



Gobierno Regional de Cusco

Gerencia Regional de Salud

Hospital de Apoyo Departamental Cusco Hospital Regional Cusco



"Año de la Recuperación y Consolidación de la Economía Peruana"

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO
Mg. Abg. Sol...
GESTIÓN DE RECURSOS HUMANOS

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO
Abog. Julio Cesar Delgado Mora
JEPS: 18000000000000000000

Resolución Directoral

N° 643 -2025-GORE.CUSCO-GRSC-HRC/UGRH.

Cusco, 03 SEP 2025

Visto el Expediente N° 16356-2025, Memorando N° 667-2025-GR.CUSCO/GERESA-HRC-DE, Informe N° 224-2025-GRC/GERESA CUSCO-HRC-OGC, Informe N° 27-2025-GRC/GERESA-CUSCO-HRC-OGC.YMM

CONSIDERANDO:

Que, mediante el Informe N° 27-2025-GRC/GERESA-CUSCO-HRC-OGC.YMM, el Grupo Elaborador de Guías de Práctica Clínica del Hospital Regional del Cusco, cursa a la Jefa de la Oficina Gestión de la Calidad Dos (02) Guías de Práctica Clínica en la modalidad de Adopción, del Departamento de Anestesia, Analgesia y Reanimación, la misma que fue evaluada mediante los instrumentos para la elaboración, Adopción y Adaptación de Guías de Práctica Clínica, para su aprobación mediante resolución directoral, siendo las que se citan a continuación:

- > Guia de Práctica Clínica para Manejo del Dolor Oncológico en Adultos.
- > Guia de Práctica Clínica en Cuidados Paliativos para Pacientes con Cáncer.

Mediante Informe N° 224-2025-GRC/GERESA-CUSCO-HRC-OGC, la jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad solicita a la Dirección Ejecutiva, que mediante acto resolutorio se efectuó la aprobación en la modalidad de adopción la Guia de Práctica Clínica para Manejo del Dolor Oncológico en Adultos y la Guia de Práctica Clínica en Cuidados Paliativos para Pacientes con Cáncer, del Departamento de Anestesia, Analgesia y Reanimación, el mismo que fue evaluado y aprobado para uso de todos los servicios asistenciales del Hospital Regional del Cusco

Que, mediante Memorando N° 667-2025-GR.CUSCO/GERESA-HRC-DE, el Director Ejecutivo del Hospital Regional del Cusco, en atención a lo solicitado por la Jefa de la Unidad de Gestión de la Calidad, dispone elaborar la Resolución Directoral de Aprobación en la Modalidad de Adopción de las Dos (02) Guia de Práctica Clínica para Manejo del Dolor Oncológico en Adultos y la Guia de Práctica Clínica en Cuidados Paliativos para Pacientes con Cáncer, del Departamento de Anestesia, Analgesia y Reanimación del Hospital Regional del Cusco periodo 2025 que consta de dos anillados.

Que, el artículo I y artículo II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público; por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, el artículo 5° del Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, aprobado mediante el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, establece que los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios, según sea el caso. En tal sentido el inciso s) del artículo 37° del citado Reglamento, establece que corresponde al Director Médico disponer la elaboración del Reglamento Interno, de las guías de práctica clínica y de los manuales de procedimientos referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios;

Que, el numeral 5.1 del documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, define al Documento Normativo del Ministerio de Salud, a todo aquel documento aprobado por el Ministerio de Salud que tiene por finalidad transmitir información estandarizada y aprobada sobre aspectos técnicos, sean estos asistenciales, sanitarios y/o administrativos, relacionados al ámbito del Sector Salud, en cumplimiento de sus objetivos; así como facilitar el adecuado y correcto desarrollo de competencias, funciones, procesos, procedimientos y/o actividades, en los diferentes niveles de atención de salud, niveles de gobierno y subsectores de salud, según corresponda;

Que, mediante la Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA, se aprobó la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V.01; "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" la cual tiene por finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por guías de práctica clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de recursos.



Gobierno Regional de Cusco

Gerencia Regional de Salud

Hospital de Apoyo Departamental Cusco Hospital Regional Cusco



"Año de la Recuperación y Consolidación de la Economía Peruana"

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
PRESIDENCIA REGIONAL
HOSPITAL REGIONAL CUSCO
Mg. Abg. Sofía Arango Pilloo
JEFE DE UNIDAD
DIRECCIÓN DE RECURSOS HUMANOS

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DE CUSCO
Abog. Julia Cesar Delgado Mora
JEFE NORMAS TÉCNICAS

Resolución Directoral

N° 643 -2025-GORE.CUSCO-GRSC-HRC/UGRH.

Cusco, 03 SEP 2025

Que, el numeral 5.7 de las Disposiciones Generales de la "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" se indica que los establecimientos de salud II y III Nivel de atención públicos y privados están obligados a disponer, implementar y aplicar el uso de Guías Prácticas Clínicas (GPC) referidas a las patologías de mayor demanda en su perfil epidemiológico;



Que, las Dos Guías de Práctica Clínica para Manejo del Dolor Oncológico en Adultos y la Guía de Práctica Clínica en Cuidados Paliativos para Pacientes con Cáncer, del Departamento de Anestesia, Analgesia y Reanimación del Hospital Regional del Cusco, contribuirá a la mejora de los procesos asistenciales y administrativos, y a fin de alcanzar los objetivos y metas programadas, por lo que resulta pertinente emitir el acto resolutorio correspondiente.

Que, conforme a las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones (ROF), del Hospital aprobado con Ordenanza Regional N°082-2014-CR/GRC.CUSCO, la máxima autoridad administrativa de la entidad, aprueba y/o determina mediante resolución, Directivas, Normas, Reglamentos, Planes, Procedimientos y otras decisiones que sean necesarias para el mejor desarrollo y logro de los fines y objetivos de la Institución; en ese contexto, la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Cusco, dispone expedir la presente resolución;

En uso de las facultades y atribuciones conferidas, por la Ley N° 27783 Ley de Bases de la Descentralización Ley N° 32185 Ley de Presupuesto del Sector Público para el Año 2025, Ley N° 27867 Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y modificatorias, Decreto Supremo N° 004-2019-JUS, que aprueba el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444 - Ley del Procedimiento Administrativo General, Decreto Supremo N° 021-2019-JUS que aprueba el T.U.O. de la Ley N° 27806 Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública; y a la delegación de facultades administrativas consignadas en la Resolución Ministerial. N° 963-2017-MINSA;



Con el visto bueno de la Dirección de Administración y la Unidad de Asesoría Legal del Hospital Regional Cusco

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- APROBAR LA ADOPCION DE LA "GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO EN ADULTOS" compuesta de 68 folios Y LA "GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CUIDADOS PALIATIVOS PARA PACIENTES CON CÁNCER" compuesta de 79 folios, DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIA, ANALGESIA Y REANIMACIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO" PERIODO 2025, que en anexo adjunto forman parte integrante de la presente resolución.

ARTÍCULO 2.- DISPONER que el Departamento de Anestesia, Analgesia y Reanimación implemente la difusión y aplicación interna de las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el Artículo 1° de la presente Resolución.

ARTICULO 3°.- NOTIFICAR la presente resolución, a la parte interesada, e instancias asistenciales y administrativas correspondientes

ARTICULO 4°.- DISPONER, que la Unidad de Tecnologías de la Información y Telecomunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web del Hospital Regional de Cusco

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE,

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL CUSCO
Abg. Carlos María Valdivia
Dirección Ejecutiva
C.M.P. 47304 RNE 31980

GERENCIA REGIONAL DE SALUD DEL CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA MANEJO DEL DOLOR
ONCOLÓGICO EN ADULTOS**



ADOPTADO DE GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: ADULT CANCER PAIN, VERSION 3.2019. NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK.

GRUPO ELABORADOR DE GUÍA:

- DRA. KATHERINE QUIROGA QUISPE
- DRA. WENDY YANETTE ALEGRIA OBLITAS
- DRA. SARA LIZ BRICEÑO AMAYA

**CUSCO-PERÚ
2025**

Adult Cancer Pain, Version 3.2019

Robert A. Swarm, MD^{1,*}; Judith A. Paice, PhD, RN^{2,*}; Doralina L. Angheliescu, MD^{3,*}; Madhuri Are, MD⁴; Justine Yang Bruce, MD⁵; Sorin Buga, MD^{6,*}; Marcin Chwistek, MD^{7,*}; Charles Cleeland, PhD⁸; David Craig, PharmD^{9,*}; Ellin Gafford, MD¹⁰; Heather Greenlee, PhD, ND^{11,*}; Eric Hansen, MD¹²; Arif H. Kamal, MD, MBA, MHS¹³; Mihir M. Kamdar, MD¹⁴; Susan LeGrand, MD¹⁵; Sean Mackey, MD, PhD¹⁶; M. Rachel McDowell, MSN, ACNP-BC¹⁷; Natalie Moryl, MD^{18,*}; Lisle M. Nabell, MD¹⁹; Suzanne Nesbit, PharmD, BCPS²⁰; Nina O'Connor, MD²¹; Michael W. Rabow, MD^{22,*}; Elizabeth Rickerson, MD²³; Rebecca Shatsky, MD²⁴; Jill Sindt, MD^{25,*}; Susan G. Urba, MD²⁶; Jeanie M. Youngwerth, MD^{27,*}; Lydia J. Hammond, MBA^{28,*}; and Lisa A. Gurski, PhD^{28,*}

ABSTRACT

In recent years, the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Adult Cancer Pain have undergone substantial revisions focusing on the appropriate and safe prescription of opioid analgesics, optimization of nonopioid analgesics and adjuvant medications, and integration of nonpharmacologic methods of cancer pain management. This selection highlights some of these changes, covering topics on management of adult cancer pain including pharmacologic interventions, nonpharmacologic interventions, and treatment of specific cancer pain syndromes. The complete version of the NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain addresses additional aspects of this topic, including pathophysiologic classification of cancer pain syndromes, comprehensive pain assessment, management of pain crisis, ongoing care for cancer pain, pain in cancer survivors, and specialty consultations.

J Natl Compr Canc Netw 2019;17(8):977–1007
doi: 10.6004/jnccn.2019.0038

NCCN CATEGORIES OF EVIDENCE AND CONSENSUS

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Clinical trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PLEASE NOTE

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) are a statement of evidence and consensus of the authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult the NCCN Guidelines is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstances to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN[®]) makes no representations or warranties of any kind regarding their content, use, or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

The complete NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain are not printed in this issue of JNCCN but can be accessed online at NCCN.org.

© National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. The NCCN Guidelines and the illustrations herein may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Disclosures for the NCCN Adult Cancer Pain Panel

At the beginning of each NCCN Guidelines Panel meeting, panel members review all potential conflicts of interest. NCCN, in keeping with its commitment to public transparency, publishes these disclosures for panel members, staff, and NCCN itself.

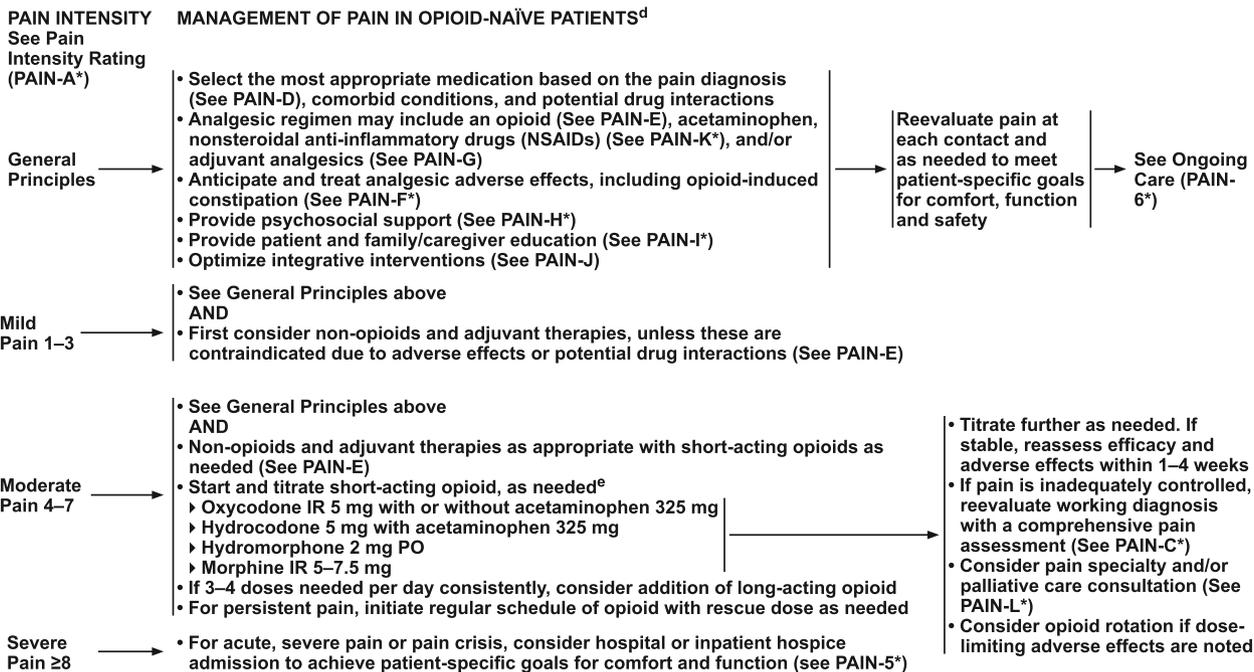
Individual disclosures for the NCCN Adult Cancer Pain Panel members can be found on page 1007. (The most recent version of these guidelines and accompanying disclosures are available at NCCN.org.)

The complete and most recent version of these guidelines is available free of charge at NCCN.org.

¹Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine; ²Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University; ³St. Jude Children's Research Hospital/The University of Tennessee Health Science Center; ⁴Fred & Pamela Buffett Cancer Center; ⁵University of Wisconsin Carbone Cancer Center; ⁶City of Hope National Medical Center; ⁷Fox Chase Cancer Center; ⁸The University of Texas MD Anderson Cancer Center; ⁹Moffitt Cancer Center; ¹⁰The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute; ¹¹Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance; ¹²Roswell Park Comprehensive Cancer Center; ¹³Duke Cancer Institute; ¹⁴Massachusetts General Hospital Cancer Center; ¹⁵Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute; ¹⁶Stanford Cancer Institute; ¹⁷Vanderbilt-Ingram Cancer Center; ¹⁸Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ¹⁹O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB; ²⁰The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins; ²¹Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania; ²²UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center; ²³Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center; ²⁴UC San Diego Moores Cancer Center; ²⁵Huntsman Cancer Institute at the University of Utah; ²⁶University of Michigan Rogel Cancer Center; ²⁷University of Colorado Cancer Center; and ²⁸National Comprehensive Cancer Network

*Discussion Writing Committee Member

Adult Cancer Pain



^dOpioid-naïve patients are those not chronically receiving opioid analgesic on a daily basis and therefore have not developed significant tolerance. Opioid tolerant includes patients who are chronically receiving opioid analgesic on a daily basis. The FDA identifies tolerance as receiving at least 25 mcg/h fentanyl patch, at least 60 mg of morphine daily, at least 30 mg of oral oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily, or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.
^eSelect, extended-release opioids may also be indicated for opioid-naïve patients in rare circumstances.

