

Avances en el tratamiento del dolor oncológico

A. PASCUAL, E. GÜELL Y O. FARIÑAS

RESUMEN

La evaluación cuidadosa del dolor es un paso imprescindible para un alivio adecuado. Además de analizar las características clínicas, la identificación de factores pronósticos puede optimizar el tratamiento. El dolor psicossocial o existencial requiere un enfoque integral.

La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sigue siendo una estrategia clave para controlar el dolor del cáncer, aunque existen pocos estudios para su validación. Algunos autores cuestionan la necesidad del segundo escalón. En el tercer escalón disponemos, además de morfina, de otros opioides muy eficaces como metadona, fentanilo y oxicodona.

Ante la falta de respuesta a un determinado opioide o la presencia de toxicidad ha representado un gran avance la rotación opioide. Una de las mejores conocidas es la de morfina a metadona. Con el fin de prevenir o reducir la tolerancia se están investigando diversas estrategias como la administración de antagonistas opioides a bajas dosis, de ketamina o la combinación de opioides.

Entre las numerosas opciones adyuvantes para el dolor neuropático la gabapentina es la mejor estudiada en pacientes con cáncer. La adición de ketamina a opioides también se ha mostrado eficaz.

El dolor óseo incidental, incluido entre los dolores «difíciles», suele requerir tratamientos que modifiquen su etiopatogenia como radioterapia, administración de fármacos radioactivos, procedimientos ortopédicos y/o bifosfonatos.

Palabras clave: Dolor oncológico. Factores pronósticos. Opioides. Fármacos adyuvantes. Dolor óseo incidental.

ABSTRACT

The careful assessment of pain is an essential step for an adequate relief. Besides analyzing the clinical characteristics, the identification of prognostic factors could lead to a more efficient treatment. Psychosocial or existential pain requires a more integral approach.

Although there are few studies to validate the WHO analgesic ladder, it is still a key strategy to control cancer pain. Some authors question the need for a second step. In the third step, besides morphine, there are some effective opioids such as methadone, fentanyl and oxycodone.

Opioid rotation has resulted a great advance in the case of a lack of response to a determinate opioid or the presence of toxicity. One of the best known examples is the rotation from morphine to methadone. With the aim of prevention or reduction of tolerance there is active investigation in diverse strategies as the administration of opioid antagonists at low doses, the administration of ketamine or opioid combinations.

Within the multiple adjuvant options for the control of neuropathic pain, the gabapentin is the most studied drug for cancer patients. The ketamine addition to opioids has also shown an effective response.

The incidental bone pain, included in the difficult type pain, usually requires treatments that modify its ethiopathogeny such as radiotherapy, administration of radioactive drugs, orthopedic procedures and/or bisphosphonates. (DOLOR. 2009;24:14-20)

Corresponding author: Antonio Pascual, apascual@santpau.cat

Key words: Cancer pain. Prognostic factors. Opioids. Adjuvant drugs. Incidental bone pain.

Dirección para correspondencia:

Antonio Pascual
Unidad de Cuidados Paliativos
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona
Sant Antoni Maria Claret, 167
08025 Barcelona
E-mail: apascual@santpau.cat

Unidad de Cuidados Paliativos
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona

EVALUACIÓN INTEGRAL DEL DOLOR Y FACTORES PRONÓSTICOS

Previamente a la consideración de los avances en el tratamiento farmacológico de dolor del cáncer, conviene hacer algunas reflexiones sobre su evaluación. La administración automática de analgésicos a partir de esquemas rígidos no es una garantía de ausencia de dolor. Teniendo en cuenta los múltiples componentes de la experiencia dolorosa, su evaluación cuidadosa representa uno de los pasos más importantes para lograr su alivio.

Uno de los aspectos más abordados en la evaluación del dolor es la medida de su intensidad mediante el empleo de escalas analógicas visuales. Recordemos que una misma puntuación en dos pacientes distintos puede implicar distinto grado de nocicepción, somatización, tolerancia a fármacos, vivencia y expresión del dolor.

