

BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS



Boletín No.19 Septiembre 2006 ISSN: 1608-7518

GUIA PARA LA PRÁCTICA CLINICA: MANEJO DEL DOLOR ONCOLOGICO

INTRODUCCIÓN

El dolor se define como una sensación o experiencia desagradable, sensorial y emocional que se asocia a lesión tisular, real o potencial, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (1). Es un fenómeno con un importante componente subjetivo debido a las emociones que se producen durante su percepción (2).

Por su duración, el dolor puede clasificarse en agudo (menor de 1 mes, aunque puede variar el período de tiempo según autor), en crónico (meses a años) e irruptivo (exacerbaciones del dolor crónico). Por sus características fisiológicas o farmacológicas se pueden distinguir el dolor nociceptivo somático y visceral, el neuropático y el mixto. Cuatro millones de personas sufren de dolor por cáncer cada día, su prevalencia es del 52-82% (3-4), siendo del 40-50 % de moderada a severa intensidad y del 25 al 30 % insoportable (5). El dolor oncológico es un importante problema de salud por ser frecuente, por las repercusiones que implica para el paciente y sus familiares y por los altos costes económicos que origina (2). Sin embargo estos pacientes no siempre son bien manejados pues se estima que entre el 30 y 80 % de los mismos no obtienen alivio satisfactorio del dolor (6-7) por mal tratamiento o no recibir ninguno, a pesar que una estrategia adecuada de tratamiento puede controlar hasta el 80 % del dolor oncológico (8). Por todo ello, es necesario ofrecer una guía de tratamiento en este importante problema de salud.

Clasificación de las evidencias y de las recomendaciones terapéuticas.

Las evidencias se clasifican en: Nivel I (datos procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, meta análisis y revisiones sistemáticas), Nivel II (resultados de estudios de cohorte, estudios de casos y controles) y Nivel III (información basada en estudios no controlados o por consenso de expertos). Las recomendaciones (Rec.) se clasifican en Buena (A), basada en el nivel I de la evidencia; Regular (B), basada directamente en el nivel II o extrapolada del nivel I y Mala (C), basada directamente del nivel III de la evidencia o extrapolado del nivel II.

El objetivo del tratamiento del dolor oncológico es lograr eliminar o aliviar el dolor para restablecer el bienestar físico y psíquico, así como para mejorar la calidad de vida (2). Para alcanzar este objetivo, es esencial un manejo multidisciplinario (9). Esta guía solo abarcará los aspectos relacionados al alivio del dolor en el nivel primario de salud.

Los principios generales del manejo del dolor del paciente **con cáncer** (9) son los siguientes: **1)** A los pacientes se les debe dar información e instrucción acerca de su dolor, su manejo y estimularlos para tener un rol activo (**Rec. A**). **2)** Los principios de la escalera analgésica del dolor de la Organización Mundial de la salud, deben ser aplicados al tratamiento del dolor por cáncer (**Rec. C**). **3)** Para la aplicación adecuada de estos principios, los analgésicos serán seleccionados de acuerdo con las características del dolor según la evaluación inicial y la dosis titulada, producto de las evaluaciones regulares (**Rec. C**). **4)** El tratamiento inicial debe comenzar en el paso de la escalera según la severidad del dolor (**Rec. A**). **5)** Si la severidad del dolor se incrementa o no es controlado, moverse hacia el paso superior de la escalera (**Rec. C**). **6)** Todo paciente con dolor moderado a severo, deberá recibir al menos una prueba con opiodes (**Rec. C**). **7)** Todos los pacientes con dolor continuo se les prescribirán los analgésicos a pauta horaria y no a demanda (**Rec. B**). **8)** El dolor severo súbito debe ser reconocido como una emergencia médica (**Rec. C**). **9)** Los pacientes con dolor neuropático deben recibir una prueba con antidepresivo tricíclico y/o un anticonvulsivante (9) (rec. A). Para el tratamiento efectivo del dolor oncológico se requiere una valoración lo mas exacta del mismo, para determinar el tipo, la causa, la intensidad y los efectos sobre el enfermo (11-13) (**Rec. C**). El paciente, será el primer asesor en la evaluación de su dolor (14) (**Rec. C**), ya que los profesionales tienden a subestimar el nivel del dolor y los familiares a sobrestimarlo (15-16) y existe gran variabilidad individual en la tolerancia al dolor (17).

