

Tratamiento con opioides en pacientes con cáncer

V. DE SANCTIS BRIGGS

RESUMEN

El dolor de origen neoplásico es un síntoma complejo de elevada prevalencia en los pacientes oncológicos. La terapia con opioides constituye la primera línea de tratamiento del dolor oncológico intenso o moderado. Los opioides ofrecen seguridad, múltiples vías de administración, facilidad de ajuste, fiabilidad y eficacia para todos los tipos de dolor.

La gestión de los efectos adversos es un elemento clave de la terapia con opioides, y básicamente existen tres enfoques: el tratamiento sintomático, la reducción de dosis y el cambio de opioide o vía de administración.

Los principios básicos del tratamiento del dolor oncológico incluyen: el uso de la vía transdérmica u oral, siempre que sea posible; combinación de opioides de acción prolongada para el dolor constante junto con opioides de acción corta para el dolor irruptivo; utilización de coadyuvantes; tratamiento profiláctico del estreñimiento y náuseas, y la combinación de técnicas, todo ello con el fin de optimizar la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Analgésicos opioides. Opioides. Uso terapéutico. Receptores opioides. Dolor. Farmacoterapia. Enfermedad crónica.

ABSTRACT

Pain due to cancer is a complex symptom highly prevalent in the cancer population. Opioid therapy is the first-line approach for moderate or severe chronic cancer pain. Opioids are widely used because of their safety, multiple routes of administration, ease of titration, reliability and effectiveness for all types of pain.

Side effect management is a key element of opioid therapy for cancer pain. In general, there are three approaches: symptomatic management, dose reduction, or changing to a different opioid or route of administration.

Some basic tenets of cancer pain management include: the use of transdermal and oral routes whenever possible; combinations of long-acting opioids for constant pain with short-acting opioids for breakthrough pain; adjuvant coanalgesics; prophylactic treatment of constipation and nausea and a combination of techniques for optimal patient quality of life. (DOLOR. 2011;26:29-36)

Corresponding author: Vicente De Sanctis Briggs, vdesantib@sedolor.es

Key words: Analgesics opioids. Opioids. Therapeutic use. Receptors. Pain. Drug therapy. Chronic disease.

Dirección para correspondencia:

INTRODUCCIÓN

El dolor es una entidad altamente prevalente en los pacientes oncológicos: está presente en más del 70% de los pacientes con cáncer en fase avanzada, siendo muy importante o intolerable en un 30%. Una estrategia analgésica adecuada y eficaz proporciona evidentes beneficios y es uno de los pilares asistenciales claves en el paciente neoplásico.

El seguimiento de las pautas analgésicas recogidas en las recomendaciones basadas en la evidencia y opiniones de expertos¹⁻³ permitiría el control adecuado del 70-90% de estos pacientes y, sin embargo, se estima que un 40% de pacientes no reciben analgesia suficiente. Las causas de este problema son multifactoriales y reflejan los efectos combinados de las interferencias que, tanto médicos como pacientes y sistemas sanitarios, pueden ejercer sobre el control efectivo del dolor.

Los opioides se utilizan ampliamente para el tratamiento del dolor oncológico debido a su seguridad, múltiples vías de administración, facilidad de ajuste, fiabilidad y eficacia para todos los tipos de dolor (somático, visceral y neuropático).

En este artículo se pretende revisar el uso de los opioides en el tratamiento del dolor oncológico, con especial hincapié en optimizar la analgesia y reducir los posibles efectos adversos.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Los principios sobre los que descansa la estrategia analgésica del paciente oncológico son básicamente dos:

- El examen detallado del paciente, a fin de obtener una valoración exhaustiva del tipo de dolor experimentado: etiología del dolor, tipo, si corresponde a un síndrome doloroso específico, extensión y progresión de la enfermedad, y objetivos del tratamiento analgésico considerando el tratamiento paliativo. Pero este examen debe concebirse como una reevaluación continua, ya que la terapia antineoplásica u otros factores en la evolución de la enfermedad pueden influir en las necesidades analgésicas del paciente.
- El otro principio del tratamiento del dolor oncológico está recogido en la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que

