

Tratamiento del dolor en el paciente oncológico

Management of pain in cancer patient

Teresa Pérez, Natalia Fuente, Cristina De Prado.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España UE.

El buen control del dolor constituye un elemento fundamental en la consecución del objetivo de mantener la calidad de vida del paciente con cáncer.

Para ello es importante la interrelación de los profesionales que trabajan con estos enfermos así como conocer a fondo las características del dolor y vivencias del mismo.

Remitiéndonos al concepto del dolor éste se define según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor(1) como: "Vivencia sensorial y afectiva desagradable asociada a lesión tisular real o potencial que se describe en términos de dicha lesión". El dolor consta así de dos dimensiones, la algohnosia que se refiere a la detección de las características del estímulo nociceptivo y la algotimia, que es el elemento afectivo-emocional ante el dolor que lleva primariamente a un cambio de comportamiento. Es, precisamente, este elemento de algotimia lo que hace que un buen control del dolor suponga para el paciente una importante mejoría en su calidad de vida.

TIPOS DE DOLOR

Son muchas la clasificaciones que se pueden hacer del dolor analizando diferentes aspectos que influyen en la estrategia terapéutica a utilizar contra el mismo:

Según su localización:

- **Somático:** Se localiza con precisión en el lugar donde se produce la estimulación nociceptiva irradiándose según la distribución de los nervios somáticos con carácter, generalmente, agudo. Puede a su vez subdividirse en:

- Superficial si tiene su origen en la piel.

- Profundo si proviene de zonas propioceptivas, músculos esqueléticos, huesos, cartílagos y articulaciones.

- **Visceral:** Puede producirse por estímulos mecánicos: contracciones y distensiones intensas de estructuras que forman la pared de vísceras huecas, isquémicos que producen lesiones tisulares, inflamatorios, o por la acción de sustancias químicas diversas. Resulta difícil de localizar, es difuso en su irradiación e implica frecuentemente alteraciones vegetativas.

SEGÚN SU DURACIÓN:

- **Agudo:** Se trata del dolor de duración inferior a seis meses. Es normalmente una sensación que puede ser transitoria y fugaz tras un traumatismo o tras una causa medicoquirúrgica. Pueden diferenciarse dos fases:

- Primaria o rápida que tiene gran valor topográfico en el caso de que sea de origen somático y que desencadena la respuesta de defensa.

- Secundaria o lenta que es una sensación más difusa, duradera y sorda.

- **Crónico:** Cuando es severo va a conducir a una modificación del comportamiento del paciente, deja de tener una función de alarma o defensa y se convierte en una experiencia intolerable e invalidante para quien lo padece.

SEGÚN SU CAUSA:

- **Nociceptivo:** Excitación anormal de los nociceptivos periféricos somáticos o viscerales sin que exista lesión en estructuras nerviosas.

- **Neurogénico:** Lesión de fibras sensitivas, bien sea de nervios periféricos, como es el caso de las neuropatías de causa medicoquirúrgica o postraumática. O bien de carácter central, cual es el dolor talámico. En ambos casos es un dolor continuo, difícil de soportar.

- **Psicógeno:** Se trata de un diagnóstico de exclusión, cuando la semiología es atípica y sin concordancia con la exploración clínica y las pruebas complementarias negativas. Debe ser constatado por un examen psicopatológico.

ETIMOLOGÍA DEL DOLOR

En el paciente con cáncer la causa fundamental del dolor es la invasión tumoral, siendo uno de los orígenes más frecuentes el de las metástasis óseas, así como la compresión medular, la cefalea por aumento de la presión intracraneal que provocan las metástasis cerebrales, el dolor neuropático al

Correspondencia:
Teresa Pérez
Servicio de Oncología Médica.
Hospital de Cruces.
48960 Barakaldo. Bizkaia. España UE.
Enviado: 09/04/02 Aceptado: 04/10/04

englobar las terminaciones nerviosas, la invasión de órgano hueco o la infiltración peritoneal o retroperitoneal.