La evaluación integral del dolor incluye un análisis detallado de los siguientes aspectos:

- Características del síndrome doloroso: localización, intensidad, irradiación, alivio y exacerbación, calidad y mecanismos de producción.
- Fármacos previos: dosis, respuesta, tolerancia, toxicidad.
- Factores dependientes del paciente: función renal, distrés emocional, dependencia química, estado cognitivo, espiritualidad.
- Factores sociales: familia, economía, cultura.

Una gran parte de estos datos se obtendrán mediante una adecuada anamnesis y comunicación con el paciente y familia. No obstante, son necesarias frecuentemente exploraciones complementarias más o menos complejas para conocer la causa y mecanismos del dolor. En este sentido, el carácter paliativo de nuestra intervención no debe evitar la realización de pruebas que orienten a un alivio eficaz.

La evaluación por parte del equipo debe incluir aquellos factores que se han señalado como de mal pronóstico para el alivio del dolor: carácter neuropático o incidental, gran *distress* psicológico, desarrollo rápido de tolerancia a opioides, fallo cognitivo y dependencia a drogas o alcohol. Cuando están presentes uno o varios de estos factores, clasificamos al dolor como difícil, teniendo en cuenta que sólo el 55% de ellos se controla de forma rápida aplicando la escalera analgésica de la OMS¹.

Un aspecto particularmente relevante es la influencia del *distress* emocional sobre el dolor. En ocasiones, las crisis frecuentes de dolor, con demandas reiteradas de medicación de rescate, pueden expresar sentimientos de angustia, miedo, culpa o soledad existencial ante el final de la vida. Aunque es difícil generar evidencia científica sobre ello, la experiencia muestra que, como señala Strasser², los pacientes pueden utilizar un lenguaje físico para expresar sufrimiento en todas sus facetas. Este «dolor total» se ha llamado también dolor psicosocial o espiritual o existencial. En estos casos, con un importante componente de somatización en la experiencia dolorosa, limitarse a aumentar las dosis de analgésicos puede conducir a situaciones de toxicidad y falta de control del dolor. La creación de un cálido ambiente terapéutico, la expresión de emociones, la respuesta a necesidades de información, la adaptación progresiva a la situación de enfermedad avanzada con esperanzas realistas y la evaluación y tratamiento de los cuadros confusionales pueden reducir significativamente el dolor y las dosis de opioides. Estudios recientes de neuroimagen han mostrado como los receptores opioides de áreas específicas cerebrales (córtex cingulado anterior y tálamo) se relacionan con los componentes afectivos del dolor³.

VISIÓN ACTUAL DE LA ESCALERA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Las directrices para el alivio del dolor de la OMS, publicadas hace más de 20 años, representaron un gran avance. Aspectos como la administración reglada de analgésicos, el aumento de la potencia de los mismos en función de la intensidad del dolor, la desmitificación de los opioides, sobre todo de la morfina, y la combinación de analgésicos con fármacos adyuvantes o coanalgésicos siguen siendo sólidas bases para el control del dolor. Podría decirse irónicamente que el avance sería mucho mayor si estos principios fueran ampliamente conocidos y, sobre todo, aplicados en la práctica cotidiana. No obstante, debe destacarse que el número de estudios clínicos dedicados a valorar la efectividad de la escalera de la OMS es muy reducido, y algunos aspectos han sido cuestionados, por lo que sería conveniente aumentar la investigación en este campo.

No se han observado claras diferencias de efectividad entre los diversos analgésicos del primer escalón. En dolores óseos suele recurrirse a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque no hay estudios com-

parativos. Serían necesarios estudios sobre los efectos adversos de su administración a largo plazo en pacientes con cáncer. Una práctica ampliamente extendida es combinar diversos fármacos del primer escalón, sin que existan evidencias para ello.

Parece existir una sinergia entre analgésicos del primer escalón y opioides. Diversos estudios han demostrado la reducción del dolor tras asociar AINE, paracetamol o metamizol a opioides. Estos resultados concuerdan con las observaciones clínicas en ciertos pacientes que reciben opioides y que relatan una «sorprendente» gran mejoría de las crisis dolorosas con la administración de un analgésico no opioide.