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-3

Overview

Pain is one of the most common symptoms associated with cancer. Pain is defined by the International Association for the Study of Pain as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in relation to such damage.¹ Cancer pain or cancer-related pain distinguishes pain experienced by patients with cancer from that experienced by patients without malignancies. A meta-analysis revealed that pain was reported in 59% of patients undergoing cancer treatment, in 64% of patients with advanced disease, and in 33% of patients after curative treatment.² In addition, this is one of the symptoms patients fear most. Unrelieved pain denies patients comfort and greatly affects their activities, motivation, interactions with family and friends, and overall quality of life.³ Evidence is mounting in oncology that quality of life and survival are linked to early and effective palliative care, including pain management.⁴⁻⁹ Although improvements have been observed, undertreatment of pain remains an issue in a significant subset of patients with cancer and this issue may be exacerbated by the inappropriate application of recommendations against

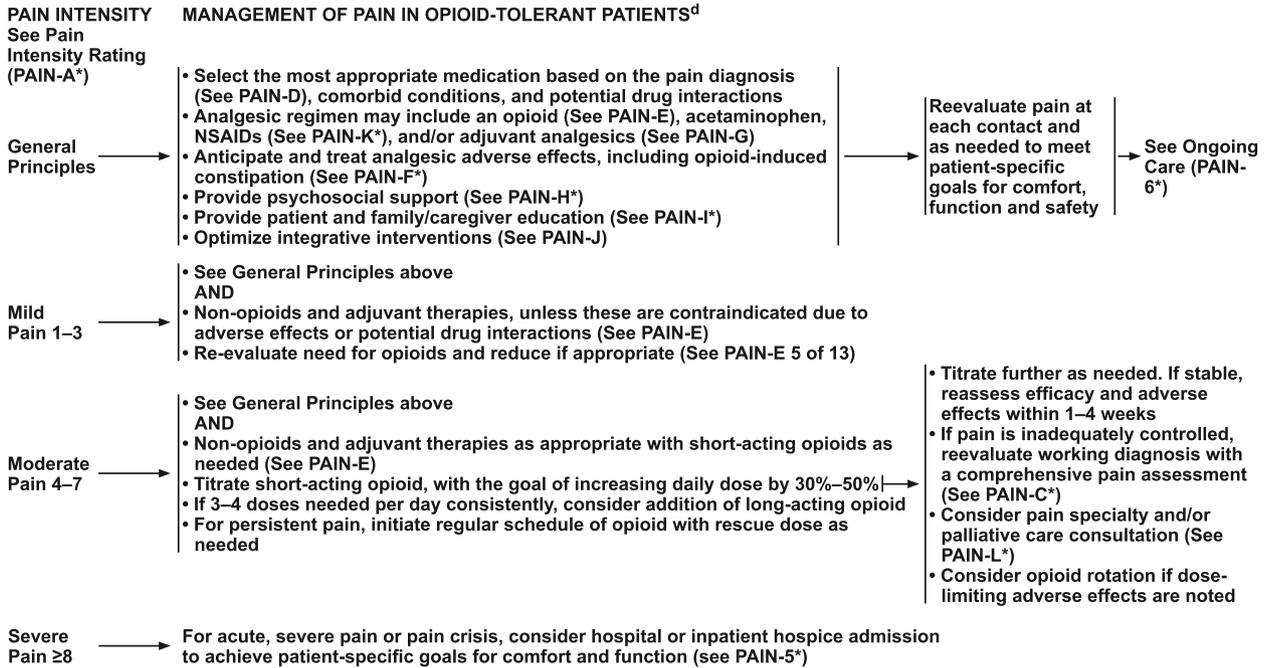
the use of opioids to patients with cancer in the setting of the United States opioid epidemic.^{10,11}

Goals of pain management are to optimize pain treatment outcomes in 5 dimensions, frequently referred to as the “5 As” of pain management outcomes (the “4 As” originally proposed by Passik and Weinreb¹² were later amended to include “affect”):

- Analgesia: optimize analgesia (pain relief)
- Activities: optimize activities of daily living (psychosocial functioning)
- Adverse effects: minimize adverse events
- Aberrant drug taking: avoid aberrant drug taking (addiction-related outcomes)
- Affect: relationship between pain and mood

The importance of relieving pain and the availability of effective therapies make it imperative that health care providers be adept at cancer pain assessment and treatment.¹³⁻¹⁵ This requires familiarity with the pathogenesis of cancer pain, pain assessment techniques, and common barriers to the delivery of appropriate analgesia. Providers should be familiar with pertinent pharmacologic, anesthetic, neurosurgical, and

Adult Cancer Pain



^dOpioid-naïve patients are those not chronically receiving opioid analgesic on a daily basis and therefore have not developed significant tolerance. Opioid tolerant includes patients who are chronically receiving opioid analgesic on a daily basis. The FDA identifies tolerance as receiving at least 25 mcg/h fentanyl patch, at least 60 mg of morphine daily, at least 30 mg of oral oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily, or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

PAIN-4

behavioral interventions for treating cancer pain, as well as complementary approaches such as physical/occupational therapy.

The most widely accepted algorithm for the treatment of cancer pain was developed by the WHO.^{16,17} It suggests that patients with pain be started on acetaminophen or a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). If this is not sufficient, therapy should be escalated to a “weak opioid” such as codeine and subsequently to a “strong opioid” such as morphine. Although this algorithm has served as an excellent teaching tool, the management of cancer pain is considerably more complex than this 3-tiered “cancer pain ladder” suggests.

These NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Adult Cancer Pain are unique in several important ways. The NCCN Guidelines identify central principles for assessing and managing cancer pain in adults. First, they list general principles of pain management, followed by guiding principles for assessment, management/intervention, and reassessment. The NCCN Guidelines acknowledge the range of complex decisions faced in the management of these patients. As a

result, they provide dosing guidelines for opioids, nonopioid analgesics, and adjuvant analgesics. They also provide specific suggestions for titration and rotation of opioids, escalation of opioid dosage, management of opioid adverse effects, and when and how to proceed to other techniques/interventions for the management of cancer pain.

Management of Adult Cancer Pain

For management of cancer-related pain in adults, the algorithm distinguishes 3 levels of pain intensity based on a 0 to 10 numerical value obtained using a numerical or pictorial rating scale (with 0 being no pain to 10 being the worst pain). The 3 levels of pain intensity referred to in the algorithm are mild pain (1–3); moderate pain (4–7); and severe pain (8–10).

The NCCN panel recommends that providers consider all pain management interventions in the context of patient-specific goals for comfort and function, as well as safety. Individualized pain treatment should also consider the etiology and characteristics of pain and the patient’s clinical condition. Patients presenting with an acute, severe pain or pain crisis may be candidates for

Adult Cancer Pain

MANAGEMENT STRATEGIES FOR SPECIFIC CANCER PAIN SYNDROMES

Moderate to severe cancer pain is treated with opioids as indicated (PAIN-3 and PAIN-4); these interventions are meant to complement opioid management. Adjuvant analgesics are used depending on the pain diagnosis, comorbidities, and potential for drug interactions. Integrative interventions should also be optimized. (See PAIN-J)

- Pain from mucositis, pharyngitis, and esophagitis:
 - ▶ Gabapentin
 - ▶ Cryotherapy
 - ▶ Local anesthetic formulations/oral care protocols
 - ▶ For more information, see <https://www.ons.org/pep/mucositis>
- Bone pain without oncologic emergency:
 - ▶ NSAIDs, acetaminophen, or steroids^a
See Non-Opioid Analgesic (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs [NSAIDs] and Acetaminophen) Prescribing (PAIN-K*)
 - ▶ Consider bone-modifying agents (eg, bisphosphonates, denosumab).
 - ▶ Diffuse bone pain: Consider hormonal therapy or chemotherapy, corticosteroids^a, and/or systemic administration of radioisotopes.
 - ▶ Local bone pain:
 - ◇ Consider local RT, nerve block (eg, rib pain), vertebral augmentation, or radiofrequency ablation.
 - ◇ Assess for impending fracture with plain radiographs.
 - ▶ Consider physical medicine evaluation.
See Specialty Consultations for Improved Pain Management (PAIN-L*)
 - ▶ Consider orthopedic consultation for stabilization, if feasible.
 - ▶ Consider referral to a pain specialist for interventional consultation. See Interventional Strategies (PAIN-M)
- Bowel obstruction
 - ▶ Evaluate etiology of bowel obstruction. If resulting from cancer, consider surgical intervention.
 - ▶ For medical management of partial bowel obstruction, consider corticosteroids^a and/or metoclopramide.
 - ▶ Palliative management of bowel obstruction could include bowel rest, nasogastric suction (or percutaneous gastrostomy drainage), corticosteroids,^a H2 blockers, anticholinergics (ie, scopolamine, hyoscyamine, glycopyrrolate), and/or octreotide.
- Nerve pain
 - ▶ Nerve compression or inflammation:
 - ◇ Trial of corticosteroids^a
 - ▶ Neuropathic pain:
 - ◇ Trial of antidepressant, see (PAIN-G) and/or
 - ◇ Trial of anticonvulsant, see (PAIN-G) and/or
 - ◇ Consider trial of topical agent, see (PAIN-G)
 - ◇ For refractory pain, consider referral to a pain specialist and/or the use of interventional strategies.
See Interventional Strategies (PAIN-M)
- Painful lesions that are likely to respond to antineoplastic therapies:
 - ▶ Consider trial of radiation, hormones, or chemotherapy.
- For severe refractory pain in the imminently dying, consider palliative sedation (see NCCN Guidelines for Palliative Care[†]).

^aDue to potential impact on immunotherapies or other treatments, the use of steroids should be coordinated with the oncology care team.

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org. †To view the most recent version of these guidelines, visit NCCN.org.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-D

hospital admission to achieve patient-specific goals for comfort and function. It is important to separate pain related to an oncologic emergency from pain not related to an oncologic emergency.

In addition, the algorithm distinguishes pain management approaches in patients not chronically taking opioids (opioid naïve) from patients who have previously taken or are chronically taking opioids for cancer pain (opioid tolerant). It also distinguishes circumstances related to anticipated procedure-related pain and anxiety.

Opioid-tolerant patients are those chronically taking opioids for pain, defined by the US FDA as “patients who are taking at least 60 mg oral morphine per day, 25 mcg transdermal fentanyl per hour, 30 mg oral oxycodone per day, 8 mg oral hydromorphone per day, 25 mg oral oxymorphone per day, or an equianalgesic dose of another opioid for one week or longer.”^{18,19} Therefore, patients who do not meet these criteria of opioid tolerance, based on not having had exposure to opioid doses at least as much as those listed for a week or more, are considered to be opioid naïve.

Management of Pain Related to Oncologic Emergency

An oncologic emergency is defined as a life-threatening event directly or indirectly related to a patient’s cancer or cancer treatment. Pain related to an oncologic emergency includes pain due to bone fracture or impending fracture of weight-bearing bone; epidural or leptomeningeal metastases seen in patients with advanced cancers; pain related to infection; or obstructed or perforated viscus. Pain associated with oncologic emergency should be treated directly while the treatment of the underlying condition proceeds concurrently.

Management of Pain Not Related to Oncologic Emergency

For all patients experiencing pain, care providers should offer psychosocial support and begin educational activities. Psychosocial support is needed to ensure that patients encountering common barriers to appropriate pain management (eg, fear of addiction or side effects, inability to obtain opioids) or needing assistance in managing additional problems (eg, depression, rapidly declining functional status) receive appropriate aid.

Adult Cancer Pain

OPIOID PRINCIPLES, PRESCRIBING, TITRATION, MAINTENANCE, AND SAFETY

Opioids and Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)

- Opioids are the principal analgesics for moderate to severe pain, yet opioids pose risks to patients and society. In 2017, 70,237 drug overdose deaths occurred in the United States, including 47,600 deaths involving opioids. Drug poisoning still remains the number one cause of injury-related deaths.¹ Most people who overdose on prescription opioids not prescribed to them have been given (not bought or stolen) opioids from friends or family. See CDC Drug Overdose Death Data (December 2018).
- Responding to the “public health crisis of addiction, misuse, abuse, overdose, and death,” the FDA established REMS programs for all potent opioid products. See Opioid Drugs and Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Provider and patient education are the principal recommendations of proposed opioid REMS programs. Highlights include:
 - ◊ Patient’s therapeutic response to opioid therapy should be regularly evaluated as to patient treatment goals of therapy.
 - ◊ Prescriber should routinely evaluate each patient for risk factors associated with opioid misuse/abuse/diversion.
 - ◊ Prescriber should educate each patient on safe use, storage, and disposal of opioid. (See PAIN-1*)
 - ◊ Prescriber should routinely monitor patients for opioid misuse or abuse. Different screening tools have been described for this purpose but have yet to be evaluated in cancer-related pain.² If signs of aberrant opioid use are observed, consider limiting or restricting use accordingly to avoid risk of diversion.
 - ◊ Make use of state PDMPs if available. The National Association of State Controlled Substances Authorities (<http://www.nascsa.org/index.htm>) maintains a database of state PDMP contacts.
- REMS programs are currently in place for:
 - ▶ All transmucosal fentanyl products (registration is required in order to prescribe these agents) (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM289730.pdf>)
 - ▶ Long-acting, extended-release formulations of opioids (eg, hydrocodone ER, hydromorphone ER, morphine ER, oxycodone ER, oxymorphone ER, tapentadol ER) (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM311290.pdf>)
 - ▶ Methadone tablets and solutions that are indicated for use as analgesics
 - ▶ Fentanyl or buprenorphine-containing transdermal delivery systems
 - ▶ It is important for doctors to be aware of the range of opioid use patterns to detect any potential aberrant behaviors. (See PAIN-E 3 of 13*)
- Potential risk factors for misuse/abuse include:
 - ▶ Patients with a history of prescription, illicit drug, or alcohol dependence/substance abuse
 - ▶ Patients who have a history of binge drinking or peers who binge drink
 - ▶ Patients who have a family history of substance abuse
 - ▶ Patients with a history of psychiatric disorder, including anxiety, depression, ADHD, PTSD, bipolar disorder, or schizophrenia
 - ▶ Patients who have a history of sexual abuse victimization may be at increased risk for prescribed medication misuse/abuse
 - ▶ Young age (>45 years)
 - ▶ Patients with a history of legal problems or incarceration
 - ▶ Medication-assisted treatment for substance use disorder. Patients receiving treatment for addiction should be encouraged to continue with therapy and pain management should be carried out in coordination with an addiction specialist.

¹Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015 Jan;372(3):241-8. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa1406143#t=article>.

²Anghelescu DL, Ehrentraut JH, Faughnan LG, et al. Opioid misuse and abuse: risk assessment and management in patients with cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1023-1031.

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-E
2 OF 13

The patient and the family/caregiver must be educated regarding pain management and related issues.^{20,21} Patients should be reevaluated at each contact and as needed to meet their goals for comfort and function.

Although pharmacologic analgesics, including non-opioids (such as NSAIDs or acetaminophen), opioids, and adjuvant analgesics (such as antidepressants, anticonvulsants, topical agents, and corticosteroids) are the cornerstone of cancer pain management, they are not always adequate and are associated with adverse effects. Optimal use of nonpharmacologic integrative interventions (physical, cognitive modalities, and spiritual) may serve as valuable additions to pharmacologic interventions.

When deciding on the most appropriate medication, the patient’s pain diagnosis, comorbid conditions, and potential drug interactions should be considered. Addition of adjuvant analgesics for specific pain syndromes should be considered for all groups of patients. Adjuvant analgesics may be used as the main analgesics (especially for neuropathic pain), or to enhance the effects of opioid- or nonopioid (eg, NSAIDs, acetaminophen) analgesics.²²

For opioid-naïve patients (as defined previously) experiencing mild pain intensity (rating of 1–3), treatment

with nonopioid analgesics such as NSAIDs or acetaminophen and adjuvant analgesics should be considered before opioid analgesics unless they are contraindicated due to adverse effects or potential drug interactions. Opioid-naïve patients experiencing moderate pain (ie, pain intensity rating, 4–7) should receive nonopioid and adjuvant therapies, as appropriate, with titration of short-acting opioids as needed (see PAIN-3, page 978). Short-acting formulations have the advantage of rapid onset of analgesic effect. The route of administration of opioid is decided (oral vs intravenous) based on what is best suited to the patient’s ongoing analgesic needs.

Opioid-tolerant patients (as defined previously) who are experiencing mild pain (rating, 1–3) should continue to receive nonopioid and adjuvant therapies as appropriate. The need for opioid analgesics should be reevaluated and gradual dose reduction may be initiated, if indicated. Opioid-tolerant patients who are experiencing moderate pain (rating, 4–7) should continue nonopioid and adjuvant therapies, as appropriate, with short-acting opioids, as needed. Short-acting opioids should be titrated with the goal of increasing the daily dose by

Adult Cancer Pain

OPIOID PRINCIPLES, PRESCRIBING, TITRATION, MAINTENANCE, AND SAFETY

Principles of Opioid Dose Reduction

- Consider opioid dose reduction by 10% to 20% when possible; situations that may warrant dose reduction include:
 - ▶ Patient never or rarely needs breakthrough analgesic
 - ▶ Completion of acute pain event
 - ▶ Improvement of pain control through use of non-opioid pain management therapies
 - ▶ Well-controlled pain in the setting of stable disease
- If patient is experiencing unmanageable adverse effects and pain is ≤ 3 (mild), consider downward dose titration by approximately 10% to 25% and reevaluate. Close follow-up is required to make sure that the pain does not escalate, and that the patient does not develop symptoms of withdrawal.
 - ▶ If patient has significant safety issues (eg, marked sedation due to sepsis), opioid dose reduction by 50% to 75% may be necessary.
- If pain is worsened with increasing dose, consider opioid hyperalgesia; opioid dose reduction or rotation with attention to other pain therapies may be indicated.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-E
5 OF 13

30%–50% until pain relief is achieved (see PAIN-4, page 979).

In cases of acute, severe pain or pain crisis, hospital or inpatient hospice admission may be considered to achieve patient-specific goals for comfort and function (see “Management of Pain Crisis” in the complete version of these guidelines, at NCCN.org).

The use of opioid analgesics is potentially associated with substantial adverse effects. The management of common opioid-induced adverse effects should be started simultaneously with the start of opioid therapy. Opioid-induced bowel dysfunction should be anticipated and treated prophylactically with a stimulating laxative to increase bowel motility, as indicated.²³

Patients with chronic persistent pain managed by stable doses of short-acting opioids should be provided with round-the-clock extended-release (ER) or long-acting (LA) formulation opioids with provision of a “rescue dose” to manage breakthrough or transient exacerbations of pain. The rescue dose is usually equivalent to 10%–20% of the total opioid daily consumption and may be given every hour as needed during severe exacerbations of pain. Opioids with a

rapid onset and short duration are preferred as rescue doses. The repeated need for numerous rescue doses per day may indicate the need to adjust baseline treatment.

Subsequent Management of Cancer Pain

Subsequent treatment is based on the patient’s continued pain rating score and function and evidence of appropriate use of treatments. Approaches for all pain intensity levels must include psychosocial support and education for patients and their families/caregivers. For all levels of pain requiring ongoing use of an opioid, opioid doses should be administered on a routine schedule with rescue doses as needed. Constipation should be routinely evaluated and managed.