Sin embargo, tampoco es extraño encontrar situaciones en las que el dolor es consecuencia de actuaciones terapéuticas. Así, hay ocasiones en las que se produce alteración de la integridad tisular como la mucositis secundaria a quimio o radioterapia, la neurotoxicidad que generan algunos citostáticos, los efectos secundarios de la radioterapia y las secuelas de la cirugía.

Además, el paciente oncológico presenta con frecuencia comitancia de varias patologías, pudiendo darse el caso de neuralgia postherpética, osteoporosis o síndromes paraneoplásicos que será preciso reconocer adecuadamente para un correcto abordaje terapéutico específico.

ACTUACIÓN CONTRA EL DOLOR

Para ser capaces de utilizar la estrategia terapéutica más adecuada es fundamental conocer el tipo, características y causa del dolor en el paciente a tratar. Para ello existe como primer arma la entrevista clínica que se compone de tres aspectos:

1- Interrogatorio: Mediante el mismo se deberán recoger los datos que aporta el paciente sobre su experiencia del dolor. No se deben olvidar las siguientes cuestiones:

- Modo de inicio (espontáneo/secundario)
- Antecedentes patológicos
- Evolución inicial
- Características
- Tratamientos anteriores
- Consecuencias funcionales
- Estado psicológico

2- Examen clínico: Es la forma de constatar si existe un mecanismo generador detectable o si provoca déficits funcionales, así como conocer las posiciones que varían la sensación de dolor.

3- Métodos para objetivar la apreciación subjetiva:

- **Escalas de autoevaluación:** Existen muchas y muy diversas, pero todas ellas pretenden dar una cuantificación evaluable a la vivencia del paciente. La más utilizada es la ESCALA VISUAL ANALÓGICA en la que el paciente señala un punto entre la situación sin dolor y la del dolor más fuerte imaginable que se corresponde con una puntuación conocida por el facultativo de forma que en posteriores controles se podrá observar la variación experimentada.
- **Cuestionarios:** Sondean tanto el área sensitiva mediante un interrogatorio dirigido como el área afectiva para atender al componente algorítmico.
- **Escalas de comportamiento:** Pretenden orientar sobre la modificación que el paciente sufre en su estilo de vida por el padecimiento del dolor.
- **Test psicológicos:** Ayudan a comprender, según las características psicológicas del paciente, su adaptación a la enfermedad y al dolor.

TABLA I: Escala analgésica de la O.M.S. modificada

SOPORTE FAMILIAR COMUNICACIÓN APOYO EMOCIONAL
OP. MAYORES +/- AINES +/- COADYUVANTES
OPIOIDES MENORES +/- AINES +/- COADYUVANTES
AINES +/- COADYUVANTES

PLANTEAMIENTO TERAPEÚTICO FRENTE AL DOLOR:

Para hacer frente al dolor hay que tener bien presente los fármacos de que se disponen, su mecanismo de acción y el orden en que utilizarlo. Para ello la O.M.S. propone una escala en la que su primer escalón lo constituyen los antiinflamatorios no esteroideos asociados o no a fármacos coadyuvantes que sin ser analgésicos ejercen una potenciación del efecto analgésico de los primeros. El segundo escalón añadiría al primero los opioides menores y en el tercero los sustituye por opioides mayores (**Tabla I**).

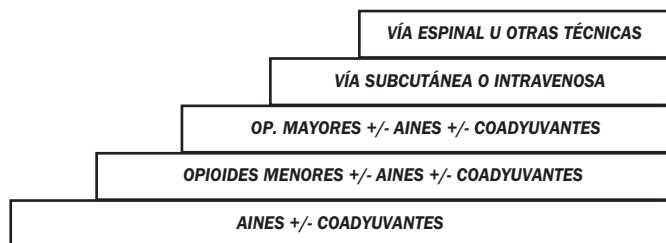
Sin embargo existe una pequeña, modificación que hace que esta escala sea más completa y que consiste en añadir al tratamiento médico un apoyo emocional, canalizar la comunicación y realizar un soporte a la familia del paciente.