Una reciente publicación⁴ ha valorado los resultados de suprimir el paracetamol en pacientes con cáncer y dolor controlado que tomaban opioides. El dolor aumentó en el 26% de 34 pacientes, pero en el 68% de los casos el dolor seguía controlado a pesar de suprimir el paracetamol y, por lo tanto, éste era considerado innecesario. En conjunto, estos datos sugieren que en algunos pacientes con dolor moderado y una respuesta parcial a los opioides sería interesante valorar el efecto de la adición de un analgésico de primer escalón, particularmente en los casos en que el margen de aumento de la dosis opioide estuviera limitado por la toxicidad.

Un área de controversia es la necesidad de mantener el segundo escalón (fármacos opioides como codeína o tramadol) en pacientes con dolor moderado. Algunos estudios sugerían, en pacientes no tratados previamente con opioides, un mejor balance entre efectos secundarios y analgesia cuando se administraban opioides de segundo escalón frente a morfina. No obstante, otros autores no encuentran problemas tras la administración como primer opioide de fentanilo u otros opioides potentes. Mercadantel⁵, tras la administración de dosis bajas de morfina (12-40 mg/día) a 45 pacientes sin tratamiento opioide previo observa una excelente respuesta analgésica con buena tolerancia. Postula que en pacientes con dolor moderado podría iniciarse directamente el tratamiento opioide en el tercer escalón, utilizando dosis bajas.

La morfina es el opioide más utilizado en el tercer escalón. Recientemente hemos podido disponer de otros opioides potentes, además de la morfina, como metadona, fentanilo y oxycodona. El poder disponer de estos fármacos junto a un mayor conocimiento de la variabilidad de respuesta, toxicidad, tolerancia, metabolismo e interacciones de los opioides ha contribuido a mejorar el alivio del dolor.

Con respecto a los fármacos adyuvantes debe destacarse que, a pesar de su gran utilización, existen muy pocos estudios controlados que valoren en pacientes con cáncer los beneficios de su adición a un tratamiento opioide.

LOS OPIOIDES COMO BASE DE LA ANALGESIA

Los opioides son indudablemente la clave fundamental del alivio del dolor oncológico. Uno de los mayores avances ha sido la reducción progresiva de la llamada «opiofobia», tanto entre los profesionales como entre los pacientes, y el aumento de su disponibilidad, tal como postula la OMS.

La gran experiencia adquirida en la administración de opioides se ha basado en las observaciones de la práctica clínica, en muchas ocasiones con un carácter empírico. En los últimos años se ha producido una gran incorporación de conocimientos básicos moleculares y genómicos sobre la interacción de los opioides con los receptores de membrana^{6,7}. Uno de los retos actuales es trasladar estos avances a la cabecera del paciente.

Como se ha señalado anteriormente, muchos autores consideran que la morfina por vía oral sigue siendo el estándar opioide debido a su amplio conocimiento y coste-efectividad⁸. Recientemente se ha actualizado una revisión Cochrane que confirma la efectividad de los preparados de morfina de liberación retardada.

No obstante, existen casos en los que la respuesta a la morfina es insuficiente o el aumento necesario de dosis se ve limitado por toxicidad, tanto mediada por receptores opioides (vómitos, estreñimiento, somnolencia) como independiente de estos (fallo cognitivo, mioclonías).

La tabla 1 resume los ensayos aleatorizados que han comparado la morfina con otros opioides en pacientes con cáncer⁹⁻¹⁴. En todos ellos la eficacia analgésica ha sido similar, sin apreciarse diferencias significativas. En cambio, los autores destacaban matices diferenciales en cuanto a toxicidad. El fentanilo parece ocasionar menor estreñimiento que la morfina, siendo este efecto mayor con oxycodona. En el estudio más reciente, Bruera, et al. observaban una tasa de respuesta a morfina y metadona similar (75,5 vs 75,9%), con una tendencia a mayor somnolencia con la metadona.

El efecto secundario opioide más habitual en la práctica es el estreñimiento, que en la mayoría de los

Tabla 1. Ensayos comparativos controlados de opioides en pacientes con cáncer

Autor (año)	Fármaco	N	Analgesia	Toxicidad
Ahmezai (1997)	Fentanilo	202	=	F < estreñimiento
	Morfina			F < somnolencia
Wong (1997)	Fentanilo	47	=	=
	Morfina			
Heiskanen (1997)	Oxicodona	45	=	O > estreñimiento
	Morfina			M > vómitos
Bruera (1998)	Oxicodona	32	=	=
	Morfina			
Sevter (2003)	Fentanilo	131	=	F < estreñimiento
	Morfina			F < alt vida diaria
Bruera (2004)	Metadona	103	=	Met > somnolencia
	Morfina			

casos se maneja adecuadamente con la administración preventiva de laxantes y medidas locales. Un área de investigación en este campo es la administración de antagonistas de los receptores μ a nivel periférico. La administración de metilnaltrexona ha obtenido diferencias altamente significativas de efecto laxante respecto a placebo.