If pain at any time is severe, not improved, or increased, the working diagnosis must be reevaluated and comprehensive pain assessment must be performed. For patients unable to tolerate dose escalation of their current opioid due to adverse effects, an alternate opioid must be considered. Addition of adjuvant analgesics should be reevaluated to either enhance the analgesic

Adult Cancer Pain

OPIOID PRINCIPLES, PRESCRIBING, TITRATION, MAINTENANCE, AND SAFETY

Strategies to Maintain Patient Safety and Minimize the Risk of Opioid Misuse and Abuse During Chronic Opioid Use

- Use caution when combining opioid medications with other medications that have a sedating effect (eg, benzodiazepines). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm518672.pdf>
- **Risk assessment** prior to and during treatment is recommended, although current assessment tools have not been validated in the setting of cancer care and clinical judgment should be exercised.
 - ▶ The Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised (SOAPP-R)
 - ▶ The Opioid Risk Tool (ORT)
 - ▶ Current Opioid Misuse Measure (COMM)
 - ▶ Comprehensive psychological evaluation can be helpful in assessing risk for substance use disorders.
- **Educate** regarding the potential risks and benefits of opioid therapy; educate regarding not sharing opioids with family members or friends.
 - ▶ Discuss the purpose of the assessment and reassure that responses will not prevent receiving appropriate treatment.
 - ▶ Provide guidance and education about the potential for diversion and misuse of opioids and the addictive potential associated with prescription opioids.
- **Support for high-risk patients** who exhibit one or more opioid misuse and abuse risk factors may benefit from additional education and support services. Behavioral and cognitive-behavioral interventions may increase a patient's ability to implement problem-solving strategies and reduce the impact of modifiable risk factors.
 - ▶ Consider referral to multidisciplinary team including an addiction specialist.
 - ▶ Consider encouraging naloxone availability for administration by caregivers as needed for patients taking opioids who are at high risk for respiratory depression and sedation.
 - ◊ Ensure education of caregivers in the proper indications and usage of naloxone. <https://www.samhsa.gov/capt/tools-learning-resources/opioid-overdose-prevention-toolkit>
 - ▶ Counsel high-risk patients that continuation of opioid therapy is contingent upon appropriate, safe use of prescribed analgesics.
 - ▶ Pain medication diaries are recommended for patients to document the dose and/or number of tablets and the date and time taken.
 - ▶ Pill counts may be used at outpatient visits or by home health/hospice to assist in correct use of medication.
 - ▶ Urine drug testing at baseline and during treatment should be considered to help document opioid analgesic adherence, detect illegal drug use, and identify opioid diversion.
 - ▶ Increase frequency of outpatient visits weekly, if possible, and/or reduce quantity of drug prescribed per prescription.
 - ▶ Consider utilizing programmable electronic medication dispensers.
 - ▶ Consider earlier referral to interventional pain specialist to maximize non-opioid options for pain control.
- **Educate regarding safe manipulation, storage, and disposal of controlled substances.** These interventions contribute to maintaining a safe community and minimize opioid misuse and abuse in the community.
 - ▶ Encourage use of community take-back programs for disposal of unneeded controlled substances where available; otherwise, FDA regulations recommend flushing unneeded opioids down the toilet: http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/SafeDisposalofMedicines/ucm186187.htm#Flush_List

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-E
6 OF 13

effect of the opioids or in some cases to counter the adverse effects associated with the opioids.²³ Optimal use of nonpharmacologic integrative interventions (physical, cognitive modalities, and spiritual) may serve as valuable additions to pharmacologic interventions. Given the multifaceted nature of cancer pain, additional interventions for specific cancer pain syndromes and specialty consultation must be considered to provide adequate analgesia. If the patient is experiencing pain of moderate intensity of 4 to 7, with inadequate pain relief on the ongoing opioid regimen, the titration of the opioid may be continued or increased. In addition, as with patients experiencing severe pain, addition of adjuvant analgesics, additional interventions for specific cancer pain syndromes, and specialty consultation must be considered.

For patients experiencing mild pain, if they have adequate analgesia but intolerable or unmanageable adverse effects, the analgesic dose may be reduced by 10% to 25% of the current opioid dose. Addition of adjuvant analgesics may be considered. The need for opioid analgesics should be frequently reassessed and the dose reduced if appropriate.

Pharmacologic Interventions for Cancer Pain Management

Optimal management of cancer pain is often accomplished by using a combination of pharmacologic and nonpharmacologic therapies. Pharmacologic therapies may include nonopioid analgesics (such as acetaminophen or an NSAID), adjuvant analgesics (antidepressants, anti-convulsants, topical agents, and corticosteroids), and/or opioid analgesics.

Nonopioid Analgesics

Acetaminophen

Acetaminophen has analgesic and antipyretic, but not anti-inflammatory properties.²⁴ Recent attention has been drawn toward the relative limited efficacy and significant adverse effects of acetaminophen, particularly hepatic toxicity and possibly renal impairment.^{25,26} Concerns are compounded by the inclusion of acetaminophen in a variety of prescription opioid preparations (eg, in combination with hydrocodone or codeine), as well as in a wide selection of over-the-counter products. Due to concerns about liver toxicity, the NCCN panel advises that

Adult Cancer Pain

OPIOID PRINCIPLES, PRESCRIBING, TITRATION, MAINTENANCE, AND SAFETY

Table 1. Oral and Parenteral Opioid Equivalences and Relative Potency of Drugs as Compared with Morphine Based on Single-Dose Studies

Opioid Agonists	Parenteral Dose	Oral Dose	Factor (IV to PO)	Duration of Action ¹³
Morphine ^{4,5}	10 mg	30 mg	3	3–4 h
Hydromorphone ⁴	1.5 mg	7.5 mg	5	2–3 h
Fentanyl ⁶	0.1 mg	–	–	–
Methadone ^{7,8}	–	–	–	–
Oxycodone	–	15–20 mg	–	3–5 h
Hydrocodone ⁹	–	30–45 mg	–	3–5 h
Oxymorphone	1 mg	10 mg	10	3–6 h
Codeine ^{4,10}	–	200 mg	–	3–4 h
Tramadol ¹¹	100 mg	300 mg	3	–
Tapentadol ¹²	–	75–100 mg	–	–

NOT RECOMMENDEDMeperidine¹⁴Mixed agonist-antagonists¹⁵
(pentazocine, nalbuphine,
butorphanol)See Miscellaneous Analgesics
(PAIN-E 8 of 13)

⁴Codeine, morphine, hydromorphone, hydrocodone, and oxymorphone should be used with caution in patients with fluctuating renal function due to potential accumulation of renally cleared metabolites—monitor for neurologic adverse effects.

⁵Conversion factor listed for chronic dosing.

⁶On single-dose administration, 10 mg IV morphine is equivalent to approximately 100 mcg IV fentanyl but with chronic fentanyl administration, the ratio of 10 mg IV morphine is equivalent to approximately 250 mcg IV fentanyl. For transdermal fentanyl conversions, (See PAIN-E 10 of 13*).

⁷Long half-life: observe for drug accumulation and adverse effects, especially over first 4–5 days. In some individuals, steady state may not be reached for several days to 2 weeks. Methadone is typically dosed every 8–12 h.

⁸The oral conversion ratio of methadone varies. PRACTITIONERS ARE ADVISED TO CONSULT WITH A PAIN OR PALLIATIVE CARE SPECIALIST IF THEY ARE UNFAMILIAR WITH METHADONE PRESCRIBING. (See Special Notes Regarding Oral Methadone, PAIN-E 12 of 13*).

⁹Equivalence data not substantiated. Clinical experience suggests use as a mild, initial-use opioid but effective dose may vary. Immediate-release hydrocodone is only available commercially combined with acetaminophen (325 mg/tablet) or ibuprofen (200 mg/tablet). The FDA has limited the amount of acetaminophen in all prescription drug products to no more than 325 mg per dosage unit. Dosage must be monitored for safe limits of acetylsalicylic acid (ASA) or acetaminophen.

¹⁰Codeine has no analgesic effect unless it is metabolized into morphine by hepatic enzyme CYP2D6 and then to its active metabolite morphine-6-glucuronide by phase II metabolic pathways. Individuals with low CYP2D6 activity may receive no analgesic effect from codeine, but rapid metabolizers may experience toxicity from higher morphine production. Dosage must be monitored for safe limits as it may be available in combination with ASA or acetaminophen. Dose listed refers only to opioid portion.

¹¹The manufacturer recommends a maximum single dose of tramadol not to exceed 100 mg, with a maximum daily dose of 400 mg for IR formulations (300 mg/d in older adults, 200 mg/d for renal impairment) or 300 mg/d for ER formulations.

¹²The maximum daily dose for tapentadol ER is 500 mg, or 600 mg IR (lower doses are recommended for moderate hepatic impairment; avoid with severe impairment).

¹³Shorter time generally refers to parenterally administered opioids (except for controlled-release products, which have some variability); longer time generally applies to oral dosing.

¹⁴Not recommended for cancer pain management because of CNS toxic metabolite - normeperidine.

¹⁵Mixed agonists-antagonists have limited usefulness in cancer pain; however, they can be used to treat opioid-induced pruritus. They should NOT be used in combination with opioid agonist drugs. Converting from an agonist to an agonist-antagonist could precipitate a withdrawal crisis in the opioid-dependent patient.

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-E
7 OF 13

acetaminophen should be used with caution or not used at all with combination opioid-acetaminophen products to prevent excess acetaminophen dosing (see PAIN-K 1 of 2, available online, in these guidelines, at NCCN.org).

The FDA recommends that patients be advised to limit daily acetaminophen intake to a maximum of 4 g, and imposes a limit of 325 mg of acetaminophen per tablet, capsule, or other dosage unit in prescription products to reduce the risk of severe liver injury from acetaminophen overdosing, an adverse event that can lead to liver failure and death.²⁷ The FDA has issued a boxed warning to communicate the risk of severe liver injury associated with acetaminophen to health care professionals. In addition, companies are required to add a new warning about the risk of allergic reactions, including anaphylaxis, to the label of all prescription acetaminophen-containing products.²⁷ Due to concerns of hepatic toxicity, the NCCN panel suggests that providers consider limiting chronic administration of acetaminophen to 3 g or less per day.

NSAIDs

NSAIDs produce analgesia by blocking the biosynthesis of prostaglandins, inflammatory mediators that initiate,

cause, intensify, or maintain pain. History of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding, advanced age (>60 years old), male gender, and concurrent corticosteroid or anticoagulant therapy should be considered before NSAID administration to prevent upper gastrointestinal tract bleeding and perforation. The risk of gastrointestinal bleeding is increased in patients with untreated *H. pylori* infection and with chronic, rather than short-term, use of NSAIDs. As prophylaxis for NSAID peptic ulceration, consider adding misoprostol or proton pump inhibitors. Well-tolerated proton pump inhibitors are recommended to reduce gastrointestinal adverse effects induced by NSAIDs. The FDA cautions that the concomitant use of an NSAID with aspirin may reduce the cardioprotective efficacy of aspirin,²⁸ and concomitant use of an NSAID and low-dose (or cardioprotective) aspirin may increase the risk of gastrointestinal bleeding.^{29,30} The NCCN panel recommends avoiding concurrent use or administering these agents separately (see PAIN-K 1 of 2, available online, in these guidelines, at NCCN.org).

NSAIDs should be prescribed with caution in patients older than 60 years of age or in those having compromised fluid status, renal insufficiency, concomitant

Adult Cancer Pain

OPIOID PRINCIPLES, PRESCRIBING, TITRATION, MAINTENANCE, AND SAFETY MISCELLANEOUS ANALGESICS

Mixed-mechanism drugs:

- Tramadol is a weak mu-opioid agonist with some norepinephrine and serotonin reuptake inhibition used for mild to moderate pain. A maximum daily dose of 400 mg (100 mg four times daily) is recommended for adults with normal hepatic and renal function, and lower daily doses are recommended for older adults (≥75 years) and those with hepatic and/or renal dysfunction, to reduce the risk of seizures. Even at a maximum dose of 100 mg four times a day, tramadol is less potent than other opioid analgesics such as morphine.
- Tapentadol¹⁶ is a mu-opioid analgesic with norepinephrine reuptake inhibition for treatment of moderate to severe pain. Typical doses would start at 50 to 100 mg PO every 4 hours as needed, with a maximal daily dose of 500 mg per day (if using the extended release) or 600 mg per day (if using the immediate release only) due to lack of published data regarding higher doses. Some comparative data suggest tapentadol may have a lower incidence of GI adverse effects than oxycodone.
- Tramadol and tapentadol should be used with caution or avoided in patients taking other serotonergic or monoamine oxidase inhibitor (MAOI)-like medications (eg, tricyclic antidepressants [TCAs], selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs]) due to risk of serotonin syndrome.

Partial agonists:

- Transdermal buprenorphine,¹⁷ a partial mu-agonist, has been approved for chronic pain. Buprenorphine patch at lowest dose (5 mcg/hour) may be used in opioid-naïve patients requiring initiation of long-acting opioid therapy. Because buprenorphine is a partial mu-receptor agonist, it exhibits a ceiling to analgesic efficacy and may precipitate withdrawal symptoms if administered to individuals currently taking a high-dose opioid. FDA guidelines recommend limiting dose to 20 mcg per hour due to concern for QT prolongation. Conversion to buprenorphine from other opioids may be complex; consider pain specialty and/or palliative care consultation.

Non-opioid analgesic (given in collaboration with a pain/palliative care specialist):

- Ketamine¹⁸ is a noncompetitive NMDA receptor antagonist that blocks glutamate. Low (subanesthetic) doses produce analgesia and modulate central sensitization, hyperalgesia, and opioid tolerance. There are only limited data regarding the use of ketamine as an adjuvant to opioids for management of cancer pain.
- Intravenous lidocaine infusion may be a useful therapy for refractory pain.¹⁹

¹⁶Hartrick CT, Rodriguez Hernandez JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:283-286.

¹⁷Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, et al. Euromed Communications meeting. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1517-1528.

¹⁸Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.

¹⁹Ferrini R, Paice JA. How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuropathic pain. *J Support Oncol* 2004;2:90-94.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-E
8 OF 13

administration of other nephrotoxic drugs, and renally excreted chemotherapy to prevent renal toxicities. The addition of NSAIDs to opioids has the potential benefit of reducing the opioid dose when sedation, cognitive function, or other central nervous system (CNS) effects of opioid analgesic therapy become burdensome.

In patients at high risk for cardiac toxicities such as those with a history of cardiovascular disease or at risk for cardiovascular disease or complications, NSAIDs should be discontinued if congestive heart failure or hypertension develops or worsens. The FDA has issued a warning that NSAID use may increase the risk of heart attack or stroke.³¹ This risk is present even with short-term use of NSAIDs and increases with higher doses.³² NSAIDs taken with prescribed anticoagulants, such as warfarin or heparin, may significantly increase the risk of bleeding complications. Oral NSAIDs should be avoided in the setting of prophylactic or therapeutic anticoagulation. Topical NSAIDs such as diclofenac gel or patch may be useful in this population. See “page PAIN-K 2 of 2” in the complete version of these guidelines, at NCCN.org, for more information.

Adjuvant Analgesics

The term *adjuvant analgesics* refers to medications that are coadministered to enhance opioid analgesia and possibly reduce adverse effects of opioids by allowing the use of lower doses of opioids. These drugs can be helpful for patients whose pain is only partially responsive to opioids. Clinically, adjuvant analgesics consist of a diverse range of drug classes, including anticonvulsants³³ (eg, gabapentin, pregabalin), antidepressants (eg, selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs], serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants [TCAs]), corticosteroids, and local anesthetics/topical agents (eg, topical lidocaine patch). Adjuvant analgesics are commonly used to help manage bone pain, neuropathic pain, and visceral pain and, if desired or indicated, to reduce the opioid requirement. They are particularly important in treating neuropathic pain (see PAIN-D, page 980 and PAIN-G 2 of 2, page 987).^{34,35}

Physicians should check for drug interactions when prescribing antidepressants, paying particular attention to serotonergic medications (eg, SSRIs) due to risk of serotonin syndrome. Several antidepressants are known

Adult Cancer Pain

OPIOID PRINCIPLES, PRESCRIBING, TITRATION, MAINTENANCE, AND SAFETY

Please note: The conversion ratios in Table 2 should NOT be used when converting from methadone to other opioids. Methadone conversion can be complex and must be individualized for each patient. Assistance from a practitioner familiar with prescribing methadone or a pain/palliative care specialist is recommended.

Convert from Oral Morphine to Oral Methadone²³

1. Calculate the total daily oral morphine dose (or morphine-equivalent dose) the patient is using.
2. Based on the oral morphine dose, use Table 2 to determine the appropriate dose conversion ratio and calculate the oral methadone dose. These ratios take into account the potential for incomplete cross-tolerance and are based on expert consensus.
3. Divide the total daily oral methadone dose into 2–4 daily doses.

Table 2. Dose Conversion Guidelines for Total 24-hour Oral Morphine to Oral Methadone²⁴

ORAL MORPHINE	DOSE CONVERSION GUIDELINES
<60 mg	2–7.5 mg methadone per day
60–199 mg	10:1 (and patient <65 years of age)
≥200 mg	20:1 (and/or patient >65 years of age)

Case example converting oral morphine to oral methadone:

A 50 year old patient is taking oral morphine at 30 mg every 4 hours around the clock for 3-5 days or longer, or similar, prior to conversion to methadone. (Please note that methadone should be reserved for the management of chronic, not acute, pain.)

1. Calculate the total amount of current oral morphine in a 24-hour period for this patient: (30 mg x 6) = 180 mg/day
2. From Table 2 above, calculate equianalgesic dose of oral methadone.
For 180 mg/day of oral morphine : oral methadone, the dose conversion ratio is 10:1. (180 mg/day morphine ÷ 10) = 18 mg/day oral methadone, which is ≈ 15 mg/day oral methadone.
3. Divide the total daily oral methadone dose into 3 daily doses.
(reduced dose of 15 mg/day oral methadone ÷ 3 daily doses) = 5 mg oral methadone every 8 hours.
Discontinue oral morphine 30 mg every 4 hours by a 3-day switch or rapid conversion method when methadone is initiated.

