

Guía de práctica clínica

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO EN CLINICAS COLSANITAS

Marcela Erazo Muñoz¹, María Victoria Mera², Gabriela Sarmiento³, Mateo Gómez²,
Diana Borda⁴, Lina Mejía², Liliana Barrero⁵

1. Coordinadora Estudios de Investigación en Dolor y Cuidados Paliativos Clínica Colsanitas. Bogotá D.C., Colombia.
2. Médico Especialista Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos Clínica Reina Sofía. Bogotá D.C., Colombia.
3. Directora Programa Cuidados Paliativos Clínica Colsanitas. Bogotá D.C., Colombia.
4. Médico Especialista Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos Clínica Colombia. Bogotá D.C., Colombia.
5. Médica Epidemióloga Clínica, Centro de Medicina Basada en Evidencia. Instituto Global de Excelencia Clínica. Bogotá D.C., Colombia.

RESUMEN

Introducción: El dolor es el síntoma más común en pacientes con cáncer, y se ha convertido en un reto para el personal de salud en el quehacer diario debido a que su abordaje y manejo es multidimensional y complejo. El inadecuado control del dolor genera incapacidad física o emocional afectando la calidad de vida del paciente. **Objetivo:** Desarrollar una guía de práctica clínica para ofrecer a los especialistas en medicina de dolor y cuidados paliativos, y otros profesionales de salud implicados en la atención del paciente con dolor oncológico, recomendaciones sobre las intervenciones terapéuticas disponibles para el manejo de esta condición. **Métodos:** Para la elaboración de la presente guía de práctica clínica se siguieron los lineamientos contenidos en la “Guía metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica” del Ministerio de Salud y Protección Social. Se conformó un grupo desarrollador de la guía que diseñó 20 preguntas clínicas con la estrategia PICO. Se realizó la búsqueda de guías preexistentes en sitios reconocidos. Un consenso informal de expertos, basados en la literatura encontrada, definió las recomendaciones para su elaboración, socialización y aprobación institucional. **Resultados:** Se dio respuesta a las preguntas clínicas sobre definición, clasificación, evaluación, y manejo del dolor oncológico mediante las recomendaciones basadas en la revisión de literatura no sistemática.

Conclusión: La presente guía ayuda al soporte de las decisiones clínicas en el manejo del dolor oncológico acorde con las necesidades del paciente y de los recursos disponibles en la institución.

Palabras Claves: Dolor en cáncer; Manejo del dolor; Analgésicos; Guía de práctica clínica.

DOI: <https://doi.org/10.26852/01234250.56>

Recibido: 29 de julio de 2020

Aceptado: 25 de agosto de 2020

Correspondencia: maerazo@colsanitas.com

CLINICAL GUIDELINE FOR ONCOLOGICAL PAIN TREATMENT AT COLSANITAS CLINIC

ABSTRACT

Introduction: Pain is the most common symptom in cancer patients, and it has become a challenge for health personnel in their daily tasks because its approach and management are multidimensional and complex. Inadequate pain control generates physical or emotional disability affecting patient quality of life. **Objective:** To develop a clinical practice guide to offer pain medicine and palliative care specialists and other health professionals involved in caring for patients with cancer pain with recommendations on the therapeutic interventions available for the management of this condition. **Methods:** For the preparation of this clinical practice guide, recommendations contained in “Methodological Guide for the elaboration of Clinical Practice Guidelines” of the Ministry of Health and Social Protection were followed. A guideline developer group was created that designed 20 clinical questions with the PICO strategy. A search was made for pre-existing guides in recognized sites. An informal consensus of experts, based on the literature found, defined the recommendations for their elaboration, socialization, and institutional approval. **Results:** Clinical questions about definition, classification, evaluation, and management of cancer pain were answered using the recommendations based on non-systematic literature review. **Conclusion:** The present guide helps support clinical decisions for management of cancer pain according to the needs of the patient and the resources available at the institution.

Key Words: Cancer pain; Pain management; Analgesics, Practice guideline

INTRODUCCIÓN

El cáncer se encuentra entre las principales causas de morbilidad y mortalidad; a nivel mundial en el año 2018 se presentaron 18,1 millones de casos nuevos y 9,6 millones de muertes por este diagnóstico (1,2). El dolor oncológico puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad, se presenta en el 55% de los pacientes que se encuentran en tratamiento activo y en cerca del 66% de pacientes con enfermedad avanzada, enfermedad metastásica o terminal (3).

El dolor es el síntoma más común en pacientes diagnosticados de cáncer (4), frecuentemente es el primer síntoma de la enfermedad oncológica; su prevalencia se incrementa durante y después del tratamiento (3). Se estima que cerca del 40% de los pacientes sobrevivientes de cáncer presentan dolor crónico (5-8). Adicionalmente, un tercio de los pacientes que se encuentran en tratamiento de cáncer tienen inadecuado control del dolor, en algunos casos esto se relaciona con el acceso limitado a los opioides (9). El dolor mal

controlado o tratado puede generar incapacidad física o emocional, lo que genera mayor sufrimiento y menor calidad de vida (10).

La presente guía ofrece a los especialistas en medicina de dolor y cuidados paliativos y otros profesionales de salud implicados en la atención del paciente con dolor oncológico recomendaciones sobre las intervenciones terapéuticas disponibles para el manejo clínico de esta condición, basadas en la mejor evidencia científica disponible.

METODOLOGÍA

Siguiendo la metodología propuesta por la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica” del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) (17), se conformó un grupo desarrollador de la guía (GDG) integrado por un coordinador, 6 médicos expertos en medicina del dolor y cuidados paliativos, y un epidemiólogo. El GDG discutió y definió el alcance y objetivos de la Guía de Práctica Clínica (GPC), y definió

20 preguntas clínicas siguiendo la metodología PICO (Población, Intervención, Comparación, Desenlace).

Inicialmente se realizó una búsqueda de GPC existentes en los siguientes sitios recopiladores y desarrolladores de GPC: Turning Research Into Practice (Trip), Guidelines International Network (GIN), Guía Salud de España, National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Network (SIGN) utilizando los términos MESH “cancer pain” AND “Neoplasms “Pain”. Se identificaron 4 GPC relacionadas con el manejo del dolor oncológico susceptibles para su adopción:

1. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline (11)
2. Australian Adult Cancer Pain Management Guideline Working Party. Cancer pain management in adults. Sydney: Cancer Council Australia (12)
3. Management of cancer pain. Academy of Medicine of Malaysia (13)
4. Guidelines on Management of Pain in Cancer and/or Palliative Care. McMaster University (14)

Sin embargo, estas 4 GPC no contestaban la totalidad de las preguntas por lo que fue necesario ampliar la búsqueda en sitios web de Sociedades Científicas e Instituciones de Salud European Society for Medical Oncology (ESMO), Federación Europea de dolor (EFIC), European Association for Palliative Care (EAPC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos y Sociedad Española de Cuidados Paliativos identificando 4 documentos adicionales específicos de dolor oncológico que fueron incluidos para su adopción por contestar las preguntas planteadas.

1. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines (15).
2. Adult Cancer Pain, Version 3.2019. NCCN (5).

3. National Health Service Quality Improvement Scotland. The management of pain in patients with cancer. Edinburgh (16).
4. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents (2).

No se realizaron revisiones sistemáticas de literatura para responder a las preguntas formuladas por el GDG. Se realizó un consenso informal de expertos basado en la revisión de evidencia científica disponible. Con base en los documentos seleccionados, el GDG redactó las recomendaciones de manejo una vez se logró consenso sobre la pertinencia, claridad y aplicación en Clínicas Colsanitas porque respondían de forma clara a cada una de las preguntas formuladas. Las recomendaciones fueron discutidas en un consenso informal donde participaron seis expertos clínicos. Luego de realizar los ajustes respectivos, el documento final fue presentado para revisión y aprobación por la Dirección Científica de la Clínica Reina Sofía y Clínica Colombia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para el desarrollo de la GPC no se requirió consentimiento informado de acuerdo con las normas científicas, técnicas y administrativas estipuladas en la resolución 8430 de 1993 para la investigación en salud del Ministerio de Salud y Protección Social.

ALCANCE

La presenta GPC va dirigida a pacientes mayores de 16 años con dolor oncológico en el ámbito hospitalario, domiciliario y ambulatorio.

OBJETIVO

Ofrecer a los especialistas en medicina de dolor y cuidados paliativos y otros profesionales de salud implicados en la atención del paciente con dolor oncológico recomendaciones sobre las intervenciones terapéuticas

disponibles para el manejo clínico de esta condición, basadas en la mejor evidencia científica disponible.

USUARIOS DE LA GUÍA

Médicos Paliativistas, algesiólogos, oncólogos, médicos de urgencias, hospitalarios, domiciliarios y otros profesionales de salud de Clínica ColSanitas que requieran atender pacientes con dolor oncológico en el ámbito hospitalario y ambulatorio en cualquier nivel de complejidad de atención.

A. DEFINICIÓN DE LA PATOLOGÍA O CONDICIÓN DE SALUD

1. ¿Cuál es la definición del dolor oncológico?

Es el dolor que puede ser causado por, o que está relacionado con los cambios celulares, tisulares y sistémicos que ocurren durante el crecimiento tumoral neoplásico, la invasión tisular, la metástasis o el tratamiento.

2. ¿Cómo se clasifica el dolor oncológico?

En el paciente oncológico se puede presentar dolor nociceptivo (inflamatorio), neuropático y mixto.

Dolor nociceptivo

Definido como el dolor atribuible a la activación de las terminaciones periféricas de las neuronas aferentes primarias en respuesta a una noxa química, mecánica o a un estímulo térmico. La prevalencia es del 59.4% (18).

Dolor Neuropático

La IASP define el dolor neuropático como el que es causado o iniciado como consecuencia de una lesión primaria o de una disfunción del sistema nervioso central (19).

En una revisión sistemática realizada en el Reino Unido, se estimó que el 21% de los pacientes con cáncer presenta dolor neuropático; también se identificó que las causas de dolor neuropático en el paciente oncológico se distribuyen así: 64% secundario al cáncer, 20.3% como consecuencia del tratamiento del cáncer, 10.2% secundario a comorbilidad, 3.5% asociado al cáncer y un 2% de etiología desconocida (9).

B. ETIOLOGÍA

3. ¿Cuál es la etiología del dolor oncológico?

La etiología del dolor por cáncer es variada puede ser secundaria a la enfermedad, a los tratamientos o a la comorbilidad que presente el paciente. La tabla 1 describe las causas de dolor no relacionadas con el tumor.

C. INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA

4. ¿Cómo se evalúa el dolor oncológico?

La evaluación del dolor se debe realizar de forma multidimensional, debe incluir la historia clínica completa, el examen físico y neurológico y una caracterización detallada del dolor que comprende: Duración, Localización, Intensidad, Características, Factores que lo alivian o lo exacerban, Impacto de este en la

TABLA 1. CAUSAS DE DOLOR NO RELACIONADAS CON EL TUMOR

PROCEDIMIENTOS	CAUSAS IATROGÉNICAS	DOLOR RELACIONADO CON COMORBILIDADES	DOLOR EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER
Manejo adyuvante - Intervenciones diagnósticas - Toma de biopsias - Aspiración de médula ósea - Punción lumbar: Cefalea - Biopsia transtorácica - Endoscopia: Dilatación visceral - Toma de muestras sanguíneas - Colocación de catéter venoso central - Línea arterial	- Cirugía - Quimioterapia - Terapia hormonal - Terapia dirigida - Osteonecrosis de la mandíbula - Radioterapia - Uso de esteroides (lesiones dérmicas, neuropatía periférica, mucositis, necrosis aséptica de cabeza femoral, infecciones)	- Cardiovascular - Pulmonar - Neuropatía diabética - Dolor de cabeza vasomotor - Fibromialgia - Dolor relacionado con el tratamiento de cáncer - Neuralgia postherpética - Dolor por trombosis aguda	- Procedimientos de seguimiento - Dolor postquirúrgico persistente - Dolor secundario a QMT - Dolor secundario a radioterapia - Neuralgia post herpética

Adaptada de: Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(July):iv166-91.

vida cotidiana, Enfermedades asociadas, Tratamiento oncológico recibido, Antecedentes alérgicos, Historia de adicciones y Funcionalidad del paciente con cáncer (Escala funcional ECOG – Índice de Karnofski).

Recomendación

En el contexto de la evaluación del dolor se deben considerar y abordar otros componentes del sufrimiento como el distrés psicológico y social (15).

Evaluación de la intensidad del dolor

Las escalas que se encuentran validadas para evaluar y seguir el dolor son las siguientes:

- *Escala Visual Análoga:*
 Marcar en la línea que tan fuerte es el dolor
 No dolor 0 _____ 10
 El peor dolor posible
- *Escala Numérica Verbal:*
 Se solicita al paciente establecer en la escala de 0 a 10 la intensidad del dolor
- *Escala de descripción verbal:*
 Sin dolor 1
 Dolor leve 2
 Dolor medio 3
 Dolor moderado 4
 Dolor severo 5
 Dolor muy severo 6
- *Escala de Caras*



Recomendaciones

- Se debe realizar una evaluación completa y precisa del dolor en todos los pacientes con dolor oncológico antes de iniciar el manejo (13).
- Las escalas de evaluación unidimensional del dolor tales como EVA, Escala numérica y VRS se deben utilizar de forma regular durante el día para evaluar el dolor oncológico (13).