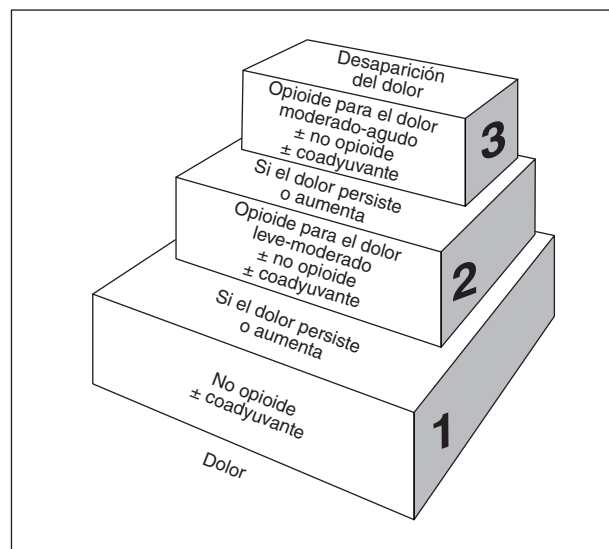


Figura 1. Escalera analgésica de la OMS.

ilustra una aproximación por escalones hacia el control del dolor basado en su intensidad⁴ (Fig. 1).

Esta escalera nos proporciona la visión de un grupo de opioides utilizados en el segundo escalón para tratar el dolor de moderada intensidad (los llamados opioides «menores»), y otro grupo de opioides («mayores») para tratar el dolor intenso, del tercer escalón. A fin de mejorar la analgesia y poder tratar efectos secundarios, en ambos escalones se prevé la combinación con otros fármacos tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidepresivos u otros.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES

La administración de pequeñas cantidades de opioides por distintas vías a diversas especies de mamíferos, incluyendo al hombre, produce una analgesia profunda y farmacológicamente bien caracterizada⁵; esta acción es consecuencia de la interacción con receptores opioides específicos (ROE), siendo los mejor conocidos los receptores δ , μ y κ , desempeñando un papel importante en la modulación de distintos tipos de sensación dolorosa. La analgesia inducida por opioides es resultado del ligando receptor de la actividad del sistema nervioso central a nivel espinal y supraspinal.

Según su actividad sobre los receptores μ , los opioides se dividen convencionalmente en agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas puros (Tabla 1). Los antagonistas no tienen propiedades analgésicas y se utilizan para revertir o prevenir los

Tabla 1. Clasificación de los opioides según la actividad sobre los receptores μ

Agonistas parciales	Buprenorfina transdérmica Tramadol oral
Agonistas-antagonistas	Oxicodona y naloxona: Targin®
Agonistas μ puros	Pacientes con limitada o nula exposición a opioides: – Codeína – Meperidina – Propoxifeno Pacientes con exposición previa a opioides: – Morfina – Oxicodona – Hidromorfona – Oximorfona – Fentanilo – Metadona

efectos de los opioides. Con escasas excepciones, el tratamiento del dolor oncológico supone la administración a largo plazo de agonistas puros.

OPIOIDES

Agonistas parciales

Buprenorfina transdérmica: diferentes estudios apoyan su eficacia y seguridad en pacientes con dolor oncológico^{6,7}.

Opioides de mecanismo mixto: tramadol y tapentadol. Son analgésicos de acción central, cuyo modo de acción se basa tanto en el receptor μ como en el bloqueo de la recaptación de la serotonina y norepinefrina. El tramadol por vía oral se considera efectivo y seguro en el dolor oncológico leve-moderado como alternativa a otros opioides⁸.

Mezcla de fármacos agonistas-antagonistas

Los opioides de este grupo mixto (butorfanol, dezocina, pentazocina y nalbufina) generalmente no se consideran fármacos de elección para el manejo del dolor oncológico, debido a su efecto techo para la analgesia y a la capacidad de inducir la abstinencia cuando se administra a pacientes que ya reciben otros opiáceos de la clase agonista μ . Targin® –de próxima aparición– es una combinación oral de oxicodona y naloxona, ambas de liberación prolongada, que parece

estar específicamente diseñado para no comprometer la función intestinal.