See Special Notes Regarding Oral Methadone (PAIN-E 12 of 13*)

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

²³ Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. J Support Oncol 2003;1:216-220.

²⁴ McPherson ML, Walker KA, Davis MP, et al. Safe and appropriate use of methadone in hospice and palliative care: expert consensus white paper. Journal of Pain and Symptom Management (2019). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.12.001>. [Epub ahead of print.]

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-E
13 OF 13

inhibitors of hepatic drug metabolism via inhibition of cytochrome P450 enzymes, especially CYP2D6. Tamoxifen is an estrogen receptor blocker commonly used in patients with hormone receptor-positive breast cancer. Tamoxifen undergoes extensive hepatic metabolism, and inhibition of CYP2D6 decreases production of tamoxifen active metabolites, potentially limiting tamoxifen efficacy. Although some clinical studies indicate increased risk of breast cancer recurrence in tamoxifen-treated patients with breast cancer also treated with SSRI antidepressants versus those receiving tamoxifen alone,³⁶ other studies have not shown this effect.^{37,38} If concomitant use of an SSRI is required in a patient receiving tamoxifen, use of a mild CYP2D6 inhibitor (sertraline, citalopram, venlafaxine, escitalopram) may be preferred over a moderate-to-potent inhibitor (paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, bupropion, duloxetine).³⁶

The most commonly used anticonvulsant drugs for the treatment of cancer pain are gabapentin and pregabalin.³⁹ They have been studied primarily in noncancer neuropathy syndromes,⁴⁰ although data exist supporting their use for treatment of cancer pain in conjunction with opioids.^{41,42} Gabapentin has been reported to reduce

mucositis pain in patients receiving concomitant radiotherapy and chemotherapy.⁴³ When compared in a prospective, randomized, open-label trial, pregabalin relieved neuropathic cancer-related pain more effectively than transdermal fentanyl.⁴⁴

Corticosteroids have long been used to relieve neuropathic pain syndromes and have also been effective for treating bone pain due to their anti-inflammatory effects and use in relieving malignant intestinal obstruction.^{22,45} A 2015 Cochrane review summarized the existing data for corticosteroid use in cancer pain.⁴⁶

Cannabinoids and Medical Marijuana/Cannabis

In the context of shifting legality, many patients with cancer are using cannabinoids or medical marijuana for treatment of cancer- or cancer treatment-related symptoms.^{47,48} To date, the FDA has approved 3 cannabinoids: dronabinol, nabilone, and cannabidiol.⁴⁹ Dronabinol and nabilone (both tetrahydrocannabinol [THC] or THC-mimics) have been approved to treat refractory nausea and vomiting associated with cancer treatment, dronabinol has also been approved to treat anorexia and weight loss related to AIDS. Cannabidiol has

Adult Cancer Pain

ADJUVANT ANALGESICS FOR NEUROPATHIC PAIN (ANTIDEPRESSANTS, ANTICONVULSANTS, TOPICAL AGENTS, AND CORTICOSTEROIDS)

Examples of Adjuvant Analgesics Use

- Extrapolated from non-cancer neuropathic pain management
- Both antidepressants and anticonvulsants are frequently used as an adjuvant analgesic in combination with an opioid to treat neuropathic components of pain.
- **Antidepressants:** Analgesic effectiveness is not dependent on its antidepressant activity. Effective analgesic dose 1) may be lower than that required to treat depression; and 2) the onset of analgesic relief may occur earlier than anti-depressive effects.
 - ▶ Frequently used as an adjuvant analgesic in combination with an opioid for the neuropathic component of the pain.
 - ▶ Check for drug interactions with special regard to serotonergic medications due to risk for serotonin syndrome.
 - ▶ TCAs (eg, amitriptyline, imipramine, nortriptyline, desipramine)
 - ◊ TCAs should be used with caution in patients with conduction abnormalities, including QTc prolongation, or ischemic heart disease
 - ◊ Start with low dose and increase every 5–7 days if tolerated (eg, nortriptyline and desipramine starting dose 10–25 mg with nightly increase to 50–150 mg nightly). The tertiary amines (ie, amitriptyline, imipramine) may be more efficacious but secondary amines (ie, nortriptyline, desipramine) are better tolerated. Anticholinergic adverse effects such as sedation, dryness of mouth, and urinary hesitancy are more likely to occur with amitriptyline and imipramine.
 - ▶ Other examples:
 - ◊ Duloxetine- Starting dose 20–30 mg daily, increase to 60–120 mg daily
 - ◊ Venlafaxine- Starting dose 37.5 mg daily, increase to 75–225 mg daily
- **Anticonvulsants:** Frequently used as an adjuvant analgesic in combination with an opioid for the neuropathic component of the pain.
 - ▶ Anticonvulsants examples:
 - ◊ Gabapentin- Starting dose 100–300 mg nightly, increase to 900–3600 mg daily in divided doses 2–3 times a day. Dose increments of 50%–100% should occur every 3 days. Slower titration is needed for the elderly or medically frail. Dose adjustment is required for those with renal insufficiency.
 - ◊ Pregabalin- Starting dose 25 mg nightly, with increasing dose frequency to 2–3 times a day, and increasing dose increments of 50%–100% every 3 days to a maximum daily dose of 600 mg. Slower titration is needed for the elderly or medically frail. Dose adjustment is required for those with renal insufficiency. Pregabalin is more efficiently absorbed through the GI tract than gabapentin.
 - ◊ Consider other anticonvulsant agents, many of which have been shown to have efficacy in non-cancer neuropathic pain.
 - ▶ **Topical agents:** Act locally and may be used as an adjuvant analgesic in combination with an opioid, antidepressant, and/or an anticonvulsant.
 - ▶ Topical agent examples:
 - ◊ Lidocaine patch- 5% - Apply daily to the painful site. Minimal systemic absorption.
- **Corticosteroids:** Typically dexamethasone (due to less mineralocorticoid effect). Long half-life of these drugs allows for once-daily dosing, preferably in the morning due to their stimulating effect and to prevent nighttime insomnia. Useful in the acute management of a pain crisis when neural structures or bones are involved. Long-term adverse effects are significant.

Note: Some SSRI and SNRI antidepressants may inhibit the conversion of tamoxifen to its active metabolite, thereby decreasing the effectiveness of tamoxifen. See Discussion.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-G
2 OF 2

been approved to treat seizures associated with rare forms of severe epilepsy. Although medical marijuana has been legalized in many states, it has not been FDA-approved for any indication.⁴⁹ Furthermore, the US Drug Enforcement Administration classifies marijuana as a Schedule I substance, meaning that it has a high potential for abuse, no currently accepted medical use in treatment in the United States, and a lack of accepted safety for use under medical supervision.⁵⁰ Regardless, use of medical marijuana is common among patients with cancer, with some recent studies reporting that as many as 24% to 40% of patients with cancer in the United States use marijuana.^{51,52} Therefore, providers should assess for cannabinoid/medical marijuana use and provide education on state and federal regulations, as appropriate.

Data supporting the use of cannabinoids as adjuvant analgesics for treatment of cancer pain are extremely limited and the results from what little data exist are somewhat conflicting. Although 2 randomized, placebo controlled trials have shown that nabiximols (cannabis extract that contains both THC and cannabidiol; it is not approved for use in the United States) significantly

reduced cancer-related pain compared with placebo in patients with inadequate analgesia despite chronic opioid administration,^{53,54} THC extract alone did not show a significant benefit compared with placebo.⁵³ Another randomized study reported no significant benefit of nabiximols compared with placebo for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain.⁵⁵ In these studies, the most commonly reported adverse events associated with nabiximols were somnolence, fatigue, dizziness, confusion, nausea, dry mouth, and hypotension, although these were noted to be dose-dependent and generally manageable.^{53–55} The route of administration can also affect the safety profile of medical marijuana. A recent observational study in a state with legalized marijuana reported that although edible cannabis products accounted for only 0.32% of sales between 2014 and 2016, they accounted for 10.7% of emergency department visits during that time period.⁵⁶ The adverse effects that prompted the emergency department visits also differed by route of exposure, with cannabinoid hyperemesis syndrome more common for inhaled cannabis and acute psychiatric symptoms, intoxication, and cardiovascular symptoms more common

Adult Cancer Pain

INTEGRATIVE INTERVENTIONS

Consider integrative interventions in conjunction with pharmacologic interventions as needed. Integrative interventions may be especially important in vulnerable populations (eg, frail, elderly) in whom standard pharmacologic interventions may be less tolerated or based on patient preference. The utility of integrative interventions underscores the necessity for pain management to be carried out with a team approach that contains a wide range of treatment options. (See PAIN-L*)

Pain likely to be relieved or function improved with cognitive, physical, or interventional modalities:

- **Cognitive modalities**
 - ▶ Mindfulness-based stress reduction
 - ▶ Imagery
 - ▶ Hypnosis
 - ▶ Biofeedback
 - ▶ Acceptance-based training
 - ▶ Distraction training
 - ▶ Relaxation training
 - ▶ Active coping training
 - ▶ Graded task assignments, setting goals, pacing, and prioritizing
 - ▶ CBT, cognitive restructuring
 - ▶ Behavioral activation
- **Physical modalities**
 - ▶ Bed, bath, and walking supports
 - ▶ Positioning instruction
 - ▶ Instruction in therapeutic and conditioning exercise
 - ▶ Energy conservation, pacing of activities
 - ▶ Massage
 - ▶ Heat and/or ice
 - ▶ Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)
 - ▶ Acupuncture or acupressure
 - ▶ Ultrasonic stimulation
- See **Interventional Strategies (PAIN-M)**
- **Spiritual care** (See NCCN Guidelines for Distress Management†)

†To view the most recent version of these guidelines, visit NCCN.org. *Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved.
The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-J

for edible cannabis.⁵⁶ The authors propose that the delayed onset of effect associated with the edible route may lead users to repeat the dose, potentially resulting in delayed higher plasma concentrations.

Opioids and Miscellaneous Analgesics

While starting therapy, attempts should be made to determine the underlying pain mechanism and diagnose the pain syndrome. Optimal analgesic selection will depend on the patient's pain intensity, any current analgesic therapy, and concomitant medical illness. An individual approach should be used to determine opioid starting dose, frequency, and titration to achieve a balance between pain relief and medication adverse effects.

Pure agonists (such as morphine, oxycodone, hydromorphone, and fentanyl) are the most commonly used medications in the management of cancer pain. The short half-life opioid agonists (morphine, hydromorphone, fentanyl, and oxycodone) are preferred, because they can be more easily titrated than the long half-life opioids (methadone and levorphanol).⁵⁷ A randomized trial compared the efficacy of low-dose morphine, a "strong" opioid agonist, to "weak opioids" (ie, codeine, codeine

plus acetaminophen, or tramadol) for treating moderate-intensity cancer pain. Among the 240 patients with cancer enrolled in the trial, low-dose morphine had a significantly higher response rate and earlier onset of response compared with weak opioids. Opioid-related adverse effects were comparable across the 2 treatment groups, and overall well-being/symptom burden was rated as significantly better in the low-dose morphine arm.⁵⁸

Morphine, hydromorphone, hydrocodone, oxycodone, and codeine should be used with caution in patients with fluctuating renal function due to potential accumulation of renally cleared metabolites that may cause neurologic toxicity.^{59–61}

Morphine

Morphine is a mu-opioid receptor agonist and weak kappa receptor agonist. Morphine is available in a wide range of formulations and routes, including oral, parenteral, and rectal delivery.⁶² In a patient who has not been exposed to opioids in the past, morphine is generally considered the standard starting drug of choice.^{63,64} Oral administration is the preferred route. An initial oral

Adult Cancer Pain

INTERVENTIONAL STRATEGIES

Interventional consultation¹

- Major indications for referral:
 - ▶ Pain likely to be relieved with nerve block (eg, pancreas/upper abdomen with celiac plexus block, lower abdomen with superior hypogastric plexus block, intercostal nerve)
 - ▶ Failure to achieve adequate analgesia and/or the presence of intolerable adverse effects (may be handled with intraspinal agents, blocks, spinal cord stimulation, or destructive neurosurgical procedures)
- Commonly used interventional procedures:
 - ▶ Regional infusions (requires infusion pump)
 - ◊ Epidural: easy to place, requires the use of an externalized catheter/pump; for infusions of opioids, local anesthetics, and clonidine; useful for acute postoperative pain; use beyond several days to a few weeks is limited by concerns for catheter displacement and infection
 - ◊ Intrathecal: easy to internalize to implanted pump; for infusions of opioids, local anesthetics, clonidine, and ziconotide; implanted infusion pumps may be costly, refills require technical expertise
 - ◊ Regional plexus: for infusions of local anesthetics, to anesthetize single extremity; use beyond several days to a few weeks is limited by concerns for catheter displacement and infection
 - ▶ Percutaneous vertebroplasty/kyphoplasty
 - ▶ Neurodestructive procedures for well-localized pain syndromes (spinal analgesics are used more frequently)
 - ◊ Head and neck: peripheral neurolysis generally associated with sensory and/or motor deficit
 - ◊ Upper extremity: brachial plexus neurolysis
 - ◊ Thoracic wall: epidural or intrathecal, intercostal, or dorsal root ganglion neurolysis
 - ◊ Upper abdominal pain (visceral): celiac plexus block, thoracic splanchnicectomy
 - ◊ Pelvic pain: superior hypogastric plexus block
 - ◊ Rectal/perineal pain: intrathecal neurolysis, midline myelotomy, superior hypogastric plexus block, or ganglion impar block
 - ◊ Unilateral pain syndromes: cordotomy
 - ◊ Consider intrathecal L/S phenol block
 - ▶ Neurostimulation procedures for cancer-related symptoms (ie, peripheral neuropathy, neuralgias, complex regional pain syndrome)
 - ▶ Radiofrequency ablation for bone lesions

If interventional approaches are appropriate

- Evaluate which pain site can be relieved
- Verify that interventional technique will provide sufficient benefit
- ▶ If interventional treatment is undertaken and is successful, patient may require significant reduction in systemic opioid

If interventional approaches are not appropriate²

- Reassess therapeutic plan

¹Patient prognosis should be communicated to interventional pain colleagues as an important consideration when selecting interventional pain therapies.

²Infection, coagulopathy, very short or lengthy life expectancy, distorted anatomy, patient unwillingness, medications that increase risk for bleeding (eg, anti-angiogenesis agents such as bevacizumab), or technical expertise is not available.

Version 3.2019, 06/24/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAIN-M

dose of 5 to 15 mg of oral short-acting morphine sulfate or equivalent is recommended for opioid-naïve patients. Patients presenting with severe pain needing urgent relief should be treated with parenteral opioids, usually administered by the intravenous or subcutaneous route. If given parenterally, the equivalent dose is one-third of the oral dose.⁶⁵ An initial dose of 2 to 5 mg of intravenous morphine sulfate or equivalent is recommended for opioid-naïve patients. Morphine-6-glucuronide, an active metabolite of morphine, contributes to analgesia and may worsen adverse effects because it accumulates in patients with renal insufficiency.^{66,67}

Fentanyl

Fentanyl is a highly lipid-soluble mu-opioid receptor agonist that can be administered by the parenteral, spinal, transdermal, transmucosal, buccal, and intranasal routes.^{68,69} Transdermal fentanyl is not indicated for rapid opioid titration and should be recommended only after pain is adequately managed by other opioids in opioid-tolerant patients.⁷⁰ It is usually the treatment of choice for patients who are unable to swallow, patients with poor tolerance to morphine, and patients with poor

compliance. Findings from a Cochrane Database review support the efficacy of transdermal fentanyl for relieving moderate to severe cancer pain and suggest a reduction in opioid-related constipation compared with oral morphine regimens.⁷¹ Another meta-analysis of randomized controlled trials reported similar results, showing similar effectiveness of cancer pain management between transdermal fentanyl and oral morphine, but lower rates of constipation, nausea, vomiting, drowsiness, and urinary retention with transdermal fentanyl.⁷² Conversion from intravenous fentanyl continuous infusion basal rate via patient-controlled analgesia to transdermal fentanyl can be accomplished effectively using a 1:1 conversion ratio.⁷³ Transmucosal fentanyl may be considered in opioid-tolerant patients for brief episodes of incident pain not attributed to inadequate dosing of an around-the-clock opioid. Data do not support a specific transmucosal fentanyl dose equianalgesic to other opioids or between different transmucosal formulations. There are data showing that transmucosal immediate release fentanyl is effective in treatment of breakthrough pain in patients with cancer.^{74–76}

Hydrocodone

Hydrocodone is a mu- and delta-opioid receptor agonist that may be approximately equipotent with oral morphine; however, its equivalence data are not substantiated.⁶⁸ Clinical experience suggests use as a mild, initial use opioid, but effective dose may vary. Hydrocodone is available in immediate-release (IR) formulations mixed with acetaminophen or ibuprofen. Hydrocodone ER preparations (without added nonopioid analgesics) are available.