- La evaluación psicológica desde realizarse en todos los pacientes con dolor oncológico (13).
- El autoinforme del paciente proporciona la evaluación más confiable del dolor (13).

5. ¿Qué recomendaciones se deben tener en cuenta al evaluar pacientes con dolor oncológico?

Se recomienda indagar algunos aspectos específicos que pueden ayudar a aclarar la etiología del dolor como:

- Características del dolor: localización, inicio, duración, circunstancias que exacerban los síntomas.
- Presencia de vómito y sus características
- Patrón de evacuación intestinal
- Síntomas urinarios
- Fiebre
- Dolor genital y síntomas urinarios
- Síntomas respiratorios
- Actividad sexual y problemas ginecológicos
- Antecedentes quirúrgicos
- Historia social (factores estresantes familiares o escolares, patrón de sueño, entre otros)
- Otros antecedentes patológicos (7)

Recomendaciones

- La intensidad del dolor y los resultados del tratamiento se deben controlar regular y consistentemente utilizando las diferentes escalas para evaluar la pregunta ¿Cuál ha sido el peor dolor en las últimas 24 horas? (15).
- Se debe considerar y evaluar todos los componentes del sufrimiento, como la angustia psicosocial (15).

6. ¿Qué paraclínicos podrían ayudar a aclarar la etiología del dolor oncológico?

De acuerdo con las características y las condiciones particulares del dolor, puede ser necesario realizar estudios orientado a aclarar el diagnóstico y / o ayudar a la toma de decisiones clínicas. Estos pueden incluir:

- Estudios radiológicos como radiografías simples, gammagrafías óseas, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (MRI)
- Laboratorio clínico
- Estudios de neurofisiología

Es importante aclarar que los exámenes deben ordenarse juiciosamente y solo si los resultados pueden influir potencialmente en el manejo clínico.

7. ¿Cuál es el objetivo de manejar el dolor por cáncer?

El objetivo del manejo del dolor oncológico es lograr una reducción a un nivel que permita una calidad de vida aceptable para el paciente. El beneficio del alivio del dolor debe equilibrarse con el riesgo de efectos adversos y sobredosis de los medicamentos utilizados.

Si bien se debe hacer todo lo posible clínicamente para aliviar el dolor oncológico, es probable que no sea posible eliminar el dolor por completo.

8. ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas generales para el manejo del dolor oncológico?

Todos los pacientes deben recibir información respecto a la posible aparición de dolor en cualquier etapa de la enfermedad, durante o después de las intervenciones de diagnóstico o como consecuencia del tratamiento. La educación del paciente debe incluir información sobre el uso apropiado de opioides.

Es importante prescribir el manejo farmacológico de la forma más simple para el paciente, su familia y cuidadores. Se debe preferir la vía oral sobre cualquier otra vía siempre cuando esta indicada y el paciente la tolere.

Recomendaciones

- Los pacientes deben recibir información sobre el dolor y su manejo y deben tomar un rol activo para el control de su dolor (15).
- La administración de medicamentos se debe realizar de forma horaria, tomando en cuenta la vida media, biodisponibilidad y duración del efecto de los medicamentos (15).

- Los analgésicos para controlar el dolor crónico se deben formular de forma regular, y no solamente como rescates o a “necesidad” (15).

Los analgésicos son solamente una parte del manejo del dolor. Se deben integrar otras estrategias para mejorarlo tales como: tratamientos orientados a la reducción del tumor primario, terapia analgésica intervencionista y una variedad de técnicas no invasivas dentro de las que se incluyen el manejo psicológico y la rehabilitación.

Recomendación

Los pacientes deben recibir un manejo multimodal ajustado a su condición, que reduzca el impacto del dolor en su vida diaria, debe incluir la combinación de medicamentos, medidas no farmacológicas, intervención oncológica, rehabilitación física y soporte psicosocial y espiritual (9).

9. ¿Cómo es el manejo farmacológico del dolor oncológico?

Dolor Leve

Acetaminofén: Se considera el pilar para el manejo de dolor de los dos primeros escalones, sin embargo, en una revisión Cochrane realizada en el año 2017 se concluyó que no hay evidencia de alta calidad que respalde el uso del acetaminofén solo o en combinación con opioides en los dos primeros niveles de la escalera analgésica de la OMS (20).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): En una revisión Cochrane realizada en el 2017 en la que se incluyeron 11 estudios en adultos con dolor oncológico se concluyó que no hay evidencia de alta calidad que soporte o rechace el uso de AINEs solos o en combinación con opioides para el manejo de este tipo de dolor. Se encontró evidencia de baja calidad que muestra que hay pacientes con dolor moderado a severo que se benefician con el uso de AINEs por una o dos semanas (21).

Adicionalmente con el uso prolongado de AINEs o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) es

importante revisar los efectos secundarios que pueden producir como sangrado gastrointestinal, disfunción plaquetaria y falla renal. En los COX-2 es importante tener en cuenta que pueden incrementar el riesgo de eventos trombóticos a nivel cardiovascular (22).

Recomendaciones

- El tratamiento analgésico debe iniciar por los medicamentos indicados en la escalera analgésica de la OMS acorde a la intensidad del dolor (15).
- No se cuenta con evidencia suficiente que soporte o descarte el uso del acetaminofén solo o en combinación con opioides para manejar el dolor oncológico leve (15).
- No hay evidencia significativa para soportar o descartar el uso de AINEs solos o en combinación con opioides para tratar el dolor oncológico leve (15).

Dolor Moderado

Son pocas las opciones con las que se cuentan para tratar el dolor moderado antes de utilizar opioides potentes, dentro de las que se encuentran el tramadol, la codeína y la hidrocodona.

Tramadol: El tramadol es un analgésico opioide, existen fórmulas de liberación inmediata, liberación retardada, para uso parenteral, o en mezcla con acetaminofén. Su mecanismo de acción difiere del de otros opioides porque además del efecto que tiene sobre los receptores μ -agonistas, tiene efecto como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Dentro de sus efectos adversos más comunes están las náuseas, el vómito y el estreñimiento. La dosis diaria máxima recomendada es de 400mg. En una revisión Cochrane realizada en 2017 se encontró que la evidencia es limitada y de baja calidad en cuanto al uso de tramadol para aliviar el dolor oncológico en adultos. Por lo tanto, no es claro su papel en el escalón 2 de la escalera analgésica de la OMS (20).