Agonistas μ puros convencionalmente utilizados para el dolor moderado o grave en pacientes con limitada o ninguna exposición a opioides

Codeína y agentes relacionados

La codeína está disponible en varias formas de dosificación apropiadas para el dolor leve-moderado en el paciente con limitada o ninguna exposición a opioides. Sin embargo, no se considera opioide de primera elección debido a la percepción de que a dosis altas conlleva riesgo de efectos secundarios relativamente graves. También se ha estudiado su gran variabilidad de metabolización relacionada con factores genéticos.

Meperidina y propoxifeno

No se consideran seguros para el dolor oncológico ya que metabolizan en compuestos (normeperidina y norpropoxifeno, respectivamente) que son relativamente tóxicos, y asociados con temblores, delirio y convulsiones. La acumulación del metabolito es probable que ocurra durante la administración repetida y la escalada de dosis. Ello los desaconseja sobre todo en ancianos y pacientes con insuficiencia renal.

Agonistas μ puros para el dolor intenso en pacientes con exposición previa a opioides

Morfina

Es el fármaco prototipo de los opioides para el dolor intenso oncológico en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (Fig. 1). Por lo general, se considera un estándar de comparación según las directrices originales de la OMS.

La morfina tiene una vida media corta, pero está disponible en formulaciones múltiples, incluyendo tabletas, líquido oral, supositorio, solución endovenosa (ev.) y subcutánea (sc.), y medicamentos de liberación modificada que proporcionan unas concentraciones plasmáticas de niveles adecuados para una analgesia continua. Las formulaciones de vida media corta son útiles para el dolor persistente. Independientemente de la formulación, la morfina se metaboliza principalmente en el hígado y sus metabolitos se excretan por vía renal. Dos metabolitos activos han sido ampliamente estudiados, la morfina-3-glucuronido (M3G) y la morfina-6-glucuronido (M6G)⁹. Los datos preclínicos y limitados estudios en humanos

sugieren que M6G contribuye a la actividad analgésica y M3G puede ser la causa de algunos de los efectos secundarios que se producen durante el tratamiento con morfina.

La morfina se debe administrar con precaución en el contexto de una insuficiencia renal dado el riesgo de efectos secundarios que produce la acumulación de metabolitos.

Oxicodona, hidromorfona y oximorfona

Todos tienen una vida media corta y se encuentran disponibles en formulaciones múltiples. Los tres están disponibles en formulaciones de liberación modificada: Jurnista®, Oxycontin®.

- Oxicodona: se adhiere a los receptores μ y κ , lo que podría sugerir una cierta ventaja teórica, aunque estudios clínicos no han demostrado diferencias sistemáticas en la eficacia y tolerabilidad en comparación con la morfina u otros agonistas μ .
- Hidromorfona: es altamente soluble en agua¹⁰ y ello facilita la administración subcutánea o endovenosa de dosis relativamente altas. Es recomendable usar hidromorfona en pacientes con insuficiencia renal debido a que sus metabolitos activos, por vía renal, aparecen en relativamente baja concentración (en comparación con la morfina).
- Oximorfona: es poco histaminógena, característica que también comparte con el fentanilo. Al menos en teoría, esto puede reducir el riesgo de prurito o urticaria, aunque no hay evidencia de que esta diferencia sea clínicamente relevante.

Fentanilo

Es un opioide altamente lipofílico que se puede utilizar por vía parenteral o en formulaciones desarrolladas para la vía transdérmica o transmucosa oral. La formulación transdérmica se usa para el dolor crónico: la administración transdérmica y la baja frecuencia de las dosis (2 o 3 días) suponen beneficios para el paciente. Diferentes estudios lo señalan como preferible frente a la morfina oral de liberación sostenida en cuanto a estreñimiento¹¹ y en pacientes con insuficiencia renal debido a la falta de metabolitos activos.

Metadona

Es un opioide agonista μ , pero con un perfil farmacológico único que subyace tanto en su eficacia

sorprendente como en su potencial de toxicidad imprevista¹². Debido a su variable y prolongada vida media, la metadona es el opioide con mayor riesgo de acumulación y sobredosis durante la valoración inicial y durante la titulación de dosis en el uso crónico.

SELECCIONAR EL OPIOIDE

La decisión de elegir un opioide u otro se basa en la experiencia del médico, la experiencia previa del paciente, el coste, la administración, implicaciones de la formulación y otros factores.

