrategia para garantizar el acceso y disponibilidad de analgésicos controlados. Consultado: 6 Mayo 2015.
26. WHO. Cancer Pain Relief. Geneva: WHO, 1986.
27. Torres LM, Calderón E, Pernía A, et al. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:289-290.
28. NCCN. Adult Cancer Pain V2.2015. NCCN.org.
29. WHO. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: WHO, 1996. Disponible en <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf>. Consultado: July 2015.
30. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015;8:105-118.
31. Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. *Am J Manag Care* 2013;19:267-272.
32. Plancarte R, Guajardo R, Guillén N. Manejo integral del dolor. *Cancerología* 2006;1:273-281.
33. Patt R, Plancarte R. Interventional pain management. WB: Saunders Company, 1996:384.
34. EAPC Opioid Guidelines 2012. Disponible en: <http://www.eapcnet.eu/Themes/Clinicalcare/EAPCOpioidGuidelines2012.asp> Consultado: July 2015.
35. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:58-68.
36. WHO Model Lists of Essential Medicines. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>. Consultado: 4 July 2015.
37. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-591.
38. Martin T, Eisenach J. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:811-817.
39. Shinde S, Gordon P, Sharma P, et al. Use of non-opioid analgesics as adjuvants to opioid analgesia for cancer pain management in an inpatient palliative unit: does this improve pain control and reduce opioid requirements? *Support Care Cancer*, 2015;23:695-703.
40. Bennett D, Burton A, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 1: Assessment. *P & T J* 2005;30:296-301.
41. Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: a pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:563-567.
42. Bennett D, Burton A, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2: Management. *P & T J*. 2005;30:354-361.
43. 2011 Update to Demystifying Opioid Conversion Calculations: a guide for effective dosing. Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/Bookstore/P1985/2011-Update.aspx>. Consultado: July 2015.
44. Argoff C, Silvershein S. A Comparison of long- and short-acting opioids for the treatment of chronic noncancerous pain: tailoring therapy to meet patient needs. *Mayo Clin Proc* 2009;84:602-612.
45. Brennan M, Stanos S. Strategies to optimize pain management with opioids while minimizing risk of abuse. *PMR* 2010;2:544-558.
46. National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain V.1. 2009.
47. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, et al. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:632-641.
48. Reville B, Axelrod D, Maury R. Palliative care for the cancer patient. *Prim Care Clin Office Pract* 2009;36:781-810.
49. Vadalouca A, MokaE, Argyra E, et al. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J Opioid Manag* 2008;4:213-249.
50. De Stoutz N, Bruera E, Suarez A. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-384.
51. Fernández H, Bouzas P, Maldonado V. Guía básica de fármacos y dolor. *Rev Electrón Anest*, 2013; disponible en: <http://anestesi.org/2013/guia-basica-de-farmacos-y-dolor>. Consultado: 21 November 2014.
52. Moore R, McQuay J. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005;7:1046-1051.
53. Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia-pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain* 2007;9:21-34.
54. Daeninck P, Bruera E. Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:924-938.
55. Domingues L, Barretto F, Vieira C, et al. The incidence of postoperative respiratory depression in patients undergoing intravenous or epidural analgesia with opioids. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;49:409-420.
56. Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, et al. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anaesthesia* 2005;17:537-542.
57. Dahan A, Aarts L, Smith T. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010;112:226-238.
58. Encuesta Nacional de Adicciones 2008, México.
59. Gilson A, Ryan K, Joranson D, et al. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and impli-

- cations for diversion control: 1997-2002. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:176-188.
60. Royo R. ¿Todos los opioides son iguales? ¿Tienen todos las mismas eficacias y ocasionan idénticos efectos secundarios? ¿Se pueden intercambiar? *Rev Soc Espan Dolor* 2010;17:67-68.
  61. National Opioid Use Guideline Group (NOUGG). Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non cancer pain. V4.5. 2010. Disponible en: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/documents.html>. Consultado: 15 December 2014.
  62. Kahan M, Srivastava A, Wilson L, et al. Misuse of and dependence on opioids. Study of chronic pain patients. *Can Fam Physician* 2006;52:1081-1087.
  63. Ives T, Chelminski P, Hammett S, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2006;6:46.
  64. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy - indications and controversies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1059-1066.
  65. Pergolizzi J. Abuse-Deterrent formulations of opioid analgesics. *Pain Pract* 2014;14:204-206.
  66. Papaseit E, Pérez M, Torrens M, et al. Reacciones adversas de medicamentos relacionadas con el abuso y formas farmacéuticas disuasorias. *Med Clin (Barc)* 2013;141:454-458.
  67. Cicero T, Surratt H. Effect of abuse-deterrent formulation of oxycontin. *N Engl J Med* 2012;367:187-189.
  68. FDA. Guidance for Industry: Abuse-Deterrent opioids, Evaluation and Labeling. 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM334743.pdf>. Consultado: April 2015.