La valoración del dolor debe incluir varios aspectos **(2) (9)**: I-) Determinar la etiología y el tipo de dolor. Según la etiología puede ser: a) causado por el cáncer o por sus metástasis, b) relacionado con el tratamiento anticanceroso, c) no relacionado con cáncer ni con el tratamiento. Según el tipo de dolor antes mencionado. II-) Determinar la intensidad del dolor. Existen diferentes

herramientas de medición, las más usadas son la escala analógica visual y la escala categórica verbal (paciente valora el dolor verbalmente de no dolor, ligero, moderado, severo, muy severo).

ESCALAS DE INTENSIDAD DEL DOLOR

1. ESCALA ANALÓGICA VISUAL (E.V.A.) (0-10 cm.):

Sin dolor el peor dolor posible

Una revisión de nueve ensayos clínicos encontró que el dolor ligero corresponde a una puntuación de menos de 30 mm en la EAV, el moderado de 31 a 54 mm y el dolor severo 55 mm o más (18).

III-) Valoración multidimensional. Se debe considerar las múltiples dimensiones de la expresión de dolor como los efectos físicos, efectos funcionales (interferencia con la actividad diaria), factores psicológicos (ansiedad, ánimo, temores, relaciones interpersonales y factores que afectan el umbral doloroso como depresión, fatiga, insomnio, angustia, otros) y los aspectos espirituales. Para esto se han creado herramientas de medición como es el cuestionario McGill, Wisconsin y otros. IV-) Identificar los factores de mal pronóstico como: dolor neuropático, dolor incidental, cognición deteriorada, malestar psicológico, alcoholismo o drogadicción. También es importante el horario del dolor, el sitio, la irradiación, los factores que lo alivian y lo exacerbaban, así como los medicamentos usados para su alivio. Todo esto acompañado de un riguroso examen físico (9).

Manejo del dolor del paciente con cáncer

La Organización Mundial de la Salud (OMS) diseñó la estrategia general de tratamiento del dolor por cáncer en 1984, motivado por el manejo inadecuado de estos pacientes (19). La estrategia se conoce como escalera analgésica de la OMS, que recomienda el empleo de los analgésicos en función de la eficacia para controlar el dolor, de forma tal que la respuesta no satisfactoria, indica pasar al escalón superior para usar medicamentos más potentes o la asociación de ellos (20) (tabla 1). Esta escalera no intenta el manejo del dolor con su aplicación aislada, si no que en cada escalón se puede combinar con otras modalidades de tratamiento como radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, cirugía, fisioterapia, psicoterapia, acupuntura, bloqueos nerviosos, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS, siglas en inglés). Para esta última no existen evidencias claras de su eficacia (21). No obstante, no hay clara definición del lugar terapéutico de estas alternativas en la escalera analgésica.

Aunque las recomendaciones de cada escalón no han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados, su eficacia ha sido demostrada en la práctica clínica, alcanzando el control satisfactorio del dolor hasta en el 88% de los pacientes (22). No obstante, pueden existir recomendaciones A, ya que están sustentadas en ensayos clínicos realizados en grupos de pacientes con dolor no oncológico y dosis única de analgésicos, pero por la similitud de los mecanismos involucrados en el dolor, estos resultados pueden ser extrapolados al tratamiento del dolor de los enfermos con cáncer. Este enfoque se ha aplicado en otras guías a nivel internacional (9).

Tabla 1. Escalera analgésica de la OMS

Escalón	Intensidad dolor	opciones de tratamiento		
III	Dolor Intenso	Opioides potentes (tipo morfina)	± Analgésicos opioides	no ±Coadyuvantes
II	Dolor moderado	Opioides débiles (tipo codeína)	± Analgésicos opioides	no ±Coadyuvantes
I	Dolor leve	Analgésicos (paracetamol, AINE)	no opioides --	±Coadyuvantes

La severidad determina la fortaleza del analgésico a usar, mientras que el tipo y la causa del dolor influyen en la selección del adyuvante (9)(**Rec. C**).