Convencionalmente, los pacientes que no han recibido tratamiento con opioides y tienen dolor moderado-grave inician la analgesia con una combinación de opioides y no opioides, como paracetamol más hidrocodona u oxicodona, o quizás tramadol más el nuevo analgésico mixto, tapentadol.

Si utilizamos paracetamol-oxicodona, la dosis de opioides, por lo general, es de 5 mg/comprimido, aunque se deben considerar dosis menores en personas mayores o muy frágiles. Si utilizamos paracetamol-hidrocodona, la dosis habitual es de 5-10 mg/comprimido. La prescripción inicial suele ser de 1-2 comprimidos/12-24 h, según sea necesario.

Una alternativa posible es iniciar el tratamiento a bajas dosis con un solo agonista puro. Las opciones incluyen morfina (5-10 mg/3-6 h o 10 mg/12 h), oxicodona (2,5-5 mg/8-12 h), hidromorfona (4 mg/24 h), o fentanilo transdérmico (12 μ g/h/72 h).

No hay evidencia acerca de que ninguna de las formulaciones de acción prolongada más comunes sea más eficaz que otras¹³.

Tratamiento del dolor irruptivo

El dolor irruptivo es un dolor transitorio agudo grave que se produce sobre un fondo de dolor crónico que está adecuadamente controlado por un régimen de opioides^{14,15}. Dada su elevada prevalencia en pacientes con dolor oncológico y sus consecuencias clínicas negativas, la dosis de «rescate» se ha convertido en un enfoque ampliamente aceptado.

Habitualmente, en conjunción con el fármaco estipulado de acción prolongada se ofrece otra forma farmacéutica del mismo opioide, suplementaria, de acción corta según la demanda de analgesia del paciente. Dependiendo de la dosis requerida y de otros factores, el medicamento de rescate suele ser

una formulación oral del tratamiento de base (de una sola entidad o una combinación de fármacos). La dosis típica de rescate es de 5-15% de las necesidades basales diarias. Si los requerimientos son mayores se debe reajustar la pauta base.

El dolor irruptivo también puede tratarse con los recientes opioides de inicio rápido: formulaciones de fentanilo transmucoso específicamente indicadas para el dolor irruptivo oncológico. En este momento están disponibles tres formulaciones: una pastilla oral transmucosa (Actiq®), una tableta efervescente (Effentora®) y un comprimido sublingual (Abstral®).

Los estudios de estos fármacos han establecido un inicio de la analgesia más rápido que el de las formulaciones orales^{16,17} y, aunque su eficacia frente a las formulaciones orales típicas de acción corta no se ha determinado aún, la rapidez inicial del efecto analgésico lo hace más aconsejable.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

La vía oral es muy frecuente en el tratamiento crónico del dolor oncológico debido a su comodidad y flexibilidad. Sin embargo, muchos pacientes requieren vías alternativas de administración de analgésicos en algún momento durante el curso de su enfermedad.

Algunos de los opioides de liberación inmediata, como la morfina y la oxycodona, están disponibles en formulaciones líquidas, que pueden ser útiles para los pacientes con odinofagia o disfagia. En la mayoría de pacientes, las formulaciones de liberación inmediata por vía oral tienen un efecto analgésico máximo de 1-1,5 h, mientras que el pico analgésico con formulaciones de liberación modificada es de alrededor de 3-5 h.

El uso de la vía oral no será posible en pacientes con mucositis oral, disfagia, obstrucción intestinal, o náuseas. Nuevas formulaciones de morfina de liberación modificada (p. ej. Avinza®, Kadian®, no disponibles en España) son cápsulas que se pueden abrir y espolvorear sobre alimentos sin cambiar sus características, lo que permitiría administrar morfina de liberación modificada a través de un tubo de alimentación, si fuera necesario.

Vía transdérmica

Es la vía más cómoda de administración. El fentanilo transdérmico es ampliamente utilizado para el dolor

crónico. Cada parche proporciona de 48-72 h de analgesia relativamente estable.

El fentanilo transdérmico puede ser preferible a la administración oral de opioides en el contexto de malabsorción del tracto gastrointestinal o disfagia, o si el estreñimiento es un problema. También será preferido por los pacientes por la facilidad de su uso así como la periodicidad de la dosis, obviando los que tengan dificultades con las formulaciones orales.