Codeine

Codeine is a weak mu- and delta-opioid receptor agonist with little direct analgesic effect; it is a prodrug that is hepatically metabolized to codeine-6-glucuronide, norcodeine, morphine, morphine-3-glucuronide, morphine-6-glucuronide, and normorphine.^{68,77} This process is largely through the action of the cytochrome P450 enzyme, CYP2D6. It is important to note that CYP2D6 exhibits polymorphism between various ethnic groups and between individuals. A significant portion of individuals who are poor metabolizers would obtain reduced or no analgesic effects from codeine administration.⁷⁸ Conversely, rapid metabolizers may experience toxicity after codeine administration from more rapid morphine production.⁷⁸

Hydromorphone

Hydromorphone is primarily a mu-opioid receptor agonist and weak delta-opioid receptor agonist that has properties similar to morphine and is available in oral tablets, liquids, suppositories, and parenteral formulations.^{68,79} Some evidence suggests that the metabolite of hydromorphone may lead to opioid neurotoxicity, including myoclonus, hyperalgesia, and seizures.⁸⁰ This metabolite may be more neurotoxic than the morphine metabolite.⁸¹ In a prospective, open-label trial of 879 patients with cancer, hydromorphone effectively reduced pain that was inadequately controlled by other analgesics.⁸² Additionally, randomized controlled trials (RCTs) have shown the clinical noninferiority of once-daily hydromorphone ER compared with twice-daily oxycodone controlled-release⁸³ and 4 times daily hydromorphone IR compared with 4 times daily oxycodone IR⁸⁴ for relieving moderate to severe cancer pain. A Cochrane review found evidence that hydromorphone provides similar effect on pain management as reported for oxycodone or morphine.⁸⁵

Oxycodone and Oxymorphone

Oxycodone is an opioid with agonist activity at the mu-, delta-, and kappa-opioid receptors and is available in IR and ER formulations.⁸⁶⁻⁸⁸ Oxycodone is also available in combination with acetaminophen; therefore, the acetaminophen dose must be monitored for safe limits to

avoid potential hepatic toxicity. Recent Cochrane reviews found overall evidence that oxycodone provided similar analgesic and adverse effects to morphine, concluding that these agents could be interchangeable in the front-line treatment setting for cancer-related pain.^{89,90} Studies of oxycodone/naloxone formulations showed effective analgesia with reduced opioid-induced constipation for long-term use in cancer-related pain.^{91,92}

Oxymorphone is an opioid agonist that acts primarily at the mu-opioid receptor. It is available in an IR formulation.

Methadone

Methadone is a mu-opioid receptor agonist and an antagonist at N-methyl-D-aspartate receptors; it is commercially available in multiple strength oral tablets or in an oral or intravenous solution.⁶⁸ Individual variations in methadone pharmacokinetics (long half-life ranging from 8 to more than 120 hours) make its usage complex in patients with cancer.⁹³ Due to its long half-life, high potency, and interindividual variations in pharmacokinetics, methadone, when indicated, should be started by or in consultation with an experienced pain or palliative care specialist. Although many recommendations for methadone rotation exist, the NCCN panel members find the recommendations on the starting doses of methadone outlined in the “Hospice and Palliative Medicine White Paper” to be the easiest to implement.⁹⁴ Because the starting dose may need to be titrated up, it is essential to provide the patient with access to adequate, short-acting, breakthrough pain medications during the titration period. The NCCN Guidelines recommend monitoring for drug accumulation and adverse effects, particularly over the first 4 to 7 days, and caution that a steady state may not be reached for several days to 2 weeks. Furthermore, these recommendations should not be applied when converting from methadone to morphine (see PAIN-E 13 of 13, page 986).

Generally, RCT data have demonstrated that appropriately titrated methadone, although harder to manage than morphine, has similar efficacy and tolerability and has a role in treating cancer pain.⁹⁵ Studies show that outpatient initiation and rotation to methadone can be successfully done in patients with cancer without serious adverse effects.⁹⁶ Retrospective studies have also reported that low-dose methadone may improve pain control when used as a coanalgesic in patients with cancer-related pain that were receiving a different, regularly scheduled opioid analgesic.^{97,98}

There is evidence suggesting that high doses of methadone (120 mg and above) may lead to QTc prolongation and torsades de pointes, which may lead to sudden cardiac death.⁹⁹⁻¹⁰¹ A study conducted in patients with cancer suggests that QT interval changes exist

commonly at baseline and are not changed with the addition of methadone.¹⁰² The NCCN panel supports the use of baseline and follow-up electrocardiogram for patients treated with methadone as outlined in published recommendations and for patients with cardiac disease, or when methadone is used in patients taking other medications also known to prolong QTc (including TCAs).^{94,103} Electrocardiogram monitoring should be considered within the patient's goals of care and risk/benefit ratio as discussed with the patient. The following measures may be considered to correct QTc prolongation:

- (1) Correction of hypokalemia, hypomagnesemia, or hypocalcemia;
- (2) Avoidance of other drugs that can prolong QTc;
- (3) Avoidance of other drugs that can inhibit the biotransformation of methadone such as CYP3A4 inhibitors.

Alternate opioids are needed for patients with QTc greater than 500 msec, and are recommended for those with QTc of 450 to 500 msec, concurrently with interventions to correct any reversible causes of prolonged QTc.¹⁰³ The decision must be tailored to the individual clinical situation and goals of care. Good communication among the patient, family, and care providers is a critical component of the decision process.

Patients and their families may need to be educated about analgesic utility of methadone. Some may only be familiar with methadone use for maintenance of addiction and be unaware of its utility as a potent opioid analgesic. Patients and caregivers should be educated on the signs of delayed sedation and respiratory depression that may occur 4 to 7 days or longer after initiation of methadone or after titrating the dose upwards.

Levorphanol

Levorphanol is a mu-, delta-, and kappa-opioid receptor agonist. Like methadone, levorphanol also acts as an antagonist at N-methyl-D-aspartate receptors, but it has a shorter half-life and more predictable metabolism.¹⁰⁴ Similar to methadone, levorphanol varies in its dosing equivalence with morphine. In a case series of 20 patients receiving palliative or hospice care, the morphine to levorphanol conversion factors were listed as 12:1 for morphine doses of less than 100 mg, 15:1 for morphine doses between 100 mg and 299 mg, 20:1 for morphine doses between 300 mg and 599 mg, and 25:1 for morphine doses over 600 mg.¹⁰⁴ For certain populations (eg, the elderly), levorphanol may offer similar benefits to methadone but with lessened prescribing complexities and adverse effects.¹⁰⁵ One study also demonstrated potential efficacy of levorphanol for treating neuropathic pain.¹⁰⁶

Miscellaneous Analgesics and Mixed Mechanism Drugs

Tramadol and tapentadol

Tramadol and tapentadol are atypical opioids with a dual mechanism of action on opioid receptors and neurotransmitter reuptake (eg, norepinephrine, serotonin). Tramadol and tapentadol should be used with caution or avoided in patients taking other serotonergic or monoamine oxidase inhibitors (MAOI)-like medications (eg, TCAs, SSRIs, and MAOIs) due to risk of serotonin syndrome.¹⁰⁷ See "Opioid Principles, Prescribing, Titration, Maintenance, and Safety, Miscellaneous Analgesics" (PAIN-E 8 of 13, page 985).

Tramadol is a weak mu-opioid receptor agonist with some norepinephrine and serotonin reuptake inhibition that is indicated for treating moderate to moderately severe pain.¹⁰⁸ Tramadol is available as IR and ER formulations. The NCCN panel recommends a maximum daily dose of 400 mg for IR formulations (100 mg 4 times a day), or 300 mg/day for ER formulations, for adults with normal hepatic and renal function. Lower doses are recommended for older adults (75 years and older) and those with hepatic and/or renal dysfunction to reduce the risk of seizures. Tramadol is less potent than other opioids and is considered to be approximately one tenth as potent as morphine.¹⁰⁸ One nonrandomized, observational study in patients with cancer found comparable analgesic efficacy of high-dose tramadol (ie, ≥ 300 mg/d) and low-dose morphine (ie, ≤ 60 mg/d), but observed higher rates of constipation, neuropsychological symptoms, and pruritus in patients receiving low-dose morphine.¹⁰⁹ However, in a double-blind study of patients with cancer, tramadol produced more adverse effects, including vomiting, dizziness, and weakness, than hydrocodone and codeine.¹¹⁰ A Cochrane review of tramadol (with or without acetaminophen) concluded that limited evidence supports the use of tramadol for treatment of cancer pain and that tramadol is likely not as effective as morphine in this setting.¹¹¹

Tapentadol is an opioid that binds to the mu-opioid receptor and inhibits norepinephrine reuptake.^{112,113} It is available as ER and IR formulations and is used for treatment of moderate to severe pain as well as for neuropathic pain. Typical doses start at 50 to 100 mg orally every 4 hours as needed, with a maximal daily dose of 500 mg per day (if using the ER) or 600 mg per day (if using the IR only) due to lack of published data regarding higher doses. Lower doses are recommended for patients with moderate hepatic impairment, and tapentadol should be avoided in patients with severe hepatic or renal impairment. In comparative phase 2–3 studies, the efficacy and safety of tapentadol have been shown as compared with placebo and oxycodone for noncancer

pain.^{114–116} Data on tapentadol for treating noncancer pain have also suggested that it may have a lower incidence of gastrointestinal adverse effects than oxycodone.¹¹⁴ Limited data suggest that there may be a role for tapentadol in the management of cancer pain,^{117,118} but further clinical trials are needed.

Buprenorphine

Buprenorphine, a partial mu-agonist, has been approved for chronic pain in opioid-naïve or opioid-tolerant patients. Although RCT data on buprenorphine for treating cancer pain are somewhat limited, several case series, prospective uncontrolled studies, and a few randomized trials support its use in cancer-related pain.^{119–123} Therefore, transdermal buprenorphine may be used at a dose of 5 mcg/hour in opioid-naïve patients requiring initiation of LA opioid therapy. In some instances, transmucosal buprenorphine may be more appropriate given a wider range of available doses, a higher maximum dose, and a lower likelihood of causing skin reactions compared with transdermal buprenorphine.

Based on its pharmacokinetics, buprenorphine may be especially appropriate for treating cancer pain in patients with renal impairment.¹²² Studies of buprenorphine suggest that, being a partial mu-receptor agonist, it exhibits a ceiling to analgesic efficacy and may precipitate withdrawal symptoms if administered to individuals currently taking a high-dose opioid.¹²⁴ Although transdermal buprenorphine may have some advantages over methadone in the context of cancer treatments that prolong QT, FDA guidelines recommend limiting dose to a maximum of 20 mcg/hour due to concern for QT prolongation. Because the dose conversion from other opioids to buprenorphine can be complex, the NCCN panel suggests that providers consider a pain specialty consultation for complex cases.

Ketamine

Ketamine is a noncompetitive N-methyl D-aspartate receptor antagonist that blocks glutamate. Low (sub-anesthetic) doses produce analgesia and may limit central sensitization, hyperalgesia, and opioid tolerance. There are only limited data regarding the use of ketamine as an adjuvant to opioids for management of cancer pain.¹²⁵ A double-blind, randomized, placebo-controlled trial found no significant difference between the outcomes of patients treated for cancer pain with ketamine versus placebo.¹²⁶ However, a subsequent systematic review of the evidence on ketamine for treating cancer-related pain concluded that the data, although limited, did suggest modest analgesic potential for ketamine.¹²⁷ Some data also suggest that ketamine may improve mood in individuals with depressive disorders.^{128–130}

Lidocaine

Although it is most often used as a local analgesic, lidocaine may also be administered intravenously in patients with refractory cancer pain. Although data supporting the use of intravenous lidocaine for treatment of cancer pain are limited, case reports and smaller studies have been published that support its use for opioid-refractory cancer pain or postsurgical pain.^{131–134} One phase 2, randomized, double-blind crossover study of 50 patients with opioid-refractory cancer pain found that pain relief was better with intravenous lidocaine compared with placebo ($P<.001$). Additionally, more patients were able to decrease their analgesic requirements after administration of intravenous lidocaine than placebo ($P=.0012$). Side effects, including tinnitus, perioral numbness, sedation, lightheadedness, and headache, were self-limiting and did not require intervention except for discontinuation of the lidocaine infusion in one patient.¹³¹ Intravenous lidocaine may be started as a bolus infusion of 1 to 3 mg/kg over 20 to 30 minutes. If this bolus is tolerated and effective at reducing pain, a continuous infusion of intravenous lidocaine may be started at 0.5 to 2 mg/kg/hr (maximum 100 mg/hour), using the lowest dose that controls the patient's pain.¹³³ Some reports suggest that intravenous lidocaine may be especially useful for cancer-related neuropathic pain.^{132–134}

Selecting a Route of Administration for Opioid Analgesics and Mixed Mechanism Drugs

The least invasive, easiest, and safest route of opioid administration should be provided to ensure adequate analgesia.

Oral is the preferred route of administration for chronic opioid therapy.^{135–137} The oral route should be considered first in patients who can take oral medications unless a rapid onset of analgesia is required or the patient experiences adverse effects associated with the oral administration. Continuous parenteral infusion, intravenous or subcutaneous, is recommended for patients who cannot swallow or absorb opioids enterally. Opioids, given parenterally, may produce fast and effective plasma concentrations in comparison with oral or transdermal opioids. Intravenous route is considered for faster analgesia because of the short lag-time between injection and effect (peak 15 minutes) in comparison with oral dosing (peak 60 minutes).¹³⁸ The subcutaneous route has a slower onset and lower peak (30 minutes) effect when compared with the intravenous route.

Analgesic Agents That Are Not Recommended

The following agents are not recommended for patients with cancer: (1) mixed agonist-antagonists (eg, butorphanol, pentazocine); (2) meperidine; and (3) placebos. Mixed agonist-antagonists should not be

used in combination with opioid agonist drugs for cancer pain management. Converting from an agonist to an agonist-antagonist could precipitate abstinence syndrome (a withdrawal crisis) if given to a patient who is physically dependent on a pure opioid agonist. Meperidine is contraindicated for chronic pain, especially in patients with impaired renal function or dehydration, because accumulation of metabolites that are cleared renally may result in neurotoxicity (seizures) or cardiac arrhythmias.¹³⁵ Use of placebo in the treatment of pain is unethical.

Opioid Prescription, Titration, and Maintenance

The appropriate dose of opioid is based on the patient's pain intensity and goals, while limiting undesirable and unmanageable adverse drug effects.

The physicians should be aware of potential drug-drug and drug-disease interactions while determining the treatment plan. For a summary of common drug-drug interactions between chemotherapeutics, analgesics, and other commonly prescribed medications, see Table 1 in the complete version of these guidelines, at NCCN.org. The patient's goals and quality of life should also be considered when modifying the treatment plan.

The following methods of ongoing analgesic administration are widely used in clinical practice: "around the clock," "as needed," and "patient-controlled analgesia." For most patients, long-acting dosing should be used for continuous pain relief. Additional doses of opioid may be required for pain not relieved by a regular schedule of LA (eg, ER) opioid.

The NCCN panel recommends considering opioid rotation if pain is inadequately managed despite adequate dose titration, or if persistent adverse effects from current therapy occur. Other indications for switching to a different opioid include a change in the patient's condition (dysphagia, NPO [nil per os] status, or initiation of tube feeding), and out-of-pocket costs and limitations based on insurance formularies. See PAIN-E 7 of 13 (page 984) for oral and parenteral opioid equivalences and relative potency of drugs as compared with morphine based on single-dose studies.

For patients who have intermittent pain with pain-free intervals, IR opioids can be administered on an "as needed" basis, with the exception of methadone due to its long duration of effect. The "as needed" method is also used when rapid dose titration is required. The patient-controlled analgesia technique allows a patient to control a device that delivers a bolus of analgesic "on demand" (according to, and limited by, parameters set by a physician).¹³⁹ However, if the patient persistently requires doses of "as-needed" opioids, or if the "around-the-clock" opioid regimen fails to relieve pain at peak effect

or at end of dose, increased dose of ER opioid should be considered.

Breakthrough pain is defined as pain that fails to be adequately managed or "breaks through" a regimen of regularly scheduled opioid and may be further categorized as:

- incident pain that is associated with specific activities or events (eg, physical therapy, exercise, or routine procedures that may induce pain), potentially managed with "rescue doses" of short-acting opioid given in anticipation of those events;
- end-of-dose failure pain that recurs toward the end of dosing interval for regularly scheduled opioid, potentially managed by increasing the dose or frequency of regularly scheduled opioid; or
- persistent pain that is routinely inadequately managed by existing regularly scheduled opioid, potentially managed by adjusting dose of regularly scheduled opioid.

Breakthrough pain is commonly reported among patients with cancer. In a survey of 1,000 oncology patients, 44% reported incident pain, 41.5% reported spontaneous pain, and 14.5% reported both incident-related and spontaneous breakthrough pain.¹⁴⁰ Although the literature on useful therapies for breakthrough cancer pain is relatively small, multiple RCTs suggest that buccal, sublingual, or oral/nasal transmucosal formulations of fentanyl are effective options for managing episodic breakthrough pain.^{141–144}

Initiating Short-Acting Opioids in Opioid-Naïve Patients

The route of administration of an opioid (oral or intravenous) must be selected based on the patient's needs. The NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain management provide guidance for initiating short-acting opioids in opioid-naïve and opioid-tolerant patients.

For opioid-naïve patients experiencing pain intensity greater than or equal to 4, or less than 4 but whose goals of pain management and function are not met, an initial dose of 5 to 15 mg of oral morphine sulfate or 2 to 5 mg of intravenous morphine sulfate or equivalent is recommended. Assessment of efficacy and adverse effects should be performed every 60 minutes for orally administered opioids and every 15 minutes for intravenous opioids to determine a subsequent dose. On assessment, if the pain score remains unchanged or is increased, to achieve adequate analgesia, it is recommended that the dose be increased by 50% to 100% of the previous opioid dose. If the pain score decreases to 4 to 6, the same opioid dose is repeated and reassessment is performed at 60 minutes for orally administered opioids and every 15 minutes for opioids administered intravenously. On reassessment after 2 to 3 cycles of the opioid,

if inadequate response is seen in patients with moderate to severe pain, changing the route of administration from oral to intravenous or subsequent management strategies can be considered. If the pain score decreases to 0 to 3, the current effective dose of opioid is administered “as needed” over an initial 24 hours before proceeding to subsequent management strategies.