Primer Escalón de tratamiento

Comprende el uso de las siguientes opciones de medicamentos para el dolor ligero: paracetamol, ácido acetil salicílico (aspirina), dipirona o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Todo paciente con dolor ligero debe recibir cualquiera de las opciones de medicamentos antes mencionadas a las dosis habituales (tabla No, 2) y la selección debe estar basada en un análisis del riesgo/beneficio en cada paciente (23) (**Rec. A**). No hay estudios de múltiples dosis que comparen la eficacia de los diferentes fármacos entre sí, aunque en dosis única en el dolor postoperatorio los AINE son ligeramente más eficaces que el paracetamol (23).

El perfil de efectos indeseables de cada opción es bien diferente. El paracetamol a las dosis recomendadas tiene efectos tóxicos mínimos, solo a altas dosis puede causar daño hepático fatal y daño renal (24). La aspirina, posiblemente sea difícil de tolerar por largos periodos de tiempo, debido a un amplio rango de efectos adversos. La dipirona, presenta el peligro de discrasias sanguíneas fatales y reacciones de hipersensibilidad (2). El principal problema de los AINE con su uso prolongado son las complicaciones gastrointestinales como úlcera y hemorragia digestiva (23), así como daño renal (24), con un riesgo mayor en pacientes que presentan antecedentes de enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, alteración de la función hepática y en ancianos (25). Los pacientes que deben continuar tomando AINE y que tienen un riesgo elevado de desarrollar efectos indeseables gastrointestinales graves como los ancianos, antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva, enfermedad hepática o renal e insuficiencia cardíaca, así como el uso concomitante de esteroides orales o anticoagulantes (26), deberán tomar de forma profiláctica omeprazol (20 mg/ día) (27) (**Rec. A**). El paracetamol suele ser utilizado como medicamento de primera línea en ausencia de inflamación por tener menos efectos indeseables. La dipirona puede desempeñar el mismo papel (9) (**Rec. C**)

Segundo escalón de tratamiento:

Incluye el uso de las siguientes opciones de medicamentos para el dolor moderado: opiodes débiles (codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol). Estos fármacos al igual que los del escalón precedente, presentan techo analgésico. Todo paciente con dolor moderado debe recibir un opiode menor, asociado o no a analgésico no opiode (paracetamol o un AINE) o a medicación coadyuvante (9) (23) (**Rec. A**). Paracetamol en combinación con un opiode menor es efectivo y marginalmente superior al paracetamol solo (23) y reduciría la dosis del opiode. La codeína en dosis única, posee un efecto analgésico pobre, el que aumenta con dosis múltiples (28). El tramadol a dosis habituales, posee efectos analgésicos mayores que los otros opiodes débiles, en combinación con los no opiodes (29). Aumentos pequeños de su dosis por encima del rango recomendado pueden producir convulsiones. Se han reportado reacciones psiquiátricas relacionadas a las dosis altas (23)(30)(31). No se recomienda sobrepasar los 400 mg/ día (2) Los opiodes menores presentan un perfil de reacciones adversas similar, pero menor que los opiodes mayores.

Tabla no. 2. Dosis habituales de analgésico no opiodes

Medicamento	Dosis (mg)	Intervalo (horas)	Vía administ	Dosis máxima diaria (mg)	Potencia equialgésica con 650 mg de AAS (mg)
Paracetamol	650-1000	4-6	Oral	1000 c/ 4 horas	650
Acido acetil salicílico	500-1000	4-6	Oral	1000	--
Ibuprofeno	400-600	4-6	oral, rectal	2400	400
Naproxeno	250-500	8-12	oral, rectal	1500 mg	500
Diclofenaco	50	6-8	oral, rectal	200 mg	25
Dipirona	500-2 000	6-8	oral, rectal, paren	8 000	--

Si el efecto analgésico de un opiode débil a dosis óptimas en el dolor moderado no se alcanza, se debe pasar al escalón superior de la escalera (9) **(Rec. C)**. La codeína se emplea en una dosis inicial de 30 mg cada 4-6 horas, con dosis máxima de 60 mg/ 4 horas, 30 mg de este medicamento equivalen a 650 mg de AAS. Precaución en insuficiencia hepática. El tramadol se administra en una dosis inicial de 50 mg cada 6-8 horas y máxima de 400 mg diarios, repartidos cada 6-8 horas. Se puede dar por vía oral, rectal, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Por vía intravenosa el contenido de la ampolla debe ser diluido en 10 ml de suero fisiológico e inyectarlo lentamente. Diez mg de tramadol oral equivalen a 2 mg de morfina oral. Es prudente evitarlo en pacientes predispuestos a sufrir ataques epilépticos.