Vía rectal

No es una vía habitual. La potencia de los opioides administrados por vía rectal se considera próxima a la administración oral, pero la absorción es variable y ello puede llevar a una potencia relativa mayor o menor de lo esperado^{18,19}. Por ello, el cambio de vía oral a dosis rectal se acompaña generalmente de una reducción en la dosis equivalente.

Administración subcutánea y endovenosa

Entre los pacientes oncológicos, es habitual que la vía de administración oral o transdérmica sea alternada con la administración continua endovenosa en pacientes hospitalizados, o subcutánea en pacientes ambulatorios. La vía intramuscular no se utiliza generalmente porque es dolorosa y no proporciona ninguna ventaja farmacológica, y su absorción es errática.

La infusión continua subcutánea se puede lograr fácilmente con un catéter «palomita» insertado bajo la piel de la pared del tórax o el abdomen. La vía puede durar 1 semana, o incluso más, y cualquier fármaco con una formulación inyectable puede ser administrado por esta vía²⁰. A fin de mantener el confort de la perfusión, la velocidad de infusión subcutánea no debe exceder los 5 ml/h. Debido a su mayor solubilidad en agua, la hidromorfona es preferible a la morfina y el fentanilo (que sólo se debería utilizar vía ev. en quirófano)²¹.

Los pacientes que reciben administración endovenosa o subcutánea pueden beneficiarse de la administración intermitente de opioides de acción corta para el dolor irruptivo. La vía endovenosa permite mayor rapidez de inicio.

Administración intratecal, intraespinal e intracerebroventricular

Determinados pacientes pueden beneficiarse de enfoques más sofisticados de control del dolor, tales

como la administración de opioides intraespinales (epidural o intratecal, llamada analgesia «neuroaxial»)^{22,23}. Los pacientes cuyo dolor no ha respondido a la terapia sistémica de rutina deben ser considerados para la evaluación de las técnicas neuroaxiales, entre otras estrategias de intervención para el tratamiento del dolor.

ANALGESIA CONTROLADA POR EL PACIENTE

Una bomba con una analgesia controlada por el paciente (PCA) es una opción para administrar una infusión continua por vía endovenosa, subcutánea o peridural, y facilitar así la opción de «dosis de rescate». Los dispositivos de PCA se programan para el tamaño de la dosis, el tiempo mínimo entre dosis (intervalo de cierre) y la dosis acumulada permitida de 1-4 h (varias veces superior a la necesidad prevista).

La PCA resulta segura y eficaz para morfina, hidromorfona y fentanilo. El régimen previo de opioides se cambia a una dosis adecuada a la infusión continua. La dosis de rescate administrada a través de la bomba PCA está entre el 5-15% de la dosis diaria total.

TITULACIÓN DE DOSIS

Después de la selección de una dosis inicial, el ajuste es casi siempre necesario para optimizar un régimen de opioides y mantener sus beneficios a través del tiempo. La individualización de la dosis es la clave para optimizar los resultados del tratamiento con opioides^{24,25}.

Convencionalmente, la titulación de dosis se realiza de dos formas:

- La dosis fija programada se puede incrementar en una cantidad diaria que se determinará calculando el promedio de la cantidad total de dosis de rescate complementaria tomada durante los días anteriores (ajustada por la potencia equianalgésica estimada, si es necesario).
- Alternativamente, la dosis fija programada se puede incrementar entre el 30-100% del total administrado en las 24 h previas.

Estos métodos «paso a paso» de escalada de dosis garantizan la seguridad a medida que la dosis aumenta. Como regla general, la dosis de opioides puede incrementarse hasta obtener un equilibrio entre analgesia y efectos secundarios.

Se acepta como mejor práctica clínica continuar la escalada de dosis sin tener en cuenta una dosis máxima, a menos que se produzcan eventos que indiquen la necesidad de una estrategia alternativa. Sin embargo, dosis más altas (p. ej. aquellos por encima de 200 mg/día de morfina, o su equivalente) no son comúnmente necesarias ni aconsejables.