La administración de opioides en etapas más tempranas y a dosis mayores ha favorecido la aparición de toxicidad sobre el sistema nervioso central (SNC) (neurotoxicidad opioide). Los efectos secundarios centrales, con gran influencia sobre la calidad de vida del paciente e impacto sobre los familiares, limitan el aumento de la dosis opioide ante un dolor mal controlado. Su adecuada identificación permite la puesta en marcha de medidas para su control y prevenir su reaparición. Se puede clasificar clínicamente en tres grandes grupos: alteración del nivel de conciencia, alteración del proceso de pensamiento y capacidad de atención, y efectos tóxicos neuronales directos¹⁵. No obstante, las diversas manifestaciones clínicas pueden presentarse de forma aislada o combinadas.

Los efectos secundarios del primer y segundo grupo parecen deberse a la inhibición de la actividad colinérgica central, relacionados con diversos metabolitos como morfina 6 glucurónido, y 3 glucurónido en el caso de la morfina.

Más de la mitad de los pacientes con cáncer que toman opioides pueden presentar alteraciones cognitivas en diversos grados, más evidentes con aumentos rápidos de dosis. La más frecuente es la alteración de conciencia y cognición generalizada denominada *delirium*. El tratamiento sintomático de

elección es el haloperidol, aunque con medidas como la hidratación y la rotación o cambio de opioide el *delirium* puede ser reversible. En los *delirium* hipoactivos, así como en los casos de somnolencia, se recomienda administrar metilfenidato, con acción simpaticomimética central.

Los efectos secundarios más frecuentes del tercer grupo, debidos a hiperexcitabilidad neuronal, son las mioclonías o contracturas aisladas de grupos musculares de breve duración. Su presencia puede anunciar la aparición de toxicidad más grave.

La hiperalgesia o dolor paradójico causado por opioides suele presentarse con dosis muy altas. La sensibilización central mediada por el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), implicado también en el dolor neuropático y tolerancia, tiene un papel importante en su aparición.

La necesidad de escalar rápidamente las dosis de opioides o desarrollo de tolerancia puede resultar difícil de diferenciar clínicamente de la hiperalgesia. Una reciente revisión de Chang, et al.¹⁶ ha analizado detalladamente ambos fenómenos. Entre sus posibles mecanismos se postulan cambios en los receptores opioides, activación del receptor NMDA y movimiento de calcio y magnesio.

La insuficiencia renal, frecuente en pacientes con enfermedad avanzada, favorece la acumulación de metabolitos. El fentanilo, y sobre todo la metadona, con escasa eliminación renal, son más seguros que la morfina.

En el momento actual una de las estrategias terapéuticas más adecuadas ante la ineficacia o toxicidad de un opioide es el cambio de éste por otro, lo que

Tabla 2. Equivalencia analgésica entre opioides

Morfina	1
Metadona	1/4-1/12
Oxicodona	1/1,5
Fentanilo	1/100

se ha llamado rotación de opioides. La experiencia clínica demuestra que existe una gran variabilidad interindividual de respuesta y susceptibilidad a los efectos secundarios de diferentes opioides, incluso aunque actúen a través de un mismo receptor. Las razones para la respuesta ante un cambio de opioide no son bien conocidas. Se han señalado como posibles: diferencias genéticas de los receptores, diferencias de afinidad, variaciones farmacocinéticas e interacciones medicamentosas.