Tercer escalón del tratamiento

Este paso comprende el uso de las siguientes opciones para el dolor severo: morfina (primera línea de tratamiento) y como alternativa fentanil, hidromorfina, metadona u oxidodona entre otras. Se puede asociar con los fármacos del primer escalón más los medicamentos coadyuvantes, en función de las características del dolor (9) (Rec.C). Los opiodes alternativos son eficaces, pero no mejores que la morfina. Estas alternativas pueden ser empleadas en pacientes cuyo dolor se mantiene sensible a morfina, pero no toleran sus efectos indeseables (9). Todo paciente con dolor severo debe recibir morfina u otro opiode mayor asociado o no a un analgésico no opiode o a un coadyuvante. Se debe administrar preferentemente la morfina por vía oral (9) **(Rec. C)**. La eficacia y la seguridad de la morfina están bien establecidas en la práctica clínica habitual (21) (22). Las dosis de opiodes deben ser ajustadas a cada paciente para alcanzar la máxima eficacia analgésica y un mínimo de efectos indeseables, principalmente la sedación (33) (34) **(Rec. C)**. Existen diferentes formulaciones de morfina que presentan igual potencia analgésica, pero que permiten una flexibilidad en los intervalos de administración por diferencias en el inicio y duración de acción.

La titulación de la dosis de morfina debe realizarse con preparaciones de liberación normal por vía oral (sulfato de morfina) a razón de 5 a 10 mg cada 4 horas (9) **(Rec. C)**. Para titular la dosis necesaria, cada día se debe evaluar el control del dolor, grado de efectos indeseables y cantidad total de morfina administrada en el día anterior, incluyendo las dosis de rescate. La cantidad total de morfina requerida en 24 horas se divide entre 6 y nos da la dosis a suministrar cada 4 horas. Si se necesita aumentar la dosis será entre el 30 y 50 % de la dosis total, dependiendo de las características individuales del paciente (9) **(Rec. C)**. Cuando se ha alcanzado el control de dolor en forma estable con la morfina de liberación normal, se debe considerar pasar al uso de preparaciones de liberación controlada (35)**(Rec. A)**. La dosis a administrar de morfina oral de acción controlada se obtiene, dividiendo entre 2 la cantidad total de morfina de liberación normal administrada las 24 horas previas, lo que nos indicará la dosis a administrar cada 12 horas (36) **(Rec. A)**. Si el paciente necesita incrementar la dosis de morfina de acción prolongada, se procederá aumentando un 50 % la dosis diaria total, que se repartirá cada 12 o 24 horas (según la preparación de morfina), dichos incrementos se realizarán cada 48 horas, mientras tanto, si el paciente tiene dolor tomará suplementos de morfina rápida (dosis de rescate: 10-20% de la dosis diaria total utilizada que podrá repetir cada 4 horas). (9) (32) **(Rec. C)**. La morfina puede ser administrada por vía parenteral, preferentemente por vía subcutánea (SC) y endovenosa (EV). La intramuscular no se aconseja por ser dolorosa. Se prefiere la SC porque evita el efecto pico de la vía EV (2) **(Rec. C)**. El dolor no controlado no justifica el uso de la vía parenteral (9). **La víaSC se emplea cuando no es posible usar la vía oral** y en las agudizaciones súbitas del dolor oncológico. Se administra una dosis inicial de 5 mg cada cuatro horas(32)**(Rec. C)**. Si el paciente continúa con dolor, se aumenta la dosis total diaria en un 50% y así sucesivamente hasta obtener un alivio adecuado del dolor (Ej.: paciente que recibe 10 mg c /4 horas, se aumentaría a 15 mg c / 4 horas). Los incrementos podrán realizarse cada 24 horas (39)**(Rec. C)**. Se podrán emplear dosis de rescate si es necesario, equivalentes a un 1/6 de la dosis diaria total administrada por vía SC (9). Para pasar *de morfina oral a SC, la dosis* se obtiene dividiendo entre 3 la dosis diaria total de morfina oral, la cantidad obtenida se reparte cada cuatro horas. Para pasar *de SC a oral, se multiplica por 2* (pacientes con analgesia estable) o por 3 (analgesia inestable) la dosis diaria total de morfina SC, la dosis obtenida se repartirá en dos dosis (cada 12 horas) si se utiliza morfina retardada, o bien en seis dosis (cada cuatro horas) si se utiliza la preparación de liberación rápida (9) (32) **(Rec. C)**. Para las agudizaciones se suministran dosis extras de 5 ó 10 mg, manteniendo las dosis y pauta previas (32) **(Rec. C)**. La disminución de la dosis de morfina oral o subcutánea se realizará de modo gradual, a razón de un 25% de la dosis diaria total previa de morfina.(39). La vía EV esta indicada cuando ya existe de forma permanente por otro motivo, o existen edemas generalizados, sensibilidad cutánea a la morfina, hay trastornos graves de la coagulación y mala perfusión periférica (2) **(Rec. C)**.