Idealmente, el intervalo entre la escalada de dosis debe ser lo suficientemente largo para permitir un nuevo estado de equilibrio después de cada ajuste de la dosis:

- De 2-3 días para la liberación modificada formulaciones orales.
- De 3-6 días para el parche transdérmico.
- Aunque 5 días suele ser suficiente para juzgar el efecto completo de un cambio en la dosis de metadona, algunos pacientes requerirán periodos mucho más largos (hasta varias semanas) para asegurar que los efectos se han convertido en estables.

Para los pacientes con dolor intenso, se necesita una escalada de dosis más rápida. Sin embargo, cuando las dosis se aumentan a intervalos más cortos de los necesarios para abordar el estado de equilibrio (5-6 vidas medias), existe la posibilidad de «saturación». En ese caso el paciente recibe analgesia, pero a niveles que acentúan los efectos adversos y que pueden hacer desistir del tratamiento.

Los riesgos son mayores cuando el fármaco tiene una vida media relativamente larga (la mayor preocupación es con metadona) o el paciente es clínicamente frágil. No debe olvidarse que si las dosis pautadas aumentan, también debe hacerlo la dosis de «rescate».

A medida que aumenta la titulación de opioides puede existir el riesgo de una cautela excesiva durante las pautas posteriores que podría conllevar dosis subclínicas. El conocimiento de estos fármacos debe proporcionar la tranquilidad necesaria para evitarlo.

La titulación se mantiene generalmente durante un tiempo prolongado, a menos que haya progreso en la enfermedad que produce el dolor. El dolor recurrente o la aparición de efectos secundarios requieren una nueva evaluación, y, a menudo, un nuevo periodo de ajuste de la dosis.

ROTACIÓN, COMBINACIÓN Y CONVERSIÓN DE OPIOIDES

La rotación consiste en una maniobra terapéutica por la que se sustituye el opioide previo por otro con el

objetivo de obtener un equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios. El objetivo es optimizar la analgesia y reducir efectos adversos. El fundamento de esta estrategia se basa en observaciones farmacológicas y clínicas que sugieren que un cambio de agente resulta más idóneo que no intentar nuevas titulaciones a dosis mayores²⁶.

CONVERSIÓN DOSIS EQUIANALGÉSICAS

Cada opioide tiene una potencia diferente, que se define como la dosis necesaria para producir una analgesia adecuada. Cuando se cambia de un opioide a otro, la dosis inicial del nuevo debe estar calculada según la diferencia en sus potencias relativas.

La dosis inicial del fármaco de sustitución debe ser lo suficientemente cercana a la dosis prevista equianalgésica para prevenir el desarrollo de «abstinencia» (si la dosis del medicamento nuevo es muy baja), o sobredosis no intencionales (si es demasiado alto). Se han desarrollado tablas de dosis equianalgésicas como un medio para comparar potencias entre los opioides.

Ahora bien, la aplicación de los coeficientes de las tablas a la clínica se debe realizar con cautela debido a las siguientes cuestiones:

- Variaciones individuales en farmacocinética y farmacodinamia.
- La tolerancia a los efectos adversos durante el tratamiento a largo plazo no se produce de la misma manera en los distintos opioides. Esta «tolerancia cruzada incompleta» significa que un nuevo agente puede tener efectos imprevistos.
- Debido a las variaciones en la absorción del fármaco, una reducción de la dosis puede ser necesaria cuando se cambia de una vía de administración a otra.

Para asegurarse de que la rotación de opioides se realiza de forma segura, se han desarrollado guías clínicas que incorporan la reducción de la dosis equianalgésica calculada²⁷. Estas reducciones han sido conceptualizadas como cadenas, una automática y otra basada en las características específicas del paciente, y debremos aplicar el juicio clínico a la hora de aplicarlas²⁸.

CONCLUSIONES

Los opioides son actualmente el tratamiento más adecuado y efectivo para el dolor moderado-grave

de origen oncológico, y siguen siendo el mejor tratamiento de primera línea para los pacientes con dolor oncológico²⁹⁻³¹.

Sin embargo, los posibles efectos adversos obligan a un seguimiento continuo del paciente. A efectos de minimizar los efectos secundarios y mantener la eficacia analgésica se debe evaluar tanto la rotación de opioides como las terapias coadyuvantes.