Codeína: La codeína es un profármaco que se metaboliza a morfina en el hígado, la posibilidad de metabolizar

codeína varía entre individuos, cerca del 10% de la población es pobre metabolizadora, por lo cual la codeína puede ser inefectiva. Por otra parte, una proporción de la población puede metabolizarla de forma extensa lo que puede llevar a aumento del riesgo de toxicidad (23). Muchos medicamentos pueden alterar su metabolismo como por ejemplo los inhibidores de recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina que reducen su conversión, y otros medicamentos como la rifampicina, dexametasona que la incrementan. (20)

Tapentadol: presenta doble mecanismo de acción como agonista μ y un mecanismo inhibidor de la recaptación de noradrenalina (potenciando las vías inhibitorias descendentes). Su metabolismo es hepático por glucuronidación, tiene escasa unión a proteínas plasmáticas. Tener precaución con la administración concomitante de medicamentos IMAO, no existen estudios que soporten su uso en embarazo y lactancia. Al igual como el tramadol, debe usarse con precaución en pacientes con historia de síndrome convulsivo. No se cuenta con evidencia para su uso en dolor oncológico (24).

Recomendaciones

- Se puede utilizar para dolor moderado los opioides débiles como el tramadol, codeína e hidrocodona solos o en combinación con analgésicos no opioides (15).
- Como una alternativa para los opioides débiles, se sugiere utilizar dosis bajas de opioides potentes, aunque esta no es una recomendación de la OMS (15).
- No hay evidencia sobre el aumento de efectos secundarios al utilizar dosis bajas de opioides potentes en lugar de opioides débiles (15).

Dolor Severo

Opioides Potentes: Son el pilar del manejo del dolor oncológico moderado a severo. Existe una amplia variedad de opioides disponibles y no se considera que exista superioridad de uno sobre el otro, la morfina es el patrón de referencia y es la más prescrita.

Se recomienda el uso de morfina por vía oral dada su comprobada eficacia y el bajo registro de efectos adversos (20); sin embargo, en caso de dolor severo se debe considerar el uso de la vía parenteral y la titulación analgésica para lo cual se sugiere utilizar la vía subcutánea. En Colombia se cuenta con disponibilidad de morfina, oxicodona, hidromorfona, metadona, fentanilo (uso parenteral y transdérmico), buprenorfina (transdérmico).

Dado que los pacientes con dolor oncológico presentan una gran complejidad y heterogeneidad, se debe tener en cuenta al momento de elegir el opioide el lograr equilibrio entre el control del dolor y los posibles efectos secundarios. La titulación cuidadosa de opioides es necesaria en pacientes que no se han expuesto de forma previa a estos medicamentos, la dosis de inicio del opioide no se fija basada en la intensidad del dolor, sino en consideraciones de seguridad. En general se debe ajustar la dosis de opioides en pacientes con disfunción renal. Se considera la buprenorfina como el opioide de elección en pacientes en diálisis renal dado que su excreción es a través de las heces fecales.

Recomendaciones

- El opioide de primera elección para dolor oncológico moderado a severo es la morfina oral (15).
- La vía subcutánea es simple y efectiva para la administración de morfina, hidromorfona, oxicodona y debe ser la vía utilizada en pacientes que no pueden recibir opioides orales (15).
- La administración intravenosa (IV) se debe considerar cuando el uso de la vía subcutánea se encuentra contraindicado (edema periférico, desordenes de coagulación, pobre circulación periférica o necesidad de alto volumen) (15).
- La vía IV es la opción para realizar titulación cuando se requiere rápido control de dolor (15).
- Para paciente con enfermedad renal (tasa de depuración de creatinina 30-90ml/min), se debe monitorizar cuidadosamente los efectos adversos, en caso que se presenten, considere las siguientes opciones:

- Reducción de la dosis total para 24 horas: Reduciendo la dosis o aumentando el intervalo entre dosis
- Realice cambio de una forma de liberación prolongada a una presentación de liberación inmediata teniendo en cuenta el intervalo entre dosis.
- Rote a un opioide diferente.
- El fentanilo y la buprenorfina (TST o IV) son los opioides más seguros para pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 o 5 (tasa de filtración glomerular menor a 30 mL/min) (15).

10. ¿Cómo prescribir opioides, cómo se titulan?

En pacientes que no han recibido opioides, la terapia debe empezar de forma individual con la menor dosis efectiva posible.

La dosis para iniciar la titulación depende de:

- La severidad del dolor
- Las condiciones médicas del paciente
- Los objetivos del tratamiento

El método más simple para titular es utilizar dosis regulares cada 15 minutos, entre 1-3 mg de morfina o su equivalente en hidromorfona, y evaluar la intensidad del dolor al inicio y antes de la siguiente dosis y el objetivo será lograr el 50% de mejoría del dolor para definir detener la dosis de titulación o hasta cuatro dosis en una hora. Así, por ejemplo: si la EVA inicial es 8 el objetivo será llevar el dolor alrededor de 4. Posteriormente la dosis sumatoria de la titulación es la que se usará para las siguientes 24 horas pautando cada 4 horas con dosis similares de rescate para el manejo del dolor irruptivo.

Ej: Paciente con dolor de intensidad 8/10, se inicia dosis de titulación de 2 mg de morfina, el paciente después de 4 dosis logra disminuir la intensidad del dolor a 4/10. Es decir que, si se utilizaron 4 dosis, la dosis total de titulación fue 8 mg, para establecer la dosis se deben distribuir en 24 horas a razón de 2 mg

IV c/6h o 1,3 mg IV c/4h con dosis de rescate de igual cantidad.

La dosis regular se ajusta posteriormente tomando en cuenta el total de la dosis diaria de opioide adicionando los rescates utilizados y redistribuyendo la sumatoria nuevamente en 24 horas. (25)

Recomendaciones

- La morfina se debe titular de acuerdo con la respuesta analgésica y a los efectos secundarios que aparezcan (2).
- En personas mayores se debe iniciar con una dosis menor de opioides (2).
- En pacientes con dolor severo la titulación se debe realizar de forma rápida utilizando la vía subcutánea o intravenosa (2).

11. ¿Cuáles son los efectos secundarios de los opioides?

Los opioides en general son bien tolerados, se describe que cerca del 30% de los pacientes que los usan desarrollan efectos adversos que se pueden clasificar como:

- Muy frecuentes: Vómito, náuseas, disfunción intestinal (estreñimiento, evacuación incompleta, aumento del reflujo gastroesofágico, distensión abdominal), somnolencia y boca seca.
- Menos frecuentes: Confusión, mioclonías, retención urinaria, Miosis, prurito, alucinaciones, hipotensión postural, urgencia urinaria, diaforesis, depresión respiratoria, toxicidad del sistema nervioso central (somnolencia, alteración cognitiva, confusión, alucinaciones, mioclonías e hiperalgesia inducida por opioides).