Los opiodes presentan efectos indeseables predecibles, si estos no son prevenidos la dosificación estará limitada. Es importante vigilar la hidratación y la función renal. Se pueden presentar frecuentemente náuseas, vómitos, constipación, sedación, somnolencia y mareos. Menos frecuentes bradicardia, hipotensión arterial, depresión respiratoria, retención urinaria, prurito, dependencia física y tolerancia (2)(9). La tolerancia analgésica y la dependencia psíquica raramente ocurren en el paciente con dolor oncológico, mientras que la dependencia física sí puede ocurrir (9). La prevención de la constipación se logra con laxantes estimulantes y suavizantes (37). Las náuseas y vómitos se pueden tratar con metoclopramida 10 mg cada 8 horas o haloperidol 1.5 a 3 mg (12). La sedación ocurre en los primeros días de tratamiento y durante los escalados de dosis, se puede tratar disminuyendo un 25% la dosis, si persiste se puede administrar psicoestimulantes como el metilfenidato (5 a 10 mg en las mañanas), o se puede hacer un cambio de opiáceo, o asociar un adyuvante o un analgésico no opiode (2) (9) (38).

Medicamentos coadyuvantes

Son usados en combinación con opiodes o analgésicos no opiodes y posiblemente resulta en un sinergismo para un mejor control del dolor, con la consiguiente reducción de la dosis y una mejor tolerancia a los opiodes (9).

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) como imipramina y amitriptilina, son efectivos en el alivio del dolor neuropático (23) y presentan similar eficacia independientemente de la causa (9). La selección del ADT dependerá de las contraindicaciones, interacciones medicamentosas y riesgo de efectos adversos en cada paciente (9). Los anticonvulsivantes gabapentina, fenitoína, valproato, clonazepam y gabapentina son efectivos en el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados (39). Todo paciente con dolor neuropático debe indicársele un ADT y/o un anticonvulsivante. (12)(**Rec. A**) No hay diferencias medibles en el beneficio sobre el dolor neuropático entre ambas clases de medicamentos, ni entre el número de pacientes a dañar en la ocurrencia de efectos indeseables (23). En la práctica clínica los ADT parecen ser mejor tolerados (9).

Existe alguna evidencia sobre el uso de esteroides como analgésicos en pacientes con dolor por cáncer. Se debe ensayar la administración de 3- 16 mg/ día (en dos dosis para el dolor neuropático) de dexametasona por vía oral en el aumento de la presión intracraneal, dolor de huesos severo, infiltración o compresión nerviosa por inflamación de los tejidos blandos o infiltración, compresión del cordón espinal o dolor de la cápsula hepática, si no hay contraindicaciones para su uso. En algunas situaciones clínicas, como presencia de vómitos, puede ser necesaria la administración por vía EV (40) (**Rec. C**). La dosis y la duración depende de la respuesta al tratamiento. La última dosis debe ser antes de las 6 de la tarde porque produce insomnio. También se han empleado el baclofeno, las benzodiazepinas, el paminodrato, el mexiletine y la ketamina, entre otros (9).