Una de las rotaciones mejor conocidas es la de morfina a metadona. Las ventajas de ésta son el carecer de metabolitos activos conocidos, su escasa eliminación renal y sus efectos inhibidores sobre los receptores NMDA, lo que la indica especialmente en el dolor neuropático. Aunque en administración única la equivalencia morfina:metadona es 1:1, en administraciones repetidas la dosis de metadona debe ser inferior a medida que partimos de dosis más elevadas de morfina. Con dosis de morfina inferiores a 300 mg/día la equivalencia es 1:7, y con dosis superiores a 300 mg, de 1:10-1:12 (Tabla 2). La dosis calculada a partir de la dosis diaria de morfina oral se administra repartida en intervalos de 8 h por vía oral. Por vía subcutánea es posible administrarla, aunque en ocasiones produce irritación local. Es necesaria una vigilancia especial en las primeras 48-72 h para evitar problemas de toxicidad respiratoria. Ante una somnolencia marcada es necesario reducir un 30% o alargar el intervalo a 12 h. En una serie de 29 pacientes con dolores complejos atendidos en nuestra unidad, hemos observado un 78% de respuestas tras la rotación de morfina o fentanilo a metadona. Además, en un 61% de los casos se controló la neurotoxicidad.

El fentanilo transdérmico es otra alternativa para la rotación opioide. Existen diversas tablas de equivalencias, muy heterogéneas. En nuestra unidad utilizamos una regla práctica por la que cada 25 µg de fentanilo transdérmico equivalen a 40 mg de morfina oral.

La rotación a oxicodona, con una equivalencia respecto a morfina oral de 1.5:1, parece tener un especial interés en dolores neuropáticos.

Un área de gran interés es el desarrollo de tolerancia opioide y la posibilidad de influir sobre ella¹⁷. La dosis del opioide depende, por una parte, de la propia progresión del tumor, y por otra, del desarrollo de tolerancia farmacológica, asociada en ocasiones a hiperalgesia. Se han postulado múltiples hipótesis basadas en estudios *in vitro*, modelos animales y observaciones clínicas para explicar la tolerancia. Entre ellas destacan procesos moleculares intracelulares como el desacoplamiento entre el receptor opioide y la proteína G o el intercambio proteína Gi-Gs mediado por el gangliósido GM1. Otros mecanismos incluyen el aumento de AMPc, alteraciones de la endocitosis del receptor y antiopioides como la colecistocinina, nociceptina y dinorfina.

Algunos enfoques de la tolerancia parecen tener una especial relevancia en la práctica clínica. Así, por ejemplo, se está investigando si la combinación de opioides podría tener un efecto sinérgico en función de su distinta capacidad de internalización de los receptores μ y su influencia sobre el desarrollo y reducción de la tolerancia.

La inhibición del efecto estimulante de los opioides sobre la proteína Gs, con la coadministración de dosis muy bajas de naloxona (0,02-0,05 mg/h), puede potenciar el efecto analgésico de éstos. Existen también informes anecdóticos de reducción de neurotoxicidad inducida por opioides con esta estrategia (Fig. 1).

Se han descrito también mecanismos celulares comunes entre el fenómeno de la sensibilización central (activación de NMDA, aumento de Ca^{++} , activación de PKC y NOS) y el desarrollo de tolerancia por disfunción del receptor opioide e hiperexcitabilidad relacionado con la escalada de dosis. Tanto la reducción de las dosis de opioides en pacientes con tolerancia como la mejoría de la hiperalgesia tras la administración de ketamina, potente inhibidor NMDA, parecen apoyar estas interacciones (Fig. 2).

La administración intratecal de opioides puede ser una alternativa en pacientes que han recibido múltiples opioides sistémicos y han desarrollado tolerancia, asociada habitualmente a toxicidad¹⁸.

Por último, señalaremos, entre los avances en el tratamiento opioide, la introducción del citrato de fentanilo oral transmucoso para el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo¹⁹. En un ensayo aleatorio, multicéntrico, doble ciego, el citrato de fentanilo oral transmucoso fue significativamente superior a la morfina de liberación rápida en cuanto a la diferencia de intensidad y alivio del dolor a los 15, 30, 45 y 60 min. Resultados preliminares sugieren también