Si bien es éste un tratamiento más integral desde el punto de vista del médico de atención primaria, éste no debe olvidar la posibilidad de administrar la analgesia por vías diferentes a la oral, como son la subcutánea, intravenosa, espinal o incluso la realización de otras técnicas (radioterapia, bloqueos nerviosos...) para así derivar correctamente al paciente cuando fuera preciso (**Tabla II**).

TRATAMIENTO CON AINES

Constituye la primera opción terapéutica frente al dolor. Se trata de fármacos con acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria que actúan por medio de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) con un grado variable de reversibilidad así como de especificidad sobre la COX. 1 o COX 2. La diferencia fisiológica entre ellas hace también que varíe el patrón tanto de acción como de toxicidad de los diferentes AINES. La ciclooxigenasa participa en la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas las cuales participan en la formación de mediadores de la inflamación y sensibilizan los receptores del dolor, pero también lo hacen de forma fundamental en la homeostasis, fisiología renal, digestiva, vascular,...etc. La COX1 es un miembro constitutivo de la células por lo que su inhibición es responsable, en mayor

TABLA II: Escala analgésica de la O.M.S. modificada (II)



medida, de los efectos secundarios propios de AINES (**Tabla III**). La COX2, en cambio, es inducida en las células por lo que su inhibición es la que consigue la acción analgésica. Redientemente se han introducido inhibidores selectivos de la COX2 en la búsqueda de menores efectos secundarios y se ha analizado la especialidad con que los AINES inhiben una u otra enzima, resultando la clasificación de: selectivos de la COX¹, como es el ácido acetil salicílico; no selectivos de COX, encontrándose entre ellos el doclifenaco, ibuprofeno, indometacina, piroxicam e incluso el ácido acetil salicílico a dosis altas; selectivos de la COX2, como el meloxicam o la nimesulina; y altamente selectivos de la COX 2, que son el celecoxib y el rofecosib. En cualquier caso es aún necesario disponer de más estudios sobre la eficacia, control del dolor y efectos adversos de los agentes específicos COX2 para otorgarles un papel definitivo en la clínica².

Los AINES ejercen, además, una acción central mediante la activación de la vía descendente inhibitoria del dolor así como la depresión nociceptiva talámica que potencia la acción periférica.

Es importante conocer la clasificación de los AINES (**Tabla IV**) ya que no es recomendable asociar dos de estos fármacos de la misma familia puesto que únicamente se conseguirá aumentar los efectos secundarios sin obtener ningún beneficio terapéutico. Así mismo no hay que olvidar que los AINES cuentan con un efecto techo que impedirá mejoría de la analgesia una vez superada la dosificación adecuada.

USO DE LOS AINES

Su uso está indicado en el dolor agudo así como en el dolor crónico de intensidad leve o moderada. Su utilidad la ponen de manifiesto Eisenger y Cols en un metaanálisis que recoge 25 ensayos clínicos donde se compara la eficiencia de los AINES frente a placebo estudiándose 1545 pacientes que recibieron dosis únicas o múltiples y concluyendo que los AINES disminuyen el dolor en un 60%³. Este estudio también hace notar el aumento de la aparición de efectos secundarios con dosis múltiples respecto a las aparecidas con dosificación única.

Los más utilizados para el dolor de moderada intensidad por sus buenos resultados son el diclofenaco y el naproxeno por la vía oral. En el caso de las metástasis óseas, dada la relevancia de las prostaglandinas en la resorción ósea, es muy importante el mantenimiento de los AINES a pesar de que sea necesario el ascenso del escalón analgésico. Entre ellos es el acetil salicílico de lisina el que mejores resultados ha obtenido⁴. Por otro lado existen determinadas circunstancias en las que el uso de un determinado AINES ofrece mejorías notables con respecto a otros, tal es el caso del dolor y el picor de las metástasis cutáneas del cáncer de mama que responde mejor al naproxeno, el dolor visceral que trata con gran eficacia el metamizol o la fiebre tumoral que es más fácilmente controlada con indometacina o naproxeno.