  69. Signature therapeutics. Disponible en: <http://www.signaturerx.com/view.cfm/59/Abuse-Resistant-Opioids> Accessed 02 sept. 2015.
  70. Paes F, Serafini A. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med* 2010;40:89-104.
  71. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systemic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436.
  72. Brown H, Healey J. Metastatic cancer to the bone. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, ed. *Cancer-principles and practice of oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:2713-2729.
  73. Clines G, Guise T. Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S1462399408000616>.
  74. Abrams H, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;23:74-85.
  75. Jones J. A brief history of palliative radiation oncology. Radiation oncology in palliative cancer care. Lutz S, Chow E, Hoskin P (eds.). 1st ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, Hoboken, 2013:3-14.
  76. Silberstein E. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:152-158.
  77. Jones J, Lutz S, Chow E, et al, FACR. Palliative radiotherapy at the end of life: a critical review. *CA Cancer J Clin* 2014;64:295-310.
  78. Meeuse J, van der Linden Y, van Tienhoven G, et al; Dutch Bone Metastasis Study Group. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer* 2010;116:2716-2725.
  79. Dennis K, Wong K, Zhang L, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases in the last 3 months of life: worthwhile or futile? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:709-715.
  80. Sze W, Shelley M, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003;15:345-352.
  81. Yiu W, Wong E, Johnston M, et al; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;55:594-605.
  82. Bauman G, Charette M, Redi R, et al; Therapeutic Radiopharmaceutical Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases-a systematic review. *Radiother Oncol* 2005;75:258-258.
  83. Silberstein E. Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:240-249.
  84. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guidelines. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;79:965-976.
  85. Silberstein E. Dosage and response in radiopharmaceutical therapy of painful osseous metastases. *J Nucl Med* 1996;37:249-252.
  86. Nilsson S, Stran P, Aksnes A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:678-686.
  87. Naganuma A, Mayahara H, Morizone C, et al. Successful control of intractable hypoglycemia using radiopharmaceutical therapy with strontium-89 in a case with malignant insulinoma and bone metastases. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:640-645.
  88. The British Pain Society. Cancer pain management. 2010, London, England. Disponible en: [http://www.britishpainsociety.org/book\\_cancer\\_pain.pdf](http://www.britishpainsociety.org/book_cancer_pain.pdf). Consultado: December 2014.
  89. Van Poznak C, Temin S, Yee G, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1221-1227.
  90. Wong R, Wiffen P. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Coch Database Syst Rev* 2002.
  91. Vadhan R, von Moos R. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol* 2012;23:3045-3051.
  92. Auret K, Schug S. Pain management for the cancer patient: current practice and future developments. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2013;27:545-561.
  93. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
  94. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, et al. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-Telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol* 2013;189:51-58.
  95. Bone and Cancer Foundation. Managing pain related to cancer and bone. 2011. Disponible en: [http://www.boneandcancerfoundation.org/pdfs/Pain\\_2011.pdf](http://www.boneandcancerfoundation.org/pdfs/Pain_2011.pdf). Consultado: 18 December 2014.
  96. Bennett M, Rayment C, Hjermstad M, et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012;153:359-365.
  97. Kang J, Bruera E. Neuropathic component of pain in cancer. In: Hanna M, Zyllicz Z, ed. *Cancer pain*. London: Springer 2013:165-910.

98. Hershman D, Lacchetti C, Dworkin R, et al. Prevention and management of chemotherapy induced peripheral neuropathy in adult cancers. *J Clin Oncol* 2012;32:1-30.
99. Busquets J, Fauli P. Novedades en el tratamiento del dolor neuropático. *Semin Fund Esp Reumatol* 2012;13:103-109.
100. American Cancer Society. Peripheral Neuropathy Caused by Chemotherapy. 2013. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002908-pdf.pdf>. Consultado: December 2014.
101. Dalacorte R, Rigu J, Dalacorte A. Pain management in the elderly at the end of life. *Nam J Med Sci* 2011;3:348-354.
102. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:526-542.
103. Lawrie I, Simpson K. Management of pain in the terminally ill. *Anaesth Intens Care Med* 2008;9:47-50.
104. Andreas K, Nilesh B. Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), Guía para el manejo del dolor en condiciones de bajos recursos. 2010. Disponible en: [http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement\\_Spanish.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement_Spanish.pdf). Consultado: December 2015.
105. Gutiérrez J. Valoración y análisis de las estrategias de afrontamiento de los enfermos oncológicos con dolor crónico. *Rev Enfermería CyL* 2014;6:74-92.
106. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult Cancer Pain. (2014). National Comprehensive Cancer Network (NCCN). V1. 2014. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#pain](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#pain)
107. Williams A, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;14(11).
108. Roditi D, Robinson M. The role of psychological interventions in the management of patients with chronic pain. *Psychol Res and Behav Manag* 2011;1:41-49.
109. Dear B, Titov N, Perry K, et al. The pain course: a randomized controlled trial of a clinician - guided internet - delivered cognitive behavior therapy program for managing chronic pain and emotional well- being. *Pain* 2013;154:942-950.
110. Jensen M, Turk D. Contributions of psychology to the understanding and treatment of people with chronic pain: Why it matters to ALL psychologists. *Am Psychol* 2014;69:105-118.
111. Russell P. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011;377:2236-2247.
112. Garland L, Black D. Mindfulness for chronic pain and prescription opioid MISUSE: Novel mechanism and unresolved issues. *Subst Use Misuse* 2014;49:608-611.
113. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta - analyses of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy and behavior therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80:1-13.
114. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. España: Ed. Vitoria-Gasteiz, 2008.
115. Association for Hospice and Palliative Care. Uso de opioides en tratamientos del dolor. Manual para Latinoamérica. Bonilla P, De Lima, Díaz P, León MX, González M, ed. Caracas (Venezuela), 2009.
116. Brecher D, West T. Pain management in a patients with renal and hepatic dysfunction. *J Palliat Med* 2014;17:249-252.
117. Schug S, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:27-32.
118. Andersen K, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain* 2011;12:725-746.
119. Jung B, Ahrendt G, Oaklander A, et al. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003;104:1-13.
120. Foley K. Pain syndromes in patients with cancer. *Med Clin North Am* 1987;71:169-184.
121. Granek I, Ashikari R, Foley K. The post-mastectomy pain syndrome: clinical and anatomical correlates. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:122.
122. Vecht C. Arm pain in the patient with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:109-117.
123. Paredes J, Puente J, Potel J. Variations in sensitivity after sectioning the intercostobrachial nerve. *Am J Surg* 1990;160:525-528.
124. Andersen K, Jensen M, Kehlet H, et al. Persistent pain, sensory disturbances and functional impairment after adjuvant chemotherapy for breast cancer: cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil compared with docetaxel + epirubicin and cyclophosphamide. *Acta Oncol* 2012;51:1036-1044.
125. Mejdahl M, Andersen K, Gärtner R, et al. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. *BMJ* 2013;346:1-14.
126. Macdonald L, Bruce J, Scott N, et al. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer* 2005;92:225-230.
127. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen N, et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain* 2009;13:478-485.
128. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, et al. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6:453-459.
129. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU Guidelines on testicular cancer, 2011 update. *Actas Urol Esp* 2012;36:127-145.
130. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1995. *Ann Oncol* 2010;21:1323-1360.
131. Pühse G, Wachsmuth J, Kemper S, et al. Chronic pain has a negative impact on sexuality in testis cancer survivors. *J Andrology* 2012;33:886-893.
132. Pühse G, Wachsmuth J, Kemper S, et al. Phantom testis syndrome: prevalence, phenomenology and putative mechanisms. *Int J Androl* 2010;33:216-220.
133. Bader P, Echtle D, Fonteyne V, et al. Prostate cancer pain management: EAU guidelines on pain management. *World J Urol* 2012;30:677-686.
134. Twycross RG, Lack SA. Symptom control in far advanced cancer: pain relief. London: Pitman, 1983.
135. Foley K. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Advances in pain research and therapy*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1979:59-75.
136. Arndt V, Merx H, Stegmaier C, et al. Restrictions in quality of life in colorectal cancer patients over three years after diagnosis: a population based study. *Eur J Cancer* 2006;42:1848-1857.
137. Burton A, Fanciullo G, Beasley R, et al. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med* 2007;8:189-198.
138. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17:1-29.
139. Ferrell B, Smith S, Cullinane C, et al. Symptom concerns of women with ovarian cancer. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:528-538.
140. Herrinton L, Neslund-Dudas C, Rolnick S, et al. Complications at the end of life in ovarian cancer. *J Pain Symptom Manage* 2008;34:237-243.
141. Doyle C, Crump M, Pintile M, et al. Does palliative che-

- motherapy palliate? Evaluation of expectation, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1266-1274.
142. Lakusta C, Atkinson M, Robinson J, et al. Quality of life in ovarian cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2001;81:490-495.
143. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 8th ed. American Pain Society, 2008.
144. Portenoy R, Kornblith A, Wong G, et al. Pain in ovarian cancer patients. *Cancer* 1994;74:907-915.
145. Sousa F, Pereira L, Cardoso R, et al. Escala multidimensional de evaluación del dolor (EMEDOR). *Rev Latino-Am. Enfermagem* 2010;18:1-10.