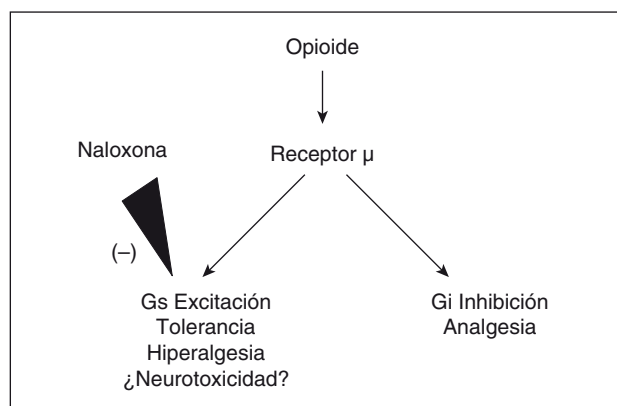


Figura 1. Esquema de la inhibición de los efectos estimulantes de la morfina sobre el receptor opioide con bajas dosis de naloxona.

la eficacia de la administración sublingual, intranasal o en forma de tabletas orales de fentanilo en las crisis dolorosas.

FÁRMACOS ADYUVANTES

La administración de adyuvantes es particularmente utilizada para el tratamiento del dolor neuropático, en combinación con opioides. Debe desterrarse la idea de que el dolor neuropático es resistente a opioides.

Con respecto a los antidepresivos, son necesarios ensayos comparativos entre los tricíclicos, ampliamente utilizados de forma empírica, y los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina.

Los nuevos antiepilépticos como gabapentina, lamotrigina y pregabalina actúan sobre los canales de calcio y en la síntesis, liberación y metabolismo del ácido γ -amino-butírico. La gabapentina es el fármaco que mayor eficacia ha demostrado en ensayos aleatorizados en el tratamiento del dolor neuropático del cáncer. En un amplio estudio controlado, la adición de gabapentina a dosis de 900-1.800 mg/día reducía significativamente el dolor y las manifestaciones clínicas de hiperexcitabilidad²⁰. Los resultados favorables obtenidos con pregabalina y lamotrigina en otros tipos de dolor neuropático deberían ser confirmados en pacientes con cáncer.

La ketamina, un anestésico disociativo, ha mostrado, a bajas dosis (0,5-2 mg/kg de peso), resultados favorables en dolores neuropáticos refractarios y en dolores incidentales graves²¹. Su efecto se ejerce mediante el bloqueo del receptor NMDA.

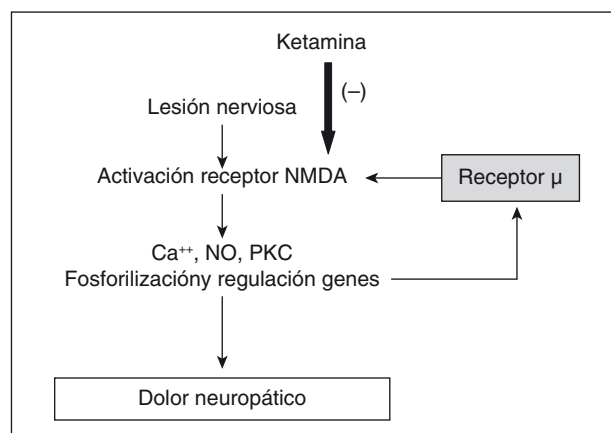


Figura 2. Relación entre activación del receptor NMDA y tolerancia opioide.

Un campo que parece prometedor es el del bloqueo de los canales de sodio con estabilización de la membrana tras inhibición de los flujos iónicos requeridos para la iniciación y conducción del impulso doloroso. Éste sería el mecanismo de actuación de la lidocaína. Un reciente ensayo fase II destaca su posible interés en dolores refractarios a opioides²², tras una cierta experiencia de más de 40 años en dolores no oncológicos. La respuesta a lidocaína endovenosa puede predecir la respuesta a otros anestésicos administrados por vía oral como mexiletina. Se están ensayando también nuevos bloqueadores altamente selectivos de los canales de sodio.

OTROS PROCEDIMIENTOS ANALGÉSICOS

La presencia de dolor incidental se ha considerado un factor pronóstico adverso para el control del dolor. Su causa más frecuente son las lesiones óseas, con crisis a la movilización: caminar, levantarse, sentarse o cambios de posición en la cama. La limitación de la actividad física suele asociarse a alteraciones del estado de ánimo, sueño y relaciones sociales, influyendo negativamente la calidad de vida.