Dado que el paciente oncológico sufre con frecuencia dolor crónico es importante tratar de prevenir la aparición de efectos secundarios mediante la administración de protectores digestivos, evitando la concomitancia de fármacos nefrotóxicos, evaluando las funciones cognitivas...etc.

Analgésicos Opioides

En primer lugar cabe hacer notar la diferencia entre el término opáceo, que se refiere a una sustancia derivada del opio y opioide, que se trata de una sustancia derivada o no del opio pero que realiza su acción por medio de los receptores opioides. Tal es el caso de la metadona, que siendo un producto sintético y por tanto no derivado del opio, realiza su acción analgésica actuando sobre receptores del opio, siendo así un analgésico opioide.

Existen varios estudios que demuestran la mejoría de la eficacia analgésica al combinar ambos tipos de fármacos⁵⁻⁶, así, el segundo escalón de la escala analgésica de la O.M.S. introduce el uso de analgésicos opioides menores (codeína, dihidrocodeína o tramadol) en combinación con los AINES y/u otros fármacos coadyuvantes que en el tercer escalón se sustituyen por los opioides mayores (morfina, fentanilo o metadona).

RECUERDO FARMACOLÓGICO DE LA MORFINA

Tomando la morfina como representante principal de los opioides se pueden resumir sus características farmacológicas de la siguiente forma⁷: Una vez absorbida en el duodeno y primera porción de yeyuno si se administra por vía oral, sufre un primer paso hepático que la metaboliza en 3 y 6 glucorónido. También se metaboliza en la mucosa del intestino delgado y en el tubo distal proximal. La biodisponibilidad oscila entre el 15 y el 65% siendo la 3 glucorónido inactiva y la 6 glucorónido entre 4 y 45 veces más potente que la morfina en su unión a los receptores u. Pasa bien la barrera hematoencefálica y su concentración en el LCR aumenta proporcionalmente al sérico. Con una función renal conservada su vida

TABLA III: Efectos secundarios de los AINES

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS AINES	
• A: Por inhibición de la ciclooxigenasa:	
-	Gastrointestinales
-	Renales
-	Broncoespasmo
-	Antiagregante
• B: Por otros mecanismos:	
-	Shock anafiláctico
-	Cutáneas
-	Discrasias sanguíneas
-	Diarreas
-	Colestasis
-	Insuficiencia hepática
-	Problemas neurilógicos

media es de 2 a 3 horas siendo así de 4 horas su efecto analgésico. Existen formas de liberación retardada cuya duración analgésica es de 12h. (MST continus®) y la nueva morfina con microgránulos de liberación sostenida que se puede administrar una sola vez al día (MST unicontinus®).

INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN (8)

El uso de los opioides está justificado en el dolor que no es controlado en el primer escalón analgésico, en la disnea, puesto que disminuye el trabajo respiratorio, en la diarrea y en la tos.

Es conveniente conocer la acción de estos fármacos sobre los receptores opioides con el fin de no combinarlos entre sí creando un conflicto de competitividad. Existen agonistas, como la codeína, la morfina, la meperidina o la metadona; agonistas parciales como la buprenorfina; agonista-antagonista, cual es la pentazocina y antagonistas como la neloxona.

La dosificación inicial de morfina a utilizar varía entre 30 y 60 ggr al día pudiendo ser dosis mayores en el caso de dolor intenso o incapacitante así como si previamente se hubieran usado dosis plenas de opioides débiles. Las dosis serán, por el contrario, menores cuando exista una marcada debilidad, edad avanzada, hepatología o insuficiencia renal.

Las equivalencias entre los distintos tipos están resumidas en la **Tabla V** (9-10).