Opioid Dose Reduction

The NCCN panel recommends monitoring patients for situations that may warrant opioid dose reduction. Scenarios where opioid dose reduction may be considered include the patient rarely or never needing breakthrough analgesics, completion of an acute pain event, improvement of pain control through use of nonopioid or interventional pain management therapies, or well-controlled pain in the setting of stable disease. In these situations, the dose of opioid may be reduced by 10% to 20% after which the adequacy of pain control may be reevaluated and further dose reductions may be considered if appropriate. Opioid dose reduction may also be considered when the patient is experiencing unmanageable adverse effects and/or significant safety concerns. For more information on tapering opioids, see PAIN-E 5 of 13 (page 982) and the VA/DoD Clinical Practice Guideline for Opioid Therapy for Chronic Pain.¹⁴⁵

Preventing Opioid Misuse and Abuse

The NCCN panel recommends monitoring for aberrant medication drug-related behaviors over the course of treatment using tools such as COMM (Current Opioid Misuse Measure). The COMM tool helps clinicians identify whether a patient, currently on long-term opioid therapy, is exhibiting aberrant behaviors associated with misuse of opioid medications.^{146,147} It examines concurrent misuse; in contrast, SOAPP-R (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised) or ORT (Opioid Risk Tool) are helpful in predicting which patients being considered for long-term opioid therapy may exhibit aberrant medication behaviors in the future. Potential risk factors for opioid abuse/misuse include the following patient characteristics¹⁴⁸:

- History of prescription, illicit drug, or alcohol dependence or misuse before cancer diagnosis/treatment
- History of binge drinking or peers who binge drink
- Family history of substance abuse
- History of psychiatric disorder including anxiety, depression, attention-deficit hyperactivity disorder, posttraumatic stress disorder, bipolar disorder, or schizophrenia
- History of sexual abuse victimization

- Young age (younger than 45 years of age)
- History of legal problems or incarceration
- History of medication-assisted therapy for substance use disorder

If signs of aberrant opioid use are present, providers should consider limiting or restricting use to avoid risk of diversion. Patients who are actively receiving treatment of addiction should be encouraged to continue with therapy, and care should be coordinated with their addiction specialist. See additional recommendations in “Strategies to Maintain Patient Safety and Minimize the Risk of Opioid Misuse and Abuse During Chronic Opioid Use,” (PAIN-E 6 of 13, page 983).

Opioid Adverse Effects

A number of adverse effects are associated with the use of opioid analgesics. Constipation, nausea and vomiting, pruritus, delirium, respiratory depression, motor and cognitive impairment, and sedation are fairly common, especially when multiple agents are used.^{149–154} Chronic opioid therapy may depress the hypothalamic-pituitary axis and cause hypogonadism.¹⁵⁵ Each adverse effect requires a careful assessment and treatment strategy. Management of opioid-induced adverse effects is integral to opioid pain management.^{149,156–164}

The details of prophylactic regimens and other measures to prevent opioid-induced adverse effects are provided in “Management of Opioid Adverse Effects,” available in the complete version of these guidelines, at NCCN.org.

Constipation

Constipation can almost always be anticipated with opioid treatment, and patients do not develop tolerance to constipation; therefore, administration of a prophylactic bowel regimen is recommended for nearly all patients taking opioids. However, there is limited evidence on which to base the selection of the most appropriate prophylactic bowel regimen. One study showed that addition of the stool softener, docusate, to the laxative, sennosides, was less effective than administering sennosides alone.¹⁶⁵ More recently, an RCT in hospice patients showed that there was no benefit in adding docusate to sennosides compared with sennosides alone.¹⁶⁶ Therefore, for prophylaxis, the NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain Panel Members recommend a stimulant laxative or a heaping tablespoon (17 g) of polyethylene glycol with 8 oz of water 2 times daily along with maintaining adequate fluid intake. Based on the available literature, docusate has not shown benefit and is, therefore, not recommended. Although maintaining adequate dietary fiber intake is recommended, supplemental medicinal fiber, such as psyllium, is ineffective and may worsen constipation.

Once constipation develops, the cause and severity of constipation must be assessed to rule out obstruction. Laxatives may be titrated as needed with the goal of achieving one non-forced bowel movement every 1 to 2 days. Adjuvant analgesic may be considered to allow reduction of the opioid dose.

If constipation persists, the cause and severity of constipation must be assessed again to rule out bowel obstruction and hypercalcemia. Providers should assess other medications with the potential to cause constipation. Adding stimulant laxatives, such as magnesium-based products, bisacodyl (available in tablets or suppositories), or osmotic laxatives (such as sorbitol, lactulose, and polyethylene glycol) may be helpful. Opioid rotation to fentanyl or methadone may be considered. Enema with sodium phosphate, saline, or tap water may be helpful because it dilates the bowel, stimulates peristalsis, and lubricates the stool to encourage a bowel movement. However, these types of enemas should be used sparingly with awareness of possible electrolyte abnormalities. The use of rectal suppositories or enemas should be avoided in patients with neutropenia or thrombocytopenia. Additionally, oral laxatives or enemas that contain sodium phosphate should be limited to a maximum dose of once daily in patients at risk for renal dysfunction; optimally, alternative agents can be used.

When response to laxative therapy has not been sufficient, peripherally acting mu opioid receptor antagonists such as oral methylnaltrexone,^{167–172} naloxegol,¹⁷³ or naldemedine,¹⁷⁴ opioid antagonists that work on receptors in the gastrointestinal system, can be used as a rescue when constipation is clearly related to opioid therapy¹⁷⁵ (methylnaltrexone is FDA approved for opioid-induced constipation in adults with advanced illness who are receiving palliative care; naloxegol and naldemedine are FDA approved for opioid-induced constipation in adults with chronic noncancer pain, including those with chronic pain related to previous cancer or treatment). Other second-line agents include lubiprostone (FDA approved for opioid-induced constipation in adults with noncancer pain including those with chronic pain related to prior cancer or treatment),^{176,177} and linaclotide¹⁷⁸ (FDA approved for idiopathic constipation). These agents will not be of benefit and should not be used in patients with known or suspected mechanical bowel obstruction. Neuraxial analgesics, neuroablative techniques, or other interventions to decrease pain and/or reduce systemic opioid dose may also be considered to reduce opioid-related adverse effects.

Nausea and Vomiting

For patients with a prior history of opioid-induced nausea, prophylactic treatment with antiemetic agents is highly recommended. If nausea develops, other causes

of nausea (eg, constipation, CNS pathology, chemotherapy, radiation therapy, hypercalcemia) must be assessed. Effective agents that may be considered include phenothiazines such as prochlorperazine or thiethylperazine or dopamine receptor antagonists such as metoclopramide or haloperidol.

If nausea persists despite an as-needed regimen, administer antiemetics around the clock for 1 week and then change dosing as needed. When managing opioid-induced persistent nausea, instead of replacing one antiemetic with another, adding therapies that target different mechanisms of action, resulting in a synergistic effect, may be helpful. Adding serotonin receptor antagonists such as granisetron or ondansetron may be helpful and have a lower rate of CNS effects. Alternative agents such as scopolamine, dronabinol, or olanzapine may also be considered for management of nausea. Olanzapine may be especially helpful for patients with bowel obstruction.^{179,180} Corticosteroids can also be quite beneficial for reducing opioid-induced nausea and vomiting, and in particular have been found to be effective in combination with metoclopramide and ondansetron.¹⁸¹

If nausea persists for longer than a week, the cause of nausea needs to be reassessed and opioid rotation must be considered. If opioid rotation and the previously described measures have been tried and nausea still persists, neuraxial analgesics, neuroablative techniques, and other interventions could be performed to potentially reduce the opioid dose. Cannabinoids that have been FDA-approved for chemotherapy-induced nausea and vomiting (eg, dronabinol, nabilone) may also be considered in this situation.^{182–185} It should be noted that in the context of shifting legality, many patients with cancer are using medical cannabis for treatment of nausea and other cancer- or cancer treatment-related symptoms.^{47,48} Although medical cannabis has been legalized in many states, it has not been FDA-approved.⁴⁸ Education on state and federal regulations for medical cannabis should be provided (see “Adjuvant Analgesics, Cannabinoids and Medical Marijuana”, page 986, for more information).

Pruritus

Pruritus or itchiness is a particularly common and distressing complaint. Pruritus occurs in 10% to 50% of patients receiving opioids. Even in the presence of attentive skin care, opioids can produce recalcitrant pruritus. If pruritus develops, other causes of pruritus such as use of any other medication must first be assessed. Pruritus is more likely to occur early in the course of treatment. If it is persistent despite attempted symptom management, consider changing to another opioid. Careful titration of mixed opioid agonist-antagonists (eg, nalbuphine) or mu-opioid receptor antagonists (eg, naloxone) may help reduce opioid-induced adverse

effects while maintaining analgesic efficacy. The mu-receptor antagonists (eg, naloxone) are also used to reverse the effects of opioid-induced adverse effects,¹⁸⁶ and careful dose titration can produce relief without reversing analgesic efficacy. A serotonin antagonist such as ondansetron may also be considered. Antihistamines such as cetirizine (nonsedating), diphenhydramine (sedating), or promethazine (sedating) may be beneficial. Hydroxyzine, administered by mouth or intramuscular injection, may also be useful.

Delirium

Delirium is a pathophysiologic condition characterized by altered consciousness and inattention, cognitive dysfunction, and disturbed psychomotor behavior. Delirium may be prevented or decreased with various nonpharmacologic interventions or, when delirium is severe and hyperactive, may be managed with a neuroleptic drug such as haloperidol, olanzapine, or risperidone on an as needed basis or by switching to another opioid.^{187–190} Studies have shown that stable doses of opioids (>2 weeks) are not likely to interfere with psychomotor and cognitive function, but these functions should be monitored during analgesic administration and titration.¹⁹¹ Patients taking opioids may be screened for driving impairment, if indicated. Driving fitness screens are often performed through occupational therapy.

Sedation

Recognizing the difference between cancer-related fatigue and opioid-induced sedation is critical, because some techniques to manage sedation may not work for fatigue. For more information on managing cancer-related fatigue, see the NCCN Guidelines for Cancer-Related Fatigue (available at NCCN.org). Sedation may hinder the achievement of dose titration of opioids to levels that provide adequate analgesia.²³ If opioid-induced sedation develops and persists for more than a week, it may be managed by administration of psychostimulants such as methylphenidate, dextroamphetamine, modafinil, or armodafinil, or by adding caffeine. When using CNS stimulants for sedation, the dosing should be limited to morning and early afternoon to avoid insomnia at night. Sedation often precedes respiratory depression; therefore, progressive sedation should be noted and adjustments in care should be made.

Use caution when combining opioid medications with other medications that have a sedating effect (eg, benzodiazepines). The FDA has issued a black box warning about possible serious effects from this combination, including slowed or difficult breathing and death.¹⁹²

Respiratory Depression

Respiratory depression is another adverse effect that is a concern for both physicians and patients. Physicians should be aware that patients with limited cardiopulmonary reserve are more susceptible and hypercarbia occurs before hypoxia. Naloxone remains a useful antidote for the reversal of opioid-induced respiratory and CNS depression, but should be administered cautiously so as not to precipitate acute opioid withdrawal syndrome in the opioid-tolerant patient. Abrupt reversal of opioid depression in opioid-tolerant patients may result in nausea, vomiting, sweating, tachycardia, increased blood pressure, tremulousness, and seizures. Pulmonary edema, cardiac arrhythmias, and cardiac arrest have also been associated with naloxone administration.¹⁹³ Therefore, naloxone should be administered with caution in opioid-tolerant patients. At end-of-life in patients receiving comfort measures only, slowed respiration is expected. Naloxone administration may be inconsistent with goals of care in these patients.

Naloxone may be made available to caregivers to administer when needed for patients taking opioids who are at high risk for respiratory depression and sedation. Although no RCTs have been published, the results of a nonrandomized intervention study showed that patients receiving long-term opioid analgesia who were coprescribed naloxone had fewer opioid-related emergency department visits compared with those who were not prescribed naloxone.¹⁹⁴ Providers should become familiar with state regulations regarding the prescription of naloxone. The availability of needle-free naloxone preparations (eg, nasal spray) may facilitate use of naloxone in the outpatient setting. Importantly, caregivers who are provided naloxone must be educated in the proper indications and usage to prevent inappropriate administration. Naloxone may be available without a prescription in some localities.

Opioid Rotation

No single opioid is optimal for all patients.¹⁹⁵ If opioid adverse effects are significant, an improved balance between analgesia and adverse effects might be achieved by changing to an alternative opioid. This approach is known as opioid rotation.^{149,196,197} Establishing equianalgesic dosing can be challenging; studies have sought to establish safe conversion ratios and methods.^{198–202} It is important to consider relative effectiveness when switching between oral and parenteral routes to avoid subsequent overdosing or underdosing. Known equianalgesic dose ratios, opioid titration and maintenance, and clinical examples of converting from one opioid to another are listed in “Opioid Principles, Prescribing, Titration, Maintenance, and Safety” (PAIN-E 7 of 13, page

984) as well as in the complete version of these guidelines, at NCCN.org.

Opioids and Risk Evaluation and Mitigation Strategy

Although opioids are the principal analgesics for management of moderate to severe pain in the context of a cancer diagnosis, they pose risks to patients and society. The abuse of opioids is an increasing concern. In 2017, 70,237 drug overdose deaths occurred in the United States, including 47,600 drug overdose deaths involving opioid analgesics.²⁰³ Drug poisoning remains the number one cause of injury-related death in the United States.²⁰⁴ Although ensuring that opioids continue to be prescribed for patients for whom they are appropriate is important, it is also essential to ensure that these drugs are prescribed carefully. To reduce addiction, misuse, abuse, overdose, and death, the FDA has established Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) programs for opioid products.²⁰⁵ The principal recommendations of opioid REMS programs are educating the provider, patient, and family/caregiver.

The highlights of provider responsibilities included in the REMS are:

- Establishing patient-specific goals of opioid analgesic therapy and regularly evaluating therapeutic opioid response to guide further therapy.
- Evaluating each patient for risk factors associated with opioid misuse or abuse.
- Educating each patient on safe use, storage, and disposal of opioid.
- Routinely monitoring patients for opioid misuse, abuse, or diversion.

On September 18, 2018, the FDA approved the Opioid Analgesic REMS program, which covers all opioid analgesics intended for use in an outpatient setting.²⁰⁶ This program requires that training be made available to all healthcare providers who are involved in the management of patients with pain (eg, nurses, pharmacists) and requires that education cover broader information about pain management, including nonopioid analgesics and nonpharmacologic interventions.²⁰⁷ The complete list of currently approved REMS programs is available on the FDA website.²⁰⁸

All prescribers are encouraged to discuss the risks and benefits of opioid products with their patients. A patient counseling document approved with the REMS will be made available by the manufacturers to assist the prescribers in having these discussions. Providers should also routinely screen for signs of opioid misuse, abuse, or diversion. Various screening tools have been described for this purpose, but have not yet been evaluated in patients with cancer.¹⁴⁸ One exception is the Opioid Risk Tool, the use of which was evaluated in a retrospective chart review of 114 patients with cancer.²⁰⁹ More research is warranted to determine the best practice for screening methods.

The panel recommends that clinicians use state prescription drug monitoring programs (PDMP, also known as PMP) when available. The National Association of State Controlled Substances Authorities (NASCA) maintains a database of state PMP contacts (available at www.nasca.org). Written agreements or guidelines may help to clarify expectations and parameters for safe use of opioid analgesics. Although further research is needed to evaluate their utility in patients with cancer, such agreements are consistent with evolving CDC and FDA recommendations and may be required in certain states.

Management Strategies for Specific Cancer Pain Syndromes

Moderate to severe cancer pain is treated with opioids as indicated; however, opioids alone may not provide optimal analgesia. When a specific cancer pain syndrome is suspected or documented, additional interventions may be targeted to that pain syndrome (see “Management Strategies for Specific Cancer Pain Syndromes,” PAIN-D, page 980). Nonopioid analgesics (such as an NSAID), adjuvant analgesics (antidepressants, anticonvulsants, topical agents, and corticosteroids), integrative interventions (psychologic and physical approaches), and/or interventional strategies may be used in conjunction with opioids to help to improve patient outcomes.²³

Neuropathic Pain

Cancer-related neuropathic pain is common and can be related to the cancer itself or the acute or chronic effects of cancer treatment.²¹⁰ Adjuvant analgesics are particularly important in treating neuropathic pain.^{34,35} The most common adjuvant analgesics used for treating neuropathic cancer pain include anticonvulsants, antidepressants, and topical treatments. See previous section on “Adjuvant Analgesics” (page 985) for more information on these agents, including important cautions for their use. Corticosteroids have also long been used to relieve neuropathic pain syndromes, particularly radiculopathies associated with vertebral body compression fractures.

Although a limited number of RCTs support the role of antidepressants as adjuvant analgesics for neuropathic cancer pain, the effectiveness of TCAs for relief of neuropathic cancer pain may be extrapolated from studies conducted in non-cancer-related neuropathic pain.^{211–213} Several RCTs have shown that anticonvulsants (pregabalin or gabapentin) provided relief of neuropathic cancer-related pain.^{44,214} Likewise, some systematic reviews of trials of patients with cancer pain suggest that adjuvant analgesics (antidepressants and antiepileptics) added to opioids provided additional neuropathic pain relief,²¹⁵ although another concluded that combining opioid analgesia with gabapentinoids did not provide significantly improved pain relief (data on amitriptyline, fluvoxamine, and

phenytoin were inconclusive).²¹⁶ The likelihood of benefit should be balanced with the risk of adverse effects by clinicians considering adjuvant analgesics for neuropathic pain.