El dolor óseo incidental suele requerir, además de optimizar la pauta analgésica basal y la medicación a demanda o de «rescate» para el tratamiento de las crisis, tratamientos que modifiquen su etiopatogenia como radioterapia, administración de fármacos radioactivos, procedimientos ortopédicos y/o bifosfonatos.

La eficacia de la radioterapia para el control de metástasis óseas dolorosas está bien contrastada. En

pacientes en situación avanzada existe una tendencia a la administración de dosis únicas, ya que no se han observado diferencias significativas entre una dosis única de 8 Gy y una fraccionada de 20 Gy²³.

La administración de radiofármacos como estroncio-89 o samario-153, que se concentran en áreas de gran recambio óseo, contribuye al alivio del dolor. Una investigación reciente ha demostrado una reducción de la intensidad del dolor en reposo e incidental en 13 pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de próstata tratados con samario. Se evidenció además una reducción de la medicación analgésica pautada y de rescate²⁴. Los autores destacan la conveniencia de estudiar los posibles beneficios de su combinación con bifosfonatos.

La estabilización ortopédica tiene un papel clave en el dolor incidental ocasionado por fracturas o lesiones extensas en huesos largos y columna. La introducción de técnicas como la vertebroplastia percutánea permite un control rápido del dolor en movimiento en pacientes con colapso vertebral y dolor refractario a analgésicos más radioterapia²⁵.

Existe una amplia evidencia sobre el efecto analgésico de los bifosfonatos, relacionado con la inhibición de la actividad osteoclástica. Su administración periódica puede reducir el dolor óseo metastásico, las dosis de opioides requeridas y las complicaciones óseas como fracturas patológicas, compresión medular, necesidad de radioterapia e hipercalcemia²⁶. Están indicados en dolores óseos refractarios al tratamiento antitumoral que no se controlan adecuadamente con los analgésicos de la escalera de la OMS. El fármaco recomendado es el zoledronato a una dosis de 4 mg ev. cada 3-4 semanas. Por último, cabe resaltar los resultados positivos obtenidos con un bifosfonato oral, ibandronato, en el dolor de pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruera E, Scoeller T, Wenk R, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:348-55.
2. Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt. *J Palliat Care.* 2005;21:69-79.
3. Zubieta J, Smith YR, Bueller JA, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science.* 2001;293:311-5.
4. Axelsson B, Stellborn P, Ström G. Analgesic effect of paracetamol on cancer related pain in concurrent strong opioid therapy. A prospective clinical study. *Acta Oncol.* 2007;47:891-5.
5. Mercadante S, Fulfaro F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl iv:32-5.
6. Ahmedzai SH, Boland J. Opioids for chronic pain: molecular and genomic basis of actions and adverse effects. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2007;1:117-25.
7. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(Suppl):133-53.
8. Cleary JF. The pharmacologic management of cancer pain. *J Palliat Med.* 2007;10:1369-94.
9. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13:254-61.
10. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1997;35:25-32.
11. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain.* 1997;73:37-45.
12. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol.* 1998;16:3222-9.
13. Van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WW. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:457-69.
14. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2004;22:185-92.
15. Vella-Brincat J, Macleod AD. Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients. *J Pain & Palliative Care Chemotherapy.* 2007;21:15-25.
16. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med Clin N Am.* 2007;91:199-211.
17. Garzón J, Sánchez-Blázquez P. Mecanismos de tolerancia a los opioides en el control del dolor. *Medicina Paliativa.* 2009;15:365-3.
18. Mercadante S, Intravai G, Villari P, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. *Clin J Pain.* 2007;23:793-8.
19. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain.* 2001;91:123-30.
20. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22:2909-17.
21. Fitzgibbon EJ, Viola R. Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. *J Palliat Med.* 2005;8:49-57.
22. Sharma S, Rajagopal MR, Gayatri DN, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:85-93.
23. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol.* 2008;89:150-5.
24. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Seregini E, Maccauro M, Bombardieri E. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2007;15:339-42.
25. Chow E, Holden L, Danjoux C, et al. Successful salvage using percutaneous vertebroplasty in cancer patients with painful spinal metastases or osteoporotic compression fractures. *Radiother Oncol.* 2004;70:265-7.
26. Conte P, Coleman R. Biphosphonates in the treatment of skeletal metastases. *Semin Oncol.* 2004;31 Suppl 10:59-63.