Una vez se determina la necesidad de iniciar el uso con opioides mayores es conveniente hacerlo con morfina de liberación rápida por la vía oral teniendo siempre presente los trata-

mientos que previamente haya seguido para evitar infradosificación. Alcanzada la analgesia adecuada y con el fin de perseguir la mayor comodidad para el paciente, puede sustituirse la morfina de liberación rápida por su equivalencia en la forma retardada de 12 ó 24 h. Sin olvidar el adiestramiento sobre un tratamiento de liberación rápida de rescate las veces que fuera necesario.

El uso de la vía transdérmica está justificado en el caso de pacientes que precisen largo tiempo con opioides, en alteraciones funcionales de la deglución o del aparato digestivo, en pacientes que presentan importantes efectos secundarios con la vía oral o para rescatar pacientes que no tienen buena respuesta a la morfina (rotación de opioides)¹¹. Una vez es conocida la dosis necesaria se realiza la equivalencia según la fórmula: Morfina oral x 0,5, con la que se obtendrán los microgramos por hora a los que deben corresponder los parches de fentanyl que llevará el paciente en la piel y que se sustituirán cada 72 h. El parche ha de colocarse en un lugar no piloso ni escoriado, rotar las zonas de aplicación y evitar los aumentos de temperatura de los mismos que provocarán un aumento en la velocidad de absorción. Tras iniciar su uso se deben suspender las dosis de liberación retardada pero se debe usar morfina de liberación rápida cada 4 h durante las siguientes 24 h, momento en el que sólo se tomará si se necesita y se hará según la dosis resultante del cálculo de dividir la dosis total necesaria de morfina en 24 h entre 6. Si tras las primeras 72 h las dosis de rescate son superiores a 3 ó 4 habrá que aumentar la dosis del parche en 25 ugr/h. Hasta alcanzar la dosis eficaz.

La prevalencia de crisis de dolor agudo o incidental en el paciente con cáncer es del 64% (12). Ante esta situación de dolor irruptivo se puede plantear el uso del fentanyl por la vía transmucosa¹³ que cuente con un rápido comienzo, acción inmediata y duración corta. El fármaco absorbido a través de la mucosa pasa directamente a la circulación sistémica onviándose el primer paso hepático y consiguiendo así una mayor biodisponibilidad. El alivio comienza a los 5 minutos de su administración, es máximo a los 30 minutos y se prolonga por un intervalo de 2 h.

No hay que olvidar que en el caso de mal control del dolor o imposibilidad de uso de la vía oral es posible la administración de la morfina vía subcutánea con una potencia de acción que duplica a la oral, o por vía intravenosa que la triplica. Así mismo podría contarse con la realización de técnicas que permiten su uso epidural, ventricular...etc.

PRECAUCIONES TRAS PAUTAR OPIOIDES

Uno de los efectos secundarios más comunes de los opioides y que aparece de forma inmediata al inicio de su administración son las náuseas y los vómitos, por lo que no hay que olvidar prevenir al paciente de su posible aparición y pautar de forma profiláctica antiémicos (metoclopramina, domperidona, butirofenona e incluso fenotiacina). Normalmente es

un efecto transitorio aunque también puede ser una de las causas de precisar la rotación de opioides antes mencionada. El estreñimiento es un efecto secundario persistente a lo largo de todo el tiempo que dure el uso de opioides, de tal forma que tampoco se deberá descuidar el pautar un laxante y recomendar una dieta adecuada.

Existen otros efectos secundarios que es preciso advertir a los pacientes con el onjeto de conseguir su confianza y tranquilidad, mejorando con ello el cumplimiento terapéutico. Los más frecuentes son la sequedad de bocam somnolencia e irritabilidad entre los de aparición inmediata y astenia, sudoración o prurito entre los costantes.

Dada la dificultad de conseguir una analgesia completa por medio de los opioides en determinados tipos de dolor es siempre conveniente valorar la necesidad de un coanalgésico. Estos son fármacos no propiamente analgésicos que contribuyen a la acción de los mismos por diferentes mecanismos que se analizarán más adelante.

Otro punto importante es la comunicación con el paciente y la familia sobre las acciones de la morfina con el fin de desmontar sus miedos y mitos, como son el temor a la drogadicción, a la tolerancia, la asociación con la terminalidad y la muerte.