La aparición de nuevos fármacos, como los anticuerpos antifactor del crecimiento nervioso (anti-NGF) con el que se están realizando ensayos clínicos para el dolor óseo metastásico, o los estudios preclínicos con agentes como los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), los antagonistas de la neurocinina 1 y de la serotonina (5-HT₃), junto a los difosfatos, etidronados y el ácido zoledrónico, se convierten en adyuvantes para mejorar efectos secundarios de los opioides tales como la hiperalgesia inducida y la tolerancia analgésica, aumentando así su potencial terapéutico.

Algunos principios básicos de la gestión del dolor oncológico incluyen:

- Uso de opioides por vía transdérmica u oral siempre que sea posible.
- Combinación de opioides de acción prolongada para el dolor constante junto con opioides de acción corta para el dolor irruptivo.
- Utilización de coadyuvantes tales como: AINE, anticonvulsivantes, antidepresivos y tópicos para reducir al mínimo los efectos secundarios.
- El tratamiento profiláctico del estreñimiento y náuseas.
- Tratamiento multimodal incluyendo bloqueos, infusiones parenterales y neuroaxiales, radioterapia y quimioterapia paliativas y cirugía para obtener una óptima calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
2. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 6th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2008.
3. Caraceni A, De Conno F, Kaasa S, et al. Update on cancer pain guidelines. J Pain Symptom Manage. 2009;38:e1-3.
4. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA. 1995; 274:1870-3.
5. Homma E, Collins JG, Kitahata LM. Effects of intrathecal morphine on activity of dorsal horn neurons activated by noxious heat. Adv Pain Res Ther. 1983;5:481-5.

6. Apolone G, Corli O, Negri E, et al. Effects of transdermal buprenorphine on patients reported outcomes in cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research (CPOR) Study Group. *Clin J Pain*. 2009;25:671-82.
7. Pergolizzi JV, Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1517-28.
8. Rodríguez RF, Castillo JM, Castillo MP, et al. Hydrocodone/acetaminophen and tramadol chlorhydrate combination tablets for the management of chronic cancer pain: a double-blind comparative trial. *Clin J Pain*. 2008;24:1-4.
9. Sjögren P. Clinical implications of morphine metabolites. In: Portenoy RK, Bruera EB, eds. *Topics in palliative care*. Vol 1. New York: Oxford University Press; 1997. p. 163-76.
10. Quigley C, Joel S, Patel N, et al. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. *Palliat Med*. 2003;17:185-90.
11. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a metaanalysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med*. 2008;11:492-501.
12. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment – A review. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1095-109.
13. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26:1026-48.
14. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81:129-34.
15. Zeppetella G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3:1-6.
16. Rauck R, North J, Gever LN, et al. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Ann Oncol*. 2010;21:1308-14.
17. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004311.
18. Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, et al. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *J Clin Oncol*. 1995;13:1520-7.
19. Moolenaar F, Meijler WJ, Frijlink HW, et al. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of a newly developed controlled release morphine sulphate suppository in patients with cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:219-23.
20. Wilcock A, Jacob JK, Charlesworth S, et al. Drugs given by a syringe driver: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliat Med*. 2006;20:661-4.
21. McNeill JA, Sherwood GD, Starck PL. The hidden error of mismanaged pain: a systems approach. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:47-58.
22. Sloan PA. Neuraxial pain relief for intractable cancer pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11:283-9.
23. De Sanctis V. Opioides en el tratamiento del dolor oncológico: calidad de vida, grado de analgesia y efectos indeseables. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2010.
24. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:170-3.
25. Krakowski I, Theobald S, Balp L, et al. Summary version of the standards, options and recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer (update 2002). *Br J Cancer*. 2003;89 Suppl 1:67-72.
26. González Barboteo J, Trelis Navarro J, Tuca Rodríguez A, Gómez Batiste X. Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cancer. *Med Clin*. 2010;1235:617-22.
27. Fine PG, Portenoy RK. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38:418-25.
28. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol*. 2002;20:348-52.
29. Fukshansky M, Are M, Burton AW. The role of opioids in cancer pain management. *Pain Pract*. 2005;5:43-54.
30. DeSandre PL, Quest TE. Management of cancer-related pain. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010;24:643-58.
31. Pergolizzi J, Böger R, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008;8:287-313.