El manejo de los efectos adversos inducidos por opioides requiere un cuidadoso seguimiento y estrategia de manejo. La reducción de las dosis de opioide puede disminuir la incidencia o la severidad de los efectos adversos. Algunos de los efectos adversos se relacionan con la acumulación de metabolitos tóxicos de los opioides por lo que la rotación de opioides

debe ser considerada, en particular para síntomas relacionados con toxicidad del sistema nervioso central como la hiperalgesia inducida por opioides y las mioclonías (26).

Generalmente se desarrolla tolerancia a la mayoría de los efectos secundarios, excepto al estreñimiento. La tolerancia a las náuseas y el vómito, que ocurre en el 15-30% de los pacientes se desarrolla entre 5 y 10 días de iniciado el tratamiento. Por esto todo paciente que inicia terapia opioide debe recibir antiemético durante la primera semana de tratamiento y laxante de forma permanente (27). El riesgo de depresión respiratoria es proporcional a una titulación inadecuada de la dosis.

El uso crónico de opioides puede relacionarse con ciertos efectos no deseables como dependencia física, tolerancia, hiperalgesia por Opioides, síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides (NIO), inmunosupresión, alteraciones inmunológicas, endocrinológicas, entre otros.

Recomendaciones

- La aparición de efectos adversos inducida por opioides se debe anticipar y prevenir mediante el manejo adecuado para asegurar la continuidad de la terapia opioide (13).
- Los pacientes que se encuentran recibiendo opioides de forma regular deben recibir de forma concurrente profilaxis para prevenir el estreñimiento utilizando una combinación de estimulantes y laxantes (13).

12. ¿Cuándo considerar la rotación de opioides?

La eficacia clínica del opioide puede disminuir gradualmente con el tiempo, fenómeno conocido como tolerancia farmacológica, que lleva al incremento progresivo de dosis; en algunos casos el incremento en la dosis es inefectivo o puede generar efectos adversos.

La rotación opioide es el proceso en el que se sustituye un opioide por otro para mejorar la respuesta a los opioides, mejorar el control del dolor o reducir la intensidad de efectos adversos (28). Para esto no solo es necesario conocer las dosis equianalgésicas de los

diferentes opioides, sino que se debe tener en cuenta otros factores como la situación clínica, la intensidad del dolor, los efectos adversos que se presentan, las comorbilidades del paciente, las interacciones medicamentosas y descartar factores farmacocinéticos que puedan limitar la efectividad de algunos medicamentos. La Tabla 2 describe la rotación de opioides.

La tasa de conversión de morfina a metadona oral se ve afectada por las dosis previas de opioide con variaciones de 1:5 a 1:12 o más, el cálculo también se ve afectado por la vida media de la metadona y otros aspectos clínicos, por esto se recomienda que este cambio sea realizado únicamente por profesionales expertos (29).

Recomendaciones

- Considerar un opioide diferente cuando no se logre analgesia adecuada (a pesar del aumento de la dosis) o en presencia de efectos adversos inaceptables (15).
- La equivalencia analgésica entre morfina oral e intravenosa se encuentra entre 1:2 y 1:3 (15).
- La equivalencia analgésica entre morfina oral y subcutánea es de 1:2 y 1:3 (15).

13. ¿Qué es la tolerancia a opioides y cuál es su implicación clínica?

La tolerancia se define como un fenómeno de adaptación del cuerpo durante un período de tiempo en el

TABLA 2. ROTACIÓN ANALGÉSICA (ROTACIÓN DE OPIOIDES)				
FARMACO	FC*	PASO SC/IV	DURACIÓN	Dosis
FENTANILO TRASDERMICO 25mcg//h = DEMO 90 (25-50-75-100)			48 a 72H	Parche c/72h + R (morfina c/ h)
FENTANILO ENDOVENOSO Amp. 500 mcg i (0.5 mg) en 10 cc = 50 mcg	100		30 min	amp lcc F = 50 mcgF = 5 mg MFN IV
METADONA (sintético) tab 10 - 40 mg (caja x 2 tab) DEMO <100 DEMO 100 A 300 DEMO <300	5 10 15	NO	4 a 8 H	N* 2.5 mg cada 12 h + R (c/2H) agonista alta afinidad miu
TAPENTADOL (opioide + IRNA) TAB LP 50-100 MG / TAB LR 50mg	2.5	NO	12 H	N* 50 mg LP VO c/12 h + R 50mgLR 100MG = 30 DEMO
HIDROMORFONA TAB 2.5 y 5 mg / amp x 2 mg /ml	5	/2	3 a 4 H	N* 1.25 mg cada 4 h + R (c/h)
BUPRENORFINA PARCHE 35 MCG/H = 60 mg DEMO	60	NO	84 Horas	N* 1.25 mg cada 4 h + R (morfina c/h)
OXICODONA LR (morfina semisintética) Tab 10 - 20 y 40 mg	1.5	NO	12 a 24 H	N* 10 mg cada 12 h + R (morfina c/h)
MORFINA VO: Fco al 3% 30 ml / 1 gota = 1.25 mg IV/SC: amp 10 mg / ml - Vial al 3% = 30 mg/ ml	1	/2	3 a 6 H	N* 5 mg cada 4 h + R (morfina c/h) R SC = c/30min)
HIDROCODONA Sinalgen (+ Acetaminofen 5/500) - Dovir (-ibuprofen 5/200)	10	NO	3 a 4 H	hasta 40 mg VO/, día (10mg c 6h) agonista afinidad baja
CODEINA (metilmorfina/ opiaceo alcaloide natural) Tab 8 y 30 mg (+ACTM o ibuprofeno)	10	NO	3 a 6 H	hasta 360 mg VO/, día (60mg c 4h) agonista afinidad baja
TRAMADOL (analgésico central con propiedad opioide) TGotas 100mg /mg = 1 gota = 5 mg Tab 50 mg y 37.5 mg (Zaldiar) Amp 50 y 100 mg	6	/2	4 a 8 H	hasta 400 mg VO/, día 50 mg tramadol oral = 7.5 mg DEMO

* FC = Factor de Conversión a DEMO
OJO: EN IR/PREFERIR METADONIA Y FENTANYL
Antagonista = NALOXONA: amp x 1 mg. Dosis 0.1 mg titulando minuo a minuto la revisión del cuadro.