Una vez pautado el tratamiento, se debe dar al paciente por escrito y con letra clara la forma de tomarlo, lo que debe haber si persiste el dolor y a quién y cuando acudir para el seguimiento y control.

En definitiva los onjetivos primordiales de estas reflexiones que se debe hacer el facultativo son facilitar el cumplimiento, fijar el seguimiento, informar adecuadamente y dotar al paciente de un profesional de referencia en el manejo de su sintomatología.

FÁRMACOS COADYUVANTES

Son aquellos que careciendo de actividad analgésica contribuyen al alivio del dolor mediante el tratamiento sintomático específico de ciertos síntomas dolorosos (14).

Los más usados son:

TABLA V: Equivalencias de analgésicos opioides.

OPIOIDE	EQUIVALENCIAS		
	Pot. Oral	Pot. Parenteral	Duración
- Morfina inmediata	1		4 h.
- Morfina retardada	1		12 h.
- Morfina HCl	1	2 (SC) y 3(IV)	4 h.
- Codeína	1/12		4 h.
- Dihidrocodeína	1/10		12 h.
- Tramadol	1/4	1/10 Morf. parent.	6 h.
- 30 mgr/12h de morfina retardada=10 mgr./4h. de morfina rápida.			
- 30 mgr. de morfina oral=360 mgr. de codeína oral.			
- Dosis de fentanilo transdérmico: Morfina oral x 0.5 con rescates calculados: Morfina oral/6.			

TABLA IV: Clasificación de AINES

CLASIFICACIÓN DE AINES	
SIMPLES	
- Aspirina	
- Paracetamol	
AINES	
- Acetatos	- Fenamatos
Diclofenaco	Ac. Mefenámico
Indometacina	- Pirazonas
Sulindanco	Fenilbutazona
Tolmetina	Metamizol
- Propionatos	Propifenazona
Fenbrufen	- Oxicams
Ibuprofeno	Piroxicam
Ketorolaco	Tenoxicam
Neproxeno	

• **Corticoides:** Debido a sus marcada actividad antiinflamatoria y antiedemosa son útiles en el edema perineural, el linfedema, la compresión medular o el aumento de presión intracraneal por metástasis cerebrales, así como también en la hipercalcemia o el la fiebre de origen tumoral.

• **Neurolépticos:** Facilitan el tratamiento antiedémico y son muy utilizados en la sedación.

• **Antidepresivos tricíclicos y anticonvulsionantes:** Se utilizan en el dolor neuropático, siendo más efectivos los primeros en el caso de alodinia como la neuralgia postherpética y los segundos en el dolor lancinante, por ejemplo de la neuralgia del trigémino.

• **Ansiolíticos:** Facilitan la acción de los analgésicos mediante la disminución de la angustia o la ansiedad, el insomnio o los espasmos musculares que además se beneficiaban del uso concomitante de fisioterapia.

• **Anestésicos Locales:** En el caso de dolores neuropáticos de difícil control.

TÉCNICAS ANTIÁLGICAS

En el caso de mal control del dolor tras el ascenso en la escala analgésica y revisados los fármacos coadyuvantes utilizados, así como las características del dolor tratado existe la

posibilidad de derivar al paciente a los servicios hospitalarios para la realización de alguna de las siguientes técnicas¹⁵:

- Bloqueos nerviosos
- Dispositivo de administración continua de morfina subcutánea o intravenosa (multiday).
- Colocación de carácter para la administración de morfina espinal
- Radioterapia antiálgica
- Cirugía paliativa

Tras su realización es posible el control de la respuesta oncológica y seguimiento del paciente por parte del médico de atención primaria.

VALORACIÓN DE RESPUESTA A LA ANALGESIA

Se debe hacer, como mínimo, en la primera semana y, cuando sea posible, en las primeras 48 h. En ella se valorará la respuesta en reposo, sueño y actividad cuantificándolo mediante la escala visual analógica en cada una de las situaciones y registrando el número de crisis.