La Amitriptilina se administra a una dosis inicial de 25 mg al acostarse (ancianos y pacientes debilitados 10 mg), con incremento de dosis de 10-25 mg cada semana si el paciente tiene dolor. Dosis media de 75 mg al acostarse y dosis máxima de 100-150 mg diarios. El clonazepam, dosis inicial de 0.5-1 mg en la noche, con incremento de dosis d al 4º día, pautar 0,5-1 mg cada 12- 8 horas. Posteriormente los incrementos serán progresivos cada semana hasta la dosis máxima de 4-8 mg diarios, repartidos cada 8 horas. El ácido valproico se suministra a dosis inicial de 200-400 mg en la noche, incrementar 200 mg cada 3 días hasta dosis máxima de 2500 mg/ d, repartidos cada 8 horas (32). La carbamazepina, dosis inicial de 200 mg en la noche, e incrementar paulatinamente hasta dosis máxima de 1800 mg / día, repartido en dos dosis diaria (9). Se debe hacer vigilancia regular de leucocitos y plaquetas (38).

Limitaciones de la escalera analgésica de la OMS

Presenta las desventajas siguientes: 1) No integra los procedimientos invasivos para el alivio del dolor en el 10 al 30% de los pacientes que no logran analgesia con la estrategia de la OMS, 2) No existen datos de la rapidez con que se logra la analgesia, 3) Sigue recomendando los opiodes débiles en el segundo paso, a pesar que existen datos que cuestionan su utilidad clínica, 4) No toma en cuenta las recientes pruebas científicas que el empleo de los opiodes mayores logra mejores resultados que la escalera en pacientes terminales con dolor moderado (41).

Bibliografía

- 1- IASP Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Pain 1986; Suppl 3:216-221.
- 2- M^a José Ariz y Alberto Meléndez. Actualización en el manejo del dolor crónico. Uso racional de la escalera analgésica de la OMS. Bol Información Farmacoterapéutica de Navarra 2004, 12(4): 27-38. URL: <http://www.navarra.es/salud/publicaciones> (fecha de acceso: 25-diciembre-2005)

- 3- Addington-Hall J, McCarthy M. Dying from cancer: results of a national population-based investigation. *Palliat Med* 1995; 9: 295-305.
- 4- Millar DG, Carroll D, Grimshaw J, Watt B. Palliative care at home: an audit of cancer deaths in Grampianregion. *Br J Gen Pract* 1998; 48: 1299-302.
- 5- Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. In: Bonica JJ (ed). *The management of pain*, 2nd Ed. Lea & Febiger: Philadelphia, 1990:18-27.
- 6- Benítez del Rosario MA, Asensio Fraile A. Abordaje integral del dolor en atención primaria. *FMC* 2002; 9(Supl 5)
- 7- Melzack R. The tragedy of needless pain. *Sci Am* 1990; 262(2):27-33
- 8- Henry McQuay, DM. Relief of Chronic non-malignant pain. www.jr2.ac.uk/bandolier/booth/painpag/wisdom/493HJM.html. Fecha: consulta: 17/11/2004.
- 9- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline. Developed in collaboration with the Scottish Cancer Therapy Network. Junio 2000. URL: <http://www.sing.ac.uk> (fecha de acceso: Octubre 2005).
- 10- Addington-Hall J, McCarthy M. Dying from cancer: results of a national population-based investigation. *Palliat Med* 1995; 9: 295-305.
- 11- Cherny NI, Coyle N, Foley KM. Suffering in the advanced cancer patient: a definition and taxonomy. *J Palliat Care* 1994; 10: 57-70.
- 12- Bennett GJ. Neuropathic Pain in: Melzack R, Wall PD (eds) *Textbook on Pain* Edinburgh: Churchill Livingstone pp.201-224, 1994.
- 13- Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996; 64: 107-14.
- 14- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 592-6.
- 15- Field L. Are nurses still underestimating patients' pain postoperatively? *Br J Nurs* 1996; 13: 778-84.
- 16- Elliott BA, Elliott TE, Murray DM, Braun BL, Johnson KM. Patients and family members: the role of knowledge and attitudes in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 209-20.
- 17- O'Boyle CA, Moriarty MJ, Hillard N. Clinical and psychological aspects of cancer-related pain. *Ir Psychol Med* 1988; 5: 89-92.
- 18- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 1997; 72: 95-7.
- 19- World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1986.
- 20- WHO Guidelines: *Cancer Pain relief* (2nd edition), World Health Organization, Geneva, 1996.
- 21- Hansson P, Lundberg T. In: Wall P, Melzack R (editors). *Textbook of pain*. 4th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. pp.1341-6.
- 22- Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief a 10 year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
- 23- McQuay H, Moore A. *Bibliography and systematic reviews in cancer pain. A report to the NHS National Cancer Research and Development Programme*. Oxford 1997.
- 24- Scott A. Antipyretic analgesics. In: *Dukes MNG Myler's Side Effects of Drugs* Amsterdam Elsevier Scie. Publish. 1992: 176.
- 25- Committee on Safety of Medicines. NSAIDs and Renal Adverse Reaction. In *Current Problems* (32) October 1991.
- 26- Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-72.
- 27- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
- 28- Myers KG, Trotman IF. Use of ketorolac by continuous subcutaneous infusion for the control of cancer related pain. *Postgrad Med J* 1994; 70: 359-62.