N* = NAÏVE

Fuente: Autores.

que uno o más efectos de un medicamento disminuyen con el uso repetido a la misma dosis. En pacientes con dolor oncológico durante la terapia opioide crónica se requiere dosis mayores lo que puede aumentar el riesgo de síndrome de abstinencia ante la suspensión súbita del opioide o la administración de antagonistas.

Se cree que la tolerancia a los opioides se desarrolla a partir de la desensibilización, internalización y regulación negativa de los receptores de opioides; es un estado de adaptación que se manifiesta por el síndrome de abstinencia específico del fármaco tras un cambio brusco o la interrupción del mismo (30).

Una condición que se superpone con la tolerancia a los opioides es la hiperalgesia inducida por opioides (OIH). Sin embargo, la diferencia entre ellos es que, en la tolerancia a los opioides, se necesita una mayor cantidad de opioides para aliviar el dolor, mientras que, en la OIH, la misma cantidad de opioides causa incremento del dolor. (31)

14. ¿Cómo se maneja el dolor irruptivo?

El dolor irruptivo definido como la exacerbación súbita y transitoria del dolor que ocurre de forma espontánea o se relaciona con un desencadenante específico y requiere una evaluación adecuada y constante y un ajuste de manejo acorde. Estos episodios se caracterizan por ser de aparición rápida, alcanzando su máxima intensidad en máximo 3 minutos, de intensidad moderada a severa y con una duración corta (minutos).

La prevalencia del dolor irruptivo varía entre 20 y 90% dependiendo del grupo de paciente, y causa impactos significativos a nivel físico, psicológico y financiero. Se recomienda diferenciarlo del dolor de fin de dosis que ocurre en un momento del día similar muy cercano a la siguiente dosis de analgesia y que mejora al incrementar la dosis horaria de analgesia (27). Existen dos subtipos de dolor irruptivo, el espontáneo y el incidental. El espontáneo es el que se presenta de forma súbita e inesperada (27). El incidental es el que se relaciona con la actividad física y es predecible, este dolor incidental se puede manejar administrando analgésicos antes de realizar la acción que precipita el dolor (27).

La recomendación general para el manejo de dolor irruptivo es el uso de citrato de fentanilo en mucosas, sin embargo, en Colombia no existe, dos estudios han demostrado que la morfina oral o intravenosa es eficaz para el manejo de dolor irruptivo (33).

Recomendaciones

- Los pacientes con dolor oncológico deben recibir analgesia opioide de forma horaria (2).
- Una vez se ha establecido la dosis efectiva para 24 horas, se puede modificar para establecer una formulación de acción prolongada de 12 horas (2).

15. ¿Cuándo considerar el uso de coadyuvantes para el manejo de dolor oncológico?

Los medicamentos adyuvantes son medicamentos cuya indicación principal no es el manejo del dolor; sin embargo, poseen propiedades que ayudan a controlar algunos tipos de dolor. Se utilizan en el esquema multimodal de analgesia. El manejo en dolor oncológico neuropático se extrapola al de dolor neuropático no maligno (3). Este grupo está integrado por antidepresivos, anticonvulsivantes, agentes tópicos y corticosteroides.

Antidepresivos: Las dosis analgésicas usualmente son menores que las que se utilizan para tratar la depresión, el efecto analgésico usualmente aparece antes que el efecto antidepresivo. Se debe revisar efectos secundarios por interacciones medicamentosas. En este grupo se incluyen:

- *Amitriptilina.* Se deben utilizar con precaución en pacientes con alteraciones de la conducción eléctrica cardíaca como la prolongación de QT o la enfermedad isquémica cardíaca. Se sugiere iniciar con dosis bajas e incrementarlas cada 5 a 7 días según tolerancia. Los efectos secundarios más comunes son los anticolinérgicos como la boca seca, la sedación y la retención urinaria.

- *Duloxetina*: empezar con dosis de 20 a 30 mg diariamente e incrementar máximo hasta 120 mg diarios.
- *Venlafaxina* iniciar con dosis de 37,5 mg diarios en incrementar hasta 225 mg diarios máximo.

Anticonvulsivantes:

- *Gabapentin*: iniciar con dosis entre 100 y 300 mg en las noches y aumentar máximo hasta 3600 mg divididos en 2 o 3 dosis diarias. El incremento recomendado de dosis es del 50% cada 3 días.
- *Pregabalina*: Iniciar con dosis de 25 mg en las noches con incrementos de dosis del 50% cada tercer día hasta llegar a una dosis máxima diaria de 600 mg que se debe dividir en dos a tres tomas diarias. Se absorbe de manera más eficiente que el gabapentin. Para pacientes mayores se recomienda titular de forma lenta. En pacientes con insuficiencia renal se debe ajustar la dosis.

Agentes tópicos: Parches de lidocaína se deben aplicar en el sitio de dolor, su absorción sistémica es mínima.

Corticosteroides: Son útiles para manejar el dolor agudo de las crisis que se presentan por el compromiso de las estructuras del sistema nervioso o del óseo. La dexametasona es la más utilizada debido a que su efecto mineralocorticoide es menor. Su vida media permite administrarla en una sola dosis diaria. Se debe tener precaución con los efectos secundarios significativos a largo plazo (16)

16. ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de diferentes síndromes dolorosos relacionados con el cáncer?

Para el manejo del dolor óseo sin emergencia oncológica, se utiliza (5):

- AINEs, acetaminofén o esteroides
- Agentes que modifican el hueso:
- Bifosfonatos

Recomendaciones

- Considerarlos como parte de la terapéutica para el tratamiento de pacientes que presenten metástasis óseas y tengan buen pronóstico (13).
- Considerarlo cuando el dolor no es localizado o no hay accesibilidad a radioterapia (13).
- Se debe realizar valoración dental previo al inicio (13).

Denosumab

- Indicado como manejo alternativo a los bifosfonatos para el tratamiento de enfermedad ósea metastásica de tumores sólidos y mieloma (15).
- Es efectivo para retrasar la recurrencia del dolor óseo (15).
- Considerar medidas dentales preventivas antes de comenzar la administración de denosumab (15).

Manejo del dolor óseo difuso: Considerar hormonoterapia o quimioterapia, corticosteroides o administración sistémica de radioisótopos

Obstrucción Intestinal: Evaluar la etiología, si es secundaria a cáncer, solicitar valoración por cirugía para determinar la necesidad de procedimiento quirúrgico.

- Manejo médico de la obstrucción intestinal parcial: corticosteroides y/o metoclopramida.
- Manejo paliativo de la obstrucción intestinal: Reposo intestinal, sonda nasogástrica (gastrostomía percutánea de drenaje), corticosteroides, anticolinérgicos (Hioscina, derivados de la escopolamina), octreotide. (34)

Mucositis, faringitis, esofagitis: Gabapentin, Crioterapia (Aplicación tópica: Agua helada, cubos de hielo, colombinas de hielo durante la infusión de la quimioterapia), o Formulaciones con anestésico local (35).