Con ello se puede clasificar la respuesta obtenida en completa, en caso de ausencia de dolor y de crisis; parcial, en la que se valorará la eficacia de un aumento gradual de la dosis así como de la necesidad de añadir un coanalgésico y no respuesta, en cuyo caso habrá que replantearse si la causa está en el tipo de dolor o en un uso inadecuado de la vía o la coanalgesia.

Existen una serie de dolores que se pueden considerar pseudo-resistentes a la morfina, esto es, dolores que por infradosificación, vía inadecuada u otras necesidades psicosociales no responden de la forma esperada.

Son semirresistentes aquellos que se benefician del uso de morfina pero no consiguen una respuesta completa sin el uso de coanalgésicos, como es el caso de las metástasis óseas, que pudieran requerir incluso la radioterapia antiálgica, o la compresión nerviosa y el aumento de la presión intracraneal, situaciones ambas que precisan corticoterapia.

Dolores resistentes a la morfina pueden aparecer, bien por resistencia intrínseca como en el caso del espasmo muscular o la desafuerenciación que origina el dolor neuropático, o bien por la existencia de dolor incidente que aparece a la movili-

zación y requiere dosis adicionales o cambio de estilo de vida para disminuir su aparición.

En cualquier caso, nunca hay que olvidar en el uso de analgésicos el beneficio del tratamiento precoz, la importancia de cubrir las 24 h del día, evitar la necesidad de mediación de rescate, no asociar fármacos del mismo grupo que potencian toxicidad sin obtener mejoría analgésica, iniciar el tratamiento vía oral o transdérmica pero sin olvidar la existencia de otras alternativas, utilizar dosis equianalgésicas al cambiar de estrategia y estructurar el seguimiento de forma que el paciente se sienta seguro y acompañado.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Association for the Study of Pain. Pain: A list with definitions and notes on usage. *Pain*. 1979;14:205-8
2. E. Cárdenas, E. Caballero, J. Honorato. Analgésicos no opiáceos en el tratamiento del cáncer. *Rev. Cáncer* 2000;14:184-189
3. Eissenger E., Berkey C.S., Carr D. B., Mosteller F., Chambers T. C. Efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a metaanalysis. *JCO* 1994;12:2756-65
4. Pascual López A. El dolor II. Analgésicos no opioides. En: González Barón S. *Tratado de Medicina Paliativa*. Madrid: Panamericana 1996; pag. 463
5. Mc Radante S., Sapio M., Caligara M., Scretta, Dardanoni G., Barresi I. Opioid-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Pain Symptom Manage*. 1997;14:15-20
6. Brokman R., Ullman A., Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993;44:1-5
7. Flórez J. Fármacos analgésicos opiáceos. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina 2ª Ed., 1994, pag 367-383
8. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. *Br J Cancer*. 2001, 84:587-593
9. Nuñez Olarte J. M., Conti M., López C., Luque J. M. Protocolos en el manejo del dolor refractario canceroso de la U.C.P. del Hospital Gregorio Marañón de Madrid. *Medicina Paliativa*. 1997, 4:81-92
10. Benítez del Rosario M. A. Tratamiento del dolor en Oncología. *Equivalencias analgésicas. Recomendaciones SemFYC*. 1998,19-34
11. I Doner B., Zenz M., Tryba M., Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Cancer*. 1996;64:527-534
12. Wright C., Haster J.S., Southam M. Post-hoc pharmacodynamic analysis by blood level stratifications. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991;49:133-145
13. Sanz Ortiz. Analgésicos opioides en el tratamiento del dolor asociado al cáncer. *Rev. Cáncer*. 2000, 14:190-200
14. López Timonedá F. Fármacos no analgésicos en el tratamiento del dolor oncológico. *Rev. Cáncer*. 2000, 14:178-183
15. Vicente Fatela L. Técnicas incasivas en el tratamiento del dolor neoplásico. *Rev. Cáncer*. 2000, 14: 208-217