- 29- Benítez del Rosario MA, Asensio Fraile A. Abordaje integral del dolor en atención primaria. FMC 2002; 9(Supl 5)
- 30- Tramadol—a new analgesic. Drug Ther Bull. 1994; 32: 85-7.
- 31- Committee on Safety of Medicines. Tramadol (Zydol)- psychiatric reactions in Current Problems (21). February 1995.
- 32- Miguel Silva César, Begoña Aldámiz-Echevarría, Fernando Lamelo Alfonsín, Luciano Vidán Martínez. Manejo del dolor oncológico. Guía Clínicas. URL: <http://www.fisterra.com>. (fecha acceso: 17(mayo/2005)
- 33- Fallon MT, Hanks GW. Opioid resistant pain in cancer: sense or nonsense? The Pain Clinic 1993; 6: 205-6.
- 34- Coyle N. Continuity of care for the cancer patient with chronic cancer pain. Cancer 1989; 63: 2289-93.
- 35- Gillette JF, Ferme C, Gehanno P, Mignot L, Schach R, Vignaux JR, Besner JG, Caille L, Belpomme D. Double blind cross-over clinical and pharmacokinetic comparison of oral morphine syrup and sustained Release morphine capsules in patients with cancer related pain. Clin. Drug Invest 1997; suppl: 1-6.
- 36- Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. Controlled release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? Anaesthesia 1989; 44: 897-901.
- 37- Fallon MT, Hanks GW. Morphine constipation and performance status in cancer patients. Palliat Med 1999; 13: 159-60.
- 38- Mestre JA, Arnau de Bolos JM, cases N, Duran s, Estibalez AF, Alfonso L.. Protocolo de tratamiento del dolor oncológico. Grupo trabajo Comisión farmacoterapéutica para tratamiento dolor crónico Hospital I Vall d'Hebron. 1996
- 39- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1831-6.
- 40- Twycross R. Pain relief in advanced cancer. Churchill Livingstone, Longman: Singapore; 1994 pp.425.
- 41- Eisemberg E, Marinangeli F, Birkhnn J, Paladini A, Varrassi G. time to Modify the WHO Analgesic Ladder?. PainClinical Updates 2005, XIII (5): 1-4 (december 2005)

Autores de la Guía: Dr Juan Antonio Furones Mourelle, Especialista en Farmacología, Maria Aída Cruz Barrios Especialista en Farmacología, Félix Sanso Soberats, Especialista en Medicina General Integral ,. Dr. Ángel López Aguilera, Especialista en Epidemiología, José Luis Domínguez, Especialista en Farmacología.

Comité de redacción: Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Furones Mourelles, Juan Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. Pérez Peña, Julián Especialista en Administración de Salud.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Sansó Soberats, Félix Especialista en MGI.- Dra. Delgado Martínez, Ibis, Especialista en Medicina interna, Lic. Debesa García, Francisco, en Farmacia.- Dra. Calvo Barbado, Dulce Especialista en Farmacología.

El Comité de redacción acepta colaboraciones y agradecerá cualquier sugerencia para futuras publicaciones, pudiendo enviar a

Correspondencia a: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología Calle 44 No. 502 esquina. 5ta. Ave. Playa. CP 11300 . Ciudad de la Habana, Cuba. Correo electrónico a: cdf@infomed.sld.cu