- Dolor neuropático: Antidepresivos, anticonvulsivantes, agentes tópicos. En caso de dolor

refractario considerar intervencionismo analgésico

- Dolor severo refractario en pacientes con inminencia de muerte: considerar sedación paliativa.

17. ¿Cuál es el papel de la terapia antineoplásica en el manejo de dolor oncológico?

Radioterapia: El objetivo de la radioterapia es mejorar la calidad de vida del paciente, al contribuir a mejorar los síntomas. (36-37). Todos los pacientes con metástasis ósea deben tener oferta de radioterapia (15).

Los pacientes con dolor óseo posterior a irradiación deben recibir manejo con una dosis adicional de radioterapia de 8Gy (15).

Los regímenes de radioterapia hipo fraccionada, pueden considerarse la de elección mientras que se pueden usar regímenes de RT más prolongados (15).

La dexametasona debe prescribirse a todo paciente con compresión medular [II, A] en una dosis de 8-16 mg diarios (15).

En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, el uso del radio-223 es eficaz para disminuir el dolor y mejorar la supervivencia (15).

La radioterapia ha demostrado ser un mecanismo exitoso para paliar el dolor secundario a metástasis óseas. (2-38)

Recomendaciones

- La radioterapia es efectiva y segura en pacientes con dolor por metástasis óseas, la remisión debe ser temprana (2).
- La radioterapia de fracción única es el programa preferido para metástasis óseas dolorosas no complicadas (2).
- Para un rápido alivio del dolor en pacientes con enfermedad ósea metastásica diseminada se recomienda utilizar la irradiación del hemicuerpo (2).
- La radioterapia paliativa es efectiva y los pacientes con dolor óseo no relacionado con malignidad avanzada debe remitirse al oncólogo (2).

18. ¿Cuándo considerar el intervencionismo analgésico para manejo de dolor por cáncer?

En caso de dolor refractario a tratamiento farmacológico, las técnicas de intervencionismo analgésico han mostrado efectividad para reducir el dolor de forma significativa o para reducir el uso de analgésicos sistémicos

- Administración Intratecal de medicamentos

A nivel espinal los opioides se unen a los receptores mu de la sustancia gelatinosa, pueden ser administrados por catéter percutáneo, catéter tunelizado o bomba implantable programable. El suministro directo de opioide a nivel intratecal permite utilizar dosis menores, lo que genera menores efectos secundarios y mejor analgesia. Esta vía de administración de opioides puede considerarse en pacientes que presente dolor a nivel de cabeza, cuello, extremidades superiores y tronco; sin embargo, es más útil para el manejo de dolor que se localiza debajo del diafragma. Los sistemas implantables ofrecen menor riesgo de infección y necesitan menor mantenimiento. No se recomiendan en pacientes con infecciones, coagulopatía o una expectativa de vida corta.

Los medicamentos que más se utilizan son morfina, baclofeno y ziconotide algunas veces asociados a bupivacaina. Se puede considerar en pacientes con:

- Inadecuado control de dolor a pesar de un adecuado escalonamiento opioide y del uso de coadyuvantes (15).
- Respuesta inadecuada a la rotación de opioide o al cambio de vía de administración, así como la presencia de efectos secundarios al escalar dosis (15).
- Expectativa de vida mayor a 6 meses que justifique el uso de bombas implantables después de una prueba con catéter epidural o espinal o con bolos de anestésico local y opioide (15).

Recomendaciones

- La implantación y el seguimiento de dispositivos intraespinales debe ser realizada por un

equipo experto, este tipo de procedimientos deben ser incluidos dentro de las estrategias para el control del dolor por cáncer (15)

- Bloqueo de nervio periférico:

Este tipo de bloqueos puede ser utilizado cuando el dolor se presenta en el territorio de un nervio periférico o cuando es causado por complicaciones como oclusiones vasculares o fracturas. Usualmente son utilizados de forma conjunta con analgesia sistémica multimodal (15).

- Bloqueos Neurolíticos

Se deben limitar a aquellos pacientes con corta expectativa de vida (3 a 6 meses). Estos bloques se pueden usar para el sistema simpático, también a nivel espinal para el dolor somático. Cuando se realizan en el sistema simpático se consideran coadyuvantes para la reducción del uso de analgésicos orales o parenterales; se pueden utilizar para el plexo hipogástrico superior, el ganglio impar cuando los pacientes presenta dolor pélvico o perineal de origen visceral (15).

- Neurolisis del plexo celiaco

Es útil para el manejo de dolor visceral secundario a cáncer del abdomen superior o de páncreas, es un procedimiento que ayuda a controlar dolor y en algunos casos contribuye a la disminución de la cantidad de medicamentos sistémicos a utilizar. Se recomienda antes de la realización del procedimiento verificar que las condiciones clínicas del paciente sean adecuadas. Se ha descrito que la presencia de adenopatías portales o celiacas pueden disminuir significativamente el éxito del procedimiento (39). Este procedimiento ha demostrado ser eficaz para reducir el dolor por cáncer de páncreas y presenta una ventaja significativa sobre la terapia analgésica estándar (15).

- Bloqueos Espinales Neurolíticos

Son útiles para dolor focal que comprometa un pequeño número de dermatomas, se ha comprobado su utilidad en pacientes con dolor perineal asociado a cáncer gástrico o en dolor de la pared del tórax

relacionado con metástasis en costillas o dolor referido de mesotelioma.

También se deben considerar en dolor por deafferentación como el que se presenta en la infiltración de plexos nerviosos periféricos. Su efectividad dura de 2 a 4 meses y se pueden repetir si el dolor ocurre. (15)

- Cordotomía para dolor relacionado con cáncer

Se considera efectiva para el dolor unilateral relacionado con cáncer en niveles inferiores a C4. En el 2007 se publicó que tiene buen efecto para tratar el dolor de la pared torácica relacionada con mesotelioma (15).

Recomendación

- La cordotomía debe estar disponible para pacientes con dolor mal controlado relacionado con el cáncer (15).

19. ¿Cuáles son las intervenciones de enfermería que podrían mejorar la calidad de la atención de los pacientes con dolor oncológico?

Enfermería en el manejo de dolor tiene un rol de líder que no solamente está relacionado con el cumplimiento de las funciones delegadas por los médicos; sino por funciones propias de su profesión tales como la evaluación del dolor, la prevención y alivio del dolor, en particular para los pacientes con mayor riesgo (adultos mayores, niños); la incidencia de este en su vida personal, familiar y social, la medición de este, la administración oportuna de analgésicos, el reconocimiento temprano de los efectos secundarios, la intervención directa en los procedimientos que se realizan orientados al mejorar el control del dolor y en la información rápida al equipo médico sobre posibles complicaciones.

La humanización del servicio también es una responsabilidad de las enfermeras, esta se enfoca en no minimizar la queja del paciente ni ignorar su dolor, por lo cual los cuidados que brindan se deben adecuar de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente.

20. ¿Cuál es el rol de la terapia no farmacológica / no invasiva en el tratamiento del dolor por cáncer?

En el tratamiento del dolor por cáncer se realiza un abordaje desde los ámbitos, físico, psicosocial y espiritual. Numerosos estudios recomiendan realizar intervención integrativa en conjunto con la terapia farmacológica (40); existen muchas intervenciones que dependerán de las preferencias de los pacientes. Es posible disminuir o aliviar el dolor con estrategias cognitivas, físicas o de acompañamiento espiritual.

- Modalidad Cognitiva
 - Estrategias basadas en Mindfulness
 - Reducción de estrés basado en mindfulness (MBSR)
 - Imaginería
 - Hipnosis
 - Biofeedback
 - Entrenamiento basado en la aceptación
 - Entrenamiento en relajación
 - Terapia Cognitivo Conductual CBT
- Modalidad física
 - Soportes para caminar, moverse, bañarse y estar en cama
 - Ejercicio terapéutico

- Masaje
- Hielo o calor local
- TENS
- Acupuntura
- Estimulación por ultrasonido

CONCLUSIÓN

La presente GPC permite dar lineamientos para el adecuado abordaje y manejo del dolor oncológico a los profesionales de la salud que están en contacto con pacientes con diagnóstico de cáncer, permitiendo disminuir la variabilidad en la práctica clínica y pueda ser útil bajo el contexto de las necesidades del paciente como de los recursos disponibles en la institución.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores declara tener conflicto de interés en la realización de la presente guía de práctica clínica.

FINANCIACIÓN

Esta guía de práctica clínica fue realizada con recursos propios de la institución.

REFERENCIAS

1. Vejlgaard T, Addington-Hall JM. Attitudes of Danish doctors and nurses to palliative and terminal care. *Palliat Med.* 2005;19(2):119-27.
2. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization. 2018.
3. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Graeff A, Jongen JLM, Dijkstra D, Mostovaya I, Vissers KC. Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain Pract.* 2017;17(3):409-19.
4. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1420-33.
5. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult cancer pain, version 3.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(8):977-1007.
6. Paice J, Ferrell BR. The Management of Cancer Pain. *CANCER J CLIN.* 2011;61(3):157-82.
7. Boland EG, Ahmedzai SH. Persistent pain in cancer survivors. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017 Sep;11(3):181-90.
8. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014 Dec;155(12):2461-70.

9. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2019;23(4):660–8.
10. Te Boveldt N, Vernooij-Dassen M, Burger N, Ijsseldijk M, Vissers K, Engels Y. Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. *Pain Physician*. 2013;16(4):379–89.
11. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevillat A, Citron M, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3325–45.
12. Australia. CC. Australian Adult Cancer Pain Management Guideline Working Party. *Cancer pain management in adults*. 2016.
13. Ministry of Health Malaysia. *Management of cancer pain book.pdf*. 2010; Available from: www.moh.gov.my
14. Mona Sawhney, Glenn G Fletcher, Jill Rice, Judy Watt-Watson TR, An. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) Guidelines on Management of Pain in Cancer and/or. 2017; Available from: www.moh.gov.my
15. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(July):iv166–91.
16. Swarm RA. The management of pain in patients with cancer. Vol. 11, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013. 702–704 p.
17. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía metodológica Adopción–Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. *Minist Salud y Protección Soc Inst Evaluación Tecnológica en Salud [Internet]*. 2017;1–63. Available from: http://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia_de_Adopcion_VF.pdf
http://www.iets.org.co/Documents/Guia_de_Adopcion_VF.pdf
18. IASP. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociceptivepain> [Internet]. 2017. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociceptivepain>
19. Jensen-Seaman K, Hebert RS. Palliative care education in nurse practitioner programs: A survey of academic deans. *Nurse Educ*. 2016;41(3):130–3.
20. Wiffen P, Wee B, Bell R, Moore R. Cochrane Database of Systematic Reviews Opioids for cancer pain -an overview of Cochrane reviews (Review). *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017;2017(7):CD012592. Available from: <http://as.wiley.com/WileyCDA/Brand/id-6.html>
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=617155041>
21. Derry S, Pj W, Ra M, Ed M, Rf B, Db C, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2017;(7).
22. Public statement European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. 2005;(February):62838.
23. Ciszkowski K, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. Vol. 361, *The New England journal of medicine*. United States; 2009. p. 827–8.
24. Wang X, Narayan SW, Penm J, Patanwala AE. Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate Release for Acute Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2020;36(5):399–409.
25. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):578–96.
26. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):431–41.
27. SIGN. SIGN 136 • Management of chronic pain KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS. 2013;(December):65. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf>
28. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol [Internet]*. 2016;99:241–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.011>
29. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: A systematic review. *Palliat Med*. 2011;25(5):504–15.
30. Mehta V, Langford R. Acute Pain Management in Opioid Dependent Patients. *Rev pain*. 2009 Oct;3(2):10–4.
31. Huxtable CA, Roberts LJ, Somogyi AA, Macintyre PE. Acute pain management in opioid-tolerant patients: A growing challenge. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(5):804–23.
32. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):578–96.

33. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Mangione S, Intravaia G. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer*. 2007 Jun;96(12):1828–33.
34. Minoura T, Takeuchi M, Morita T, Kawakami K. Practice Patterns of Medications for Patients With Malignant Bowel Obstruction Using a Nationwide Claims Database and the Association Between Treatment Outcomes and Concomitant Use of H2-Blockers/Proton Pump Inhibitors and Corticosteroids With Octreotide. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Feb;55(2):413-419.e2.
35. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: Putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;18(6):80–96.
36. Petrelli F, Ghidini A, Cabiddu M, Tomasello G, De Stefani A, Bruschi L, et al. Addition of radiotherapy to the primary tumour in oligometastatic NSCLC: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2018 Dec;126:194–200.
37. Connor SR, Sepulveda Bermedo MC. Global atlas of palliative care at the end of life [Internet]. World Palliative Care Alliance. 2014. 111 p. Available from: http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf
38. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: An ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965–76.
39. Sachdev AH, Gress FG. Celiac Plexus Block and Neurolysis: A Review. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018 Oct;28(4):579–86.
40. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Sep;36(25):2647–55.