Topical local anesthetic agents can be useful in preventing procedural pain and in relieving some types of cancer-related neuropathic pain. They act locally and are also thought to have some central inhibitory effect on pain. They may be used as an analgesic in combination with an opioid, antidepressant, and/or an anticonvulsant. Both the gel and patch forms of lidocaine have been shown to reduce the pain of postherpetic neuropathy and cancer-related pain.^{217–219}

Management of Bone Pain Without an Oncologic Emergency

The clinical complications of bone metastases include debilitating bone pain, which tends to be most prominent with movement, pathologic fractures, spinal cord compression, neurologic complications, and hypercalcemia of malignancy. The term skeletal-related events (SREs) refers to a constellation of skeletal complications including fracture, need for surgery to bone, need for radiation to bone, and spinal cord compression. In some situations, hypercalcemia of malignancy is also included as an SRE. Administration of NSAIDs, acetaminophen, or steroids may improve bone pain control when combined with opioid analgesics.^{220–222} Topical diclofenac, including gel or patch, may provide relief for pain due to bone metastases with minimal system effects.²²⁰

Although bone-modifying agents such as bisphosphonates and RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand) inhibitors are primarily used for the reduction of overall SREs, clinical trials have established that these agents can have an analgesic effect on patients with metastatic bone pain from a variety of tumors. Clinical trials have demonstrated the palliative effects of bisphosphonates (eg, zoledronic acid, ibandronate)^{223–227} and denosumab (a RANKL inhibitor)^{225,228} on pain related to bone metastases. Randomized trials suggest that, compared with zoledronic acid, denosumab provides comparable palliation of existing bone pain and may be superior for preventing worsening of bone pain,^{225,228,229} although evidence is insufficient to recommend one of these agents over the others.²³⁰ Due to differences in patient populations and the methods for assessing bone pain, direct comparison of bisphosphonates to determine their relative effects on bone pain across studies is difficult. Review of the literature shows that the analgesic effects of bone-modifying agents are modest and, therefore, these agents should not be used as a primary therapy for treatment of bone pain.²³⁰

Surgical and radiation treatment of bone metastases is performed to relieve local bone pain, provide

stabilization, and prevent impending fracture or spinal cord compression.²³¹ In some situations, interventions such as vertebral augmentation provide a greater likelihood of return to ambulatory status than radiation alone. Plain radiographs may be used to identify impending fractures so that the patient can be referred to an orthopedic specialist for stabilization. Consultation with a pain or palliative care specialist for interventional consultation is recommended to determine optimal management strategy for vertebral augmentation.

Ablative strategies such as radiofrequency (RF) ablation or ultrasound ablation may also be performed to reduce pain and prevent SREs. RF ablation of bone lesions has proven successful in pain management, especially for those who do not attain adequate analgesia without intolerable effects.^{232–235} Several small studies have also demonstrated the palliative effects of high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of bone lesions.^{236–238}

Physical and occupational therapy may also be beneficial in the prevention of complications associated with SREs.^{239–241}

Management of Pain From Mucositis, Pharyngitis, and Esophagitis

Certain treatments for cancer—including systemic therapy, head and neck radiation, or hematopoietic stem cell transplant; can cause pain in the mouth, pharynx, and esophagus.²⁴² To prevent mucositis, cryotherapy may be performed by having the patient suck on ice chips or hold ice water in their mouths before, during, and/or after rapid infusions of systemic therapies that are associated with mucositis. Studies have shown this approach to be effective in patients receiving melphalan for multiple myeloma and 5-fluorouracil for solid tumors.^{243,244} Gabapentin may be used in combination with opioid or nonopioid analgesics for treatment of mucositis, although studies on the effectiveness of this approach have reported mixed results.^{43,245}

Oral care protocols, consisting of good oral hygiene and prophylactic mouth rinses may be used for prevention of mucositis.²⁴⁶ Prophylactic mouth rinses (also called “magic mouthwash”) compositions vary significantly, including ingredients such as antibiotics, antihistamines, antifungals, corticosteroids, and antacids.^{247,248} The effectiveness of these ingredients for preventing or treating mucositis and the evidence supporting their use varies. Because of this, bland mouth rinses using ingredients such as sodium bicarbonate are often recommended.²⁴² The NSAID benzydamine also has some data supporting its use in an oral rinse for the prevention and treatment of mucositis.^{249,250} Local anesthetics (eg, lidocaine) may be used to treat mucositis either as component of a mouth rinse or separately, in a liquid or gel formulation.

Management of Pain Due to Bowel Obstruction

Malignant bowel obstruction is a common complication in patients with abdominal or pelvic cancers. The initial management of patients presenting with bowel obstruction includes evaluation of the etiology of the obstruction. If the obstruction is resulting from cancer, surgical intervention should be considered. Patients with advanced disease or poor general condition who are unfit for surgery may require other palliative measures to relieve distressing symptoms. These measures include bowel rest, nasogastric suction, venting gastrostomy, corticosteroids, anticholinergic agents (eg, scopolamine, hyoscyamine, glycopyrrolate), and/or octreotide (see the NCCN Guidelines for Palliative Care). Although metoclopramide should not be used in the setting of full bowel obstruction, it may be considered for partial obstructions. Although evidence supporting the use of H2 blockers for malignant bowel obstruction is lacking,²⁵¹ H2 blockers are a reasonable consideration for reducing gastric secretions in this setting. Use of opioid analgesics to help manage pain related to malignant bowel obstruction is appropriate.

Nonpharmacologic Interventions for Cancer Pain Management

Integrative Interventions

Since pain encompasses physical, psychosocial, and spiritual dimensions, the treatment of cancer pain inherently requires integration of therapies inclusive of nonpharmacologic interventions. A growing body of evidence suggests that the use of nonpharmacologic interventions (physical, cognitive, psychosocial, and spiritual) may serve as valuable additions to pharmacologic interventions.^{252–254} The integration of physical, cognitive, psychosocial, and spiritual modalities should be based on assessment of cultural and financial considerations, and are best presented as part of joint and informed decision making (see PAIN-J, page 988).

Physical Interventions

Physical interventions include, but are not limited to, therapeutic or conditioning exercise, physical or occupational therapy, massage, use of heat and/or cold, acupuncture, and acupressure.^{255–258}

Cognitive-behavioral Interventions

Cognitive interventions are aimed at enhancing a sense of control over the pain or underlying disease. Mindfulness-based stress reduction, breathing exercises, relaxation, imagery, hypnosis, biofeedback, music, and other behavioral therapies can be very useful.^{259–264} Patient-based educational interventions have a significant impact in providing pain relief.²⁶⁵ Skills training helps modify the

patient's experience of pain and helps patients acquire techniques of pain management such as deep muscle relaxation. Patients who may benefit from skills training may be referred to a licensed mental health professional trained in cognitive behavioral therapy, hypnosis, biofeedback, or mindfulness-based stress reduction. Education provides patients and family/caregivers with the knowledge to use analgesics correctly and to address side effects or unrelieved pain.

Psychosocial interventions

Attention should focus on psychosocial support and providing education to patients and families.^{266,267} Psychosocial support can greatly enhance patients' sense of control as well as greatly reduce the family/caregivers' feeling of helplessness.²⁶³ A meta-analysis of the effect of psychosocial interventions on cancer pain highlights the importance of a multimodal approach to the management of cancer pain.²⁶⁸

Spiritual Interventions

In cancer care, there is growing interest in attention to spiritual needs and the existential concerns often associated with pain. Many patients hold cultural beliefs about such treatments, and home remedies, rituals, prayer, and other spiritual practices may be most helpful in relieving or coping with pain. Involvement of spiritual care providers from a range of culturally appropriate spiritual backgrounds is essential.²⁶⁹ Spiritual needs should be routinely assessed and spiritual care should be incorporated as a component of comprehensive pain management.

Interventional Strategies

Some patients experience inadequate pain management despite pharmacologic therapy or may not tolerate an opioid titration program because of side effects. Some patients may prefer interventional therapies instead of a chronic medication regimen. Interventional techniques have been shown, in some cases, to eliminate or significantly reduce the level of pain, and they may allow a significant decrease in systemic analgesics (see PAIN-M, page 989). Interventional therapies that can be useful in the relief of cancer pain include nerve blocks, vertebral augmentation, regional infusion of analgesics, RF ablation, and other techniques.^{23,234,235,270–274}

The major indications for referral for interventional therapies include a patient suffering from pain that is likely to be relieved with nerve block (eg, pancreas/upper abdomen with celiac plexus block, lower abdomen with superior hypogastric plexus block, intercostal nerve, peripheral/plexus nerve) and/or patients unable to achieve adequate analgesia and/or the presence of intolerable side effects. For example, a patient with pancreatic cancer

who was not tolerating opioids or not receiving adequate analgesia could be offered a neurolytic celiac plexus block. Neurolytic celiac plexus block may offer some improvement in pain management over systemic analgesics, but it is generally associated with a reduction in adverse effects.^{275,276}

Regional infusion of analgesics (epidural, intrathecal, and regional plexus) minimizes the distribution of drugs to receptors in the brain, potentially avoiding adverse effects of systemic administration. The intrathecal route of opioid administration should be considered in patients with intolerable sedation, confusion, and/or inadequate pain management with systemic opioid administration.²⁷⁷ This approach is a valuable tool to improve analgesia for patients who have pain from a variety of anatomic locations (eg, head and neck, upper and lower extremities, trunk).^{278–281} However, due to the risk of catheter migration and infection risk, consider limiting the duration of use to several days.

Percutaneous vertebral augmentation might be useful for the treatment of lytic osteoclastic spinal metastases or in cases of vertebral compression fractures or spinal instability for which surgery is not feasible or indicated. Vertebral augmentation helps restore mechanical stability while reducing pain and neurologic symptoms.^{282–287} Ablation techniques may also be helpful for pain management in patients who receive inadequate relief from pharmacologic therapy. Additionally, these approaches could be considered for patients who do not prefer or are not indicated for receiving additional pharmacologic interventions or radiation therapy. Neurodestructive procedures may be used for well-localized pain syndromes (eg, back pain due to facet or sacroiliac joint arthropathy; visceral pain due to abdominal or pelvic malignancy). Ablation therapy (eg, RF ablation, ultrasound ablation) for bone lesions can also be helpful in reducing pain.^{232–238} See “Management Strategies for Specific Cancer Pain

Syndromes, Bone Pain Without an Oncologic Emergency” (PAIN-D, page 980) for more information.

Neurostimulation procedures have been suggested as useful for painful chemotherapy-induced peripheral neuropathies, neuralgias, and complex regional pain syndrome.²⁸⁸

The interventional strategies listed previously are not appropriate if patients are unwilling or in patients with infections, coagulopathy, or with very short life expectancies. Also, experts performing the interventions must be made aware of any medications that the patient is taking that might increase bleeding risk (ie, anticoagulants [warfarin, heparin], antiplatelet agents [clopidogrel, dipyridamole], antiangiogenesis agents [bevacizumab]). The patient may need to stop taking the medication for an appropriate amount of time before the pain intervention and may need to continue to stay off the medication for a specified amount of time after the procedure. Interventions are not appropriate if technical expertise is not available. Additionally, if interventional treatment is undertaken and successfully improves pain control, significant opioid dose reduction may be required.

Summary

In most patients, cancer pain can be successfully managed with appropriate techniques and safe drugs. The overall approach to pain management encompassed in these guidelines is multimodal and comprehensive. It is based on routine pain assessments, uses both pharmacologic and nonpharmacologic interventions, and requires ongoing reevaluation of the patient. The NCCN Adult Cancer Pain Guidelines Panel advises that cancer pain can be well managed in the vast majority of patients if the algorithms presented are systematically applied, carefully monitored, and tailored to the needs of the individual patient.

References

- Merskey H, Bugduk N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd Ed. IASP Press, Seattle, WA. 1994.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437–1449.
- Te Boveldt N, Vernooij-Dassen M, Burger N, et al. Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. *Pain Physician* 2013;16:379–389.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733–742.
- Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1721–1730.
- Grudzen CR, Richardson LD, Johnson PN, et al. Emergency department-initiated palliative care in advanced cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:591–598.
- Ferrell B, Sun V, Hurria A, et al. Interdisciplinary palliative care for patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:758–767.
- Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1438–1445.
- Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:741–749.
- Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4149–4154.
- Fairchild A. Under-treatment of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:11–15.
- Passik SD, Weinreb HJ. Managing chronic nonmalignant pain: overcoming obstacles to the use of opioids. *Adv Ther* 2000;17:70–83.
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592–596.

14. Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:99–117.
15. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1–18.
16. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv* 1988;7:195–208.
17. Stjernsward J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program. Past, present, and future. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:65–72.
18. U.S. Food and Drug Administration. Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF) Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Silver Spring, MD: 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM289730.pdf>. Accessed March 7, 2019.
19. U.S. Food and Drug Administration. Extended-Release (ER) and Long-Acting (LA) Opioid Analgesics Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Silver Spring, MD: 2015. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM311290.pdf>. Accessed March 7, 2019.
20. Stewart M, Brown JB, Donner A, et al. The impact of patient-centered care on outcomes. *J Fam Pract* 2000;49:796–804.
21. Syrjala KL, Abrams JR, Polissar NL, et al. Patient training in cancer pain management using integrated print and video materials: a multisite randomized controlled trial. *Pain* 2008;135:175–186.
22. Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2007;24:13–19.
23. American Pain Society. Principles of Analgesic Use, 7th Ed. American Pain Society, Glenview, IL. 2016.
24. Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3389–3394.
25. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331–1346.
26. Israel FJ, Parker G, Charles M, et al. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:548–554.
27. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Prescription acetaminophen products to be limited to 325 mg per dosage unit; boxed warning will highlight potential for severe liver failure. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm239821.htm>. Accessed March 7, 2019.
28. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: concomitant use of ibuprofen and aspirin. 2006. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/post-market-drugsafety-information-for-patients-and-providers/ucm161282.pdf>. Accessed March 7, 2019.
29. Tielemans MM, Eikendal T, Jansen JB, et al. Identification of NSAID users at risk for gastrointestinal complications: a systematic review of current guidelines and consensus agreements. *Drug Saf* 2010;33:443–453.
30. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1240–1248.
31. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. 2015. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm451800>. Accessed April 12, 2019.
32. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:1909.
33. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571–591.
34. Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, et al. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115–118.
35. Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:581–590 e581.
36. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30–39.
37. Haque R, Shi J, Schottinger JE, et al. Tamoxifen and antidepressant drug interaction in a cohort of 16,887 breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:(3)
38. Azoulay L, Dell'Aniello S, Huiart L, et al. Concurrent use of tamoxifen with CYP2D6 inhibitors and the risk of breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:695–703.
39. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22:27–47.
40. Baron R, Brunnmüller U, Brasser M, et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: Open-label, non-comparative, flexible-dose study. *Eur J Pain* 2008;12:850–858.
41. Chen DL, Li YH, Wang ZJ, et al. The research on long-term clinical effects and patients' satisfaction of gabapentin combined with oxycontin in treatment of severe cancer pain. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5144.
42. Dou Z, Jiang Z, Zhong J. Efficacy and safety of pregabalin in patients with neuropathic cancer pain undergoing morphine therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13:e57–e64.
43. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2010;116:4206–4213.
44. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract* 2014;14:32–42.
45. Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC. Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:225–234., discussion 234–236.
46. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010756.
47. Donovan KA, Chang YD, Oberoi-Jassal R, et al. Relationship of cannabis use to patient-reported symptoms in cancer patients seeking supportive/palliative care [published online February 22, 2019]. *J Palliat Med*. doi: 10.1089/jpm.2018.0533
48. Steele G, Arneson T, Zylla D. A comprehensive review of cannabis in patients with cancer: availability in the USA, general efficacy, and safety. *Curr Oncol Rep* 2019;21:10.
49. National Center for Complementary and Integrative Health. Marijuana and Cannabinoids. 2019. Available at: <https://nccih.nih.gov/health/marijuana>. Accessed April 25, 2019.
50. Drugs of Abuse: a DEA Resource Guide; 2017. Available at: https://www.dea.gov/sites/default/files/sites/getsmartaboutdrugs.com/files/publications/DoA_2017Ed_Updated_6.16.17.pdf.
51. Pergam SA, Woodfield MC, Lee CM, et al. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer* 2017;123:4488–4497.
52. Tringale KR, Huynh-Le MP, Salans M, et al. The role of cancer in marijuana and prescription opioid use in the United States: A population-based analysis from 2005 to 2014. *Cancer* 2019;125:2242–2251.
53. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:167–179.
54. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012;13:438–449.
55. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:166–173.
56. Monte AA, Shelton SK, Mills E, et al. Acute illness associated with cannabis use, by route of exposure: an observational study. *Ann Intern Med* 2019;170:531–537.
57. Cherny NI. The pharmacologic management of cancer pain. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:1499–1515., discussion 1516, 1520–1521., 1522, 1524.
58. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Early Strong Opioid Treatment Study (ESOT) Investigators. Randomized trial of low-dose morphine

- versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 2016;34:436–442.
59. Andersen G, Jensen NH, Christrup L, et al. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained-release morphine. *Palliat Med* 2002;16:107–114.
 60. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:524–528.
 61. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment—a systematic review. *Support Care Cancer* 2017;25:661–675.
 62. Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain. *Lancet Oncol* 2010;11:484–489.
 63. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Start of oral morphine to cancer patients: effective serum morphine concentrations and contribution from morphine-6-glucuronide to the analgesia produced by morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:713–719.
 64. Klepstad P, Kaasa S, Skauge M, et al. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:656–664.
 65. Foley KM. The treatment of pain in the patient with cancer. *CA Cancer J Clin* 1986;36:194–215.
 66. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, et al. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain* 1995;61:47–54.
 67. Portenoy RK, Foley KM, Stulman J, et al. Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: plasma profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure. *Pain* 1991;47:13–19.
 68. Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11(2, Suppl):S133–S153.
 69. Mercadante S, Vellucci R, Cuomo A, et al. Long-term efficacy and tolerability of intranasal fentanyl in the treatment of breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2015;23:1349–1354.
 70. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13:e58–e68.
 71. Hadley G, Derry S, Moore RA, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010270.
 72. Wang DD, Ma TT, Zhu HD, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(8, Supplement):14–21.
 73. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, et al. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer* 2001;92:3056–3061.
 74. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22:805–811.
 75. Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: A long-term, open-label safety study. *Cancer* 2009;115:2571–2579.
 76. Kleeberg UR, Filbet M, Zeppetella G. Fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: why titrate? *Pain Pract* 2011;11:185–190.
 77. Srinivasan V, Wielbo D, Tebbett IR. Analgesic effects of codeine-6-glucuronide after intravenous administration. *Eur J Pain* 1997;1:185–190.
 78. Kirchheiner J, Schmidt H, Zvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007;7:257–265.
 79. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(Suppl):57–66.
 80. Thwaites D, McCann S, Broderick P. Hydromorphone neuroexcitation. *J Palliat Med* 2004;7:545–550.
 81. Wright AW, Mather LE, Smith MT. Hydromorphone-3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sci* 2001;69:409–420.
 82. Han HS, Lee KH, Lee KH, et al. A prospective, open-label, multicenter study of the clinical efficacy of extended-release hydromorphone in treating cancer pain inadequately controlled by other analgesics. *Support Care Cancer* 2014;22:741–750.
 83. Yu S, Shen W, Yu L, et al. Safety and efficacy of once-daily hydro-morphone extended-release versus twice-daily oxycodone hydrochloride controlled-release in chinese patients with cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study. *J Pain* 2014;15:835–844.
 84. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, et al. A randomized, double-blind, non-inferiority study of hydromorphone hydrochloride immediate-release tablets versus oxycodone hydrochloride immediate-release powder for cancer pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:542–547.
 85. Bao YJ, Hou W, Kong XY, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011108.
 86. Davis MP, Varga J, Dickerson D, et al. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer* 2003;11:84–92.
 87. Ordóñez Gallego A, González Barón M, Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* 2007;9:298–307.
 88. Gabrail NY, Dvergsten C, Ahdieh H. Establishing the dosage equivalency of oxymorphone extended release and oxycodone controlled release in patients with cancer pain: a randomized controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:911–918.
 89. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD003870.
 90. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2018;8:117–128.
 91. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26:50–60.
 92. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer* 2015;23:823–830.
 93. Davis MP, Homs J. The importance of cytochrome P450 mono-oxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *Support Care Cancer* 2001;9:442–451.
 94. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, et al. Safe and appropriate use of methadone in hospice and palliative care: expert consensus white paper. *J Pain Symptom Manage* 2019;57:635–645.
 95. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, et al. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003971.
 96. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer* 2010;116:520–528.
 97. Courtemanche F, Dao D, Gagné F, et al. Methadone as a coanalgesic for palliative care cancer patients. *J Palliat Med* 2016;19:972–978.
 98. Fürst P, Lundström S, Klepstad P, et al. Improved pain control in terminally ill cancer patients by introducing low-dose oral methadone in addition to ongoing opioid treatment. *J Palliat Med* 2018;21:177–181.
 99. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, et al. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137:501–504.
 100. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, et al. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003;23:802–805.
 101. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, et al. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain* 2003;105:499–506.
 102. Reddy S, Hui D, El Osta B, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 2010;13:33–38.
 103. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, et al. Heart Rhythm Society. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain* 2014;15:321–337.
 104. McNulty JP. Can levorphanol be used like methadone for intractable refractory pain? *J Palliat Med* 2007;10:293–296.
 105. Atkinson TJ, Fudin J, Pandula A, et al. Medication pain management in the elderly: unique and underutilized analgesic treatment options. *Clin Ther* 2013;35:1669–1689.
 106. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223–1232.

107. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015;18:395–400.
108. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879–923.
109. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:174–179.
110. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007;10:56–60.
111. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012508.
112. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31:2804–2818.
113. Hartrick CT, Rodríguez Hernandez JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:283–286.
114. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30:489–505.
115. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1787–1804.
116. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151–162.
117. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1775–1779.
118. Mercadante S, Porzio G, Adile C, et al. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2063–2068.
119. Naing C, Aung K, Raclou V, et al. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine for the relief of cancer pain. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1963–1970.
120. Pergolizzi JV, Jr., Mercadante S, Echaburu AV, et al. EuroMed Communications meeting. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1517–1528.
121. Deandrea S, Corli O, Moschetti I, et al. Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:707–718.
122. Melilli G, Samolsky Dekel BG, Frenquelli C, et al. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. *J Opioid Manag* 2014;10:85–93.
123. Lundorff L, Sjøgren P, Hansen OB, et al. Switching from high doses of pure μ -opioid agonists to transdermal buprenorphine in patients with cancer: a feasibility study. *J Opioid Manag* 2013;9:255–262.
124. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:297–326.
125. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD003351.
126. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3611–3617.
127. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, et al. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013;14:1505–1517.
128. DeWilde KE, Levitch CF, Murrrough JW, et al. The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1345:47–58.
129. Fond G, Loundou A, Rabu C, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:3663–3676.
130. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, et al. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:178–184.
131. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, et al. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:85–93.
132. Jendoubi A, Naceur IB, Bouzouita A, et al. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Saudi J Anaesth* 2017;11:177–184.
133. Ferrini R, Paice JA. How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuropathic pain. *J Support Oncol* 2004;2:90–94.
134. Carroll I. Intravenous lidocaine for neuropathic pain: diagnostic utility and therapeutic efficacy. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:20–24.
135. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA* 2003;290:2476–2479.
136. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353:1695–1700.
137. Stevens RA, Ghazi SM. Routes of opioid analgesic therapy in the management of cancer pain. *Cancer Contr* 2000;7:132–141.
138. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003;17:248–256.
139. Nijland L, Schmidt P, Frosch M, et al. Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review. *Support Care Cancer* 2019;27:33–42.
140. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:619–628.
141. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD004311.
142. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 2012;72:181–190.
143. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:573–580.
144. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:772–785.
145. VA/DoD clinical practice guideline for opioid therapy for chronic pain. Version 3.0. 2017. Available at: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/VADoDOTCPG022717.pdf>. Accessed March 7, 2019.
146. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, et al. Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007;130:144–156.
147. Meltzer EC, Rybin D, Saitz R, et al. Identifying prescription opioid use disorder in primary care: diagnostic characteristics of the Current Opioid Misuse Measure (COMM). *Pain* 2011;152:397–402.
148. Anghelescu DL, Ehrentraut JH, Faughnan LG. Opioid misuse and abuse: risk assessment and management in patients with cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1023–1031.
149. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. American Pain Society. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231–256.
150. Mercadante S. Comments on Wang et al., *PAIN*, 67 (1996) 407–416. *Pain* 1998;74:106–107.
151. Mercadante S. Pathophysiology and treatment of opioid-related myoclonus in cancer patients. *Pain* 1998;74:5–9.
152. Wilson RK, Weissman DE. Neuroexcitatory effects of opioids: patient assessment #57. *J Palliat Med* 2004;7:579–581.
153. Moryl N, Carver A, Foley KM. Pain and palliation. In: Holland JF, Frei E, eds. *Cancer Medicine*. Vol. 17th ed. Hamilton, ON: BC Decker Inc; 2006: 1113–1124.
154. Moryl N, Obbens EA, Ozigbo OH, et al. Analgesic effect of gefitinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *J Support Oncol* 2006;4:111.
155. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100:851–858.
156. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care* 2005;3:227–237.
157. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231–237.

158. Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:427–435.
159. Challoner KR, McCarron MM, Newton EJ. Pentazocine (Talwin) intoxication: report of 57 cases. *J Emerg Med* 1990;8:67–74.
160. Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:70–72.
161. Marinella MA. Acute colonic pseudo-obstruction complicated by cecal perforation in a patient with Parkinson's disease. *South Med J* 1997;90:1023–1026.
162. Reissig JE, Rybarczyk AM. Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. *Ann Pharmacother* 2005;39:727–731.
163. Tarcatu D, Tamasdan C, Moryl N, et al. Are we still scratching the surface? A case of intractable pruritus following systemic opioid analgesia. *J Opioid Manag* 2007;3:167–170.
164. Prommer E. Modafinil: is it ready for prime time? *J Opioid Manag* 2006;2:130–136.
165. Hawley PH, Byeon JJ. A comparison of sennosides-based bowel protocols with and without docusate in hospitalized patients with cancer. *J Palliat Med* 2008;11:575–581.
166. Tarumi Y, Wilson MP, Szafran O, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral docusate in the management of constipation in hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:2–13.
167. Rauck R, Slatkin NE, Stambler N, et al. Randomized, double-blind trial of oral methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2017;17:820–828.
168. Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011;12:554–562.
169. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:458–468.
170. Chappell D, Rehm M, Conzen P. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;359:1071.
171. Sanz Rubiales A, del Valle Rivero ML. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;359:1070–1071.
172. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332–2343.
173. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014;370:2387–2396.
174. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3859–3866.
175. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1569–1584.
176. Cryer B, Katz S, Vallejo R, et al. A randomized study of lubiprostone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Med* 2014;15:1825–1834.
177. Jamal MM, Adams AB, Jansen JP, et al. A randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone for opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. *Am J Gastroenterol* 2015;110:725–732.
178. Chang L, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. The impact of abdominal pain on global measures in patients with chronic idiopathic constipation, before and after treatment with linaclotide: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1302–1312.
179. Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2012;44:604–607.
180. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21:1655–1663.
181. Bruera E, Seifert L, Watanabe S, et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:147–153.
182. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1979;300:1295–1297.
183. Steele N, Gralla RJ, Braun DW Jr, et al. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. *Cancer Treat Rep* 1980;64:219–224.
184. Sallan SE, Cronin C, Zelen M, et al. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med* 1980;302:135–138.
185. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E III. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1975;293:795–797.
186. Chamberlain JM, Klein BL. A comprehensive review of naloxone for the emergency physician. *Am J Emerg Med* 1994;12:650–660.
187. Gagnon P, Allard P, Mâsse B, et al. Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:412–426.
188. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium of oral patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:34–42.
189. Hirst JM, Vaughan CL, Irwin SA. Delirium: use antipsychotics when appropriate and appropriately. *J Palliat Med* 2017;20:799.
190. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1047–1056.
191. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, et al. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989;39:13–16.
192. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm518672.pdf>. Accessed March 7, 2019.
193. Prescribing information. NARCAN® (naloxone hydrochloride) nasal spray. 2017. Available at: <https://www.narcan.com/pdf/NARCAN-Prescribing-Information.pdf>. Accessed March 7, 2019.
194. Coffin PO, Behar E, Rowe C, et al. Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. *Ann Intern Med* 2016;165:245–252.
195. Slatkin NE. Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2133–2150.
196. Vissers KC, Besse K, Hans G, et al. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain Pract* 2010;10:85–93.
197. Schuster M, Bayer O, Heid F, et al. Opioid rotation in cancer pain treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:135–142.
198. Reddy A, Yennurajalingam S, Desai H, et al. The opioid rotation ratio of hydrocodone to strong opioids in cancer patients. *Oncologist* 2014;19:1186–1193.
199. Davis MP, McPherson ML. Tabling hydromorphone: do we have it right? *J Palliat Med* 2010;13:365–366.
200. Reddy A, Tayjasanant S, Haider A, et al. The opioid rotation ratio of strong opioids to transdermal fentanyl in cancer patients. *Cancer* 2016;122:149–156.
201. Reddy A, Yennurajalingam S, Reddy S, et al. The opioid rotation ratio from transdermal fentanyl to “strong” opioids in patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1040–1045.
202. McLean S, Twomey F. Methods of rotation from another strong opioid to methadone for the management of cancer pain: a systematic review of the available evidence. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:248–259.
203. Scholl L, Seth P, Kariisa M, et al. Drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1419–1427.
204. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:241–248.
205. U.S. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for opioid analgesics. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm163647.htm>. Accessed December 1, 2017.
206. FDA takes important steps to encourage appropriate and rational prescribing of opioids through final approval of new safety measures governing the use of immediate-release opioid analgesic medications;

2018. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm620935.htm>.
207. FDA Education Blueprint for health care providers involved in the treatment and monitoring of patients with pain. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/remis/Opioid_analgesic_2018_09_18_FDA_Blueprint.pdf.
 208. U.S. Food and Drug Administration. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>. Accessed January 28, 2019.
 209. Barclay JS, Owens JE, Blackhall LJ. Screening for substance abuse risk in cancer patients using the Opioid Risk Tool and urine drug screen. *Support Care Cancer* 2014;22:1883–1888.
 210. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013;111:105–111.
 211. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD005454.
 212. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1372–1373.
 213. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573–581.
 214. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909–2917.
 215. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011; 25:553–559.
 216. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, et al. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2018;32:276–286.
 217. Fleming JA, O'Connor BD. Use of lidocaine patches for neuropathic pain in a comprehensive cancer centre. *Pain Res Manag* 2009;14:381–388.
 218. Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: a review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2003;43:111–117.
 219. Garzón-Rodríguez C, Casals Merchan M, Calsina-Berna A, et al. Lidocaine 5 % patches as an effective short-term co-analgesic in cancer pain. Preliminary results. *Support Care Cancer* 2013;21:3153–3158.
 220. Liu Z, Xu Y, Liu ZL, et al. Combined application of diclofenac and celecoxib with an opioid yields superior efficacy in metastatic bone cancer pain: a randomized controlled trial. *Int J Clin Oncol* 2017;22:980–985.
 221. Sima L, Fang WX, Wu XM, et al. Efficacy of oxycodone/paracetamol for patients with bone-cancer pain: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:27–31.
 222. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1463–1472.
 223. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90:1133–1137.
 224. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004;111:306–312.
 225. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 2013;119:832–838.
 226. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377–387.
 227. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005;92: 1869–1876.
 228. Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol* 2012;23:3045–3051.
 229. Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012;18:4841–4849.
 230. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3978–3986.
 231. Malviya A, Gerrand C. Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: a review article. *Palliat Med* 2012;26:788–796.
 232. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010;116:989–997.
 233. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79: 965–976.
 234. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:300–306.
 235. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of bone metastases from hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:536–541.
 236. Li C, Zhang W, Fan W, et al. Noninvasive treatment of malignant bone tumors using high-intensity focused ultrasound. *Cancer* 2010;116: 3934–3942.
 237. Napoli A, Anzidei M, Marincola BC, et al. Primary pain palliation and local tumor control in bone metastases treated with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Invest Radiol* 2013;48:351–358.
 238. Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:140–146.
 239. Silver JK, Gilchrist LS. Cancer rehabilitation with a focus on evidence-based outpatient physical and occupational therapy interventions. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90(5, Suppl 1):S5–S15.
 240. Silver JK, Baima J, Mayer RS. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship. *CA Cancer J Clin* 2013;63:295–317.
 241. Jones L, Fitzgerald G, Leurent B, et al. Rehabilitation in advanced, progressive, recurrent cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:315–325.
 242. Eilers J, Harris D, Henry K, et al. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18(Suppl)80–96.
 243. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12):CD011552.
 244. Idaya Mat Nawi R, Lei Chui P, Wan Ishak WZ, et al. Oral cryotherapy: prevention of oral mucositis and pain among patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs* 2018;22:555–560.
 245. Kataoka T, Kiyota N, Shimada T, et al. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* 2016;43:677–684.
 246. McGuire DB, Fulton JS, Park J, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3165–3177.
 247. Kwong KK. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches? *Cancer Nurs* 2004;27: 183–205.
 248. Shih A, Miaszkowski C, Dodd MJ, et al. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:1063–1080.
 249. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J, et al. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2018;26:879–886.
 250. Epstein JB, Silverman S, Jr., Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001;92:875–885.
 251. Clark K, Lam L, Currow D. Reducing gastric secretions—a role for histamine 2 antagonists or proton pump inhibitors in malignant bowel obstruction? *Support Care Cancer* 2009;17:1463–1468.
 252. Deng GE, Rausch SM, Jones LW, et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: Diagnosis and management of lung

- cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e420S–e436S.
253. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2017;67:194–232.
 254. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, et al. Integrative therapies during and after breast cancer treatment: ASCO endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:2647–2655.
 255. Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26:e12457.
 256. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:167–176.
 257. Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, et al. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2565–2570.
 258. Zick SM, Sen A, Hassett AL, et al. Impact of self-acupressure on co-occurring symptoms in cancer survivors. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2: pky064.
 259. Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, et al. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complementary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 2010;11:872–896.
 260. Stoelb BL, Molton IR, Jensen MP, et al. The efficacy of hypnotic analgesia in adults: a review of the literature. *Contemp Hypn* 2009;26:24–39.
 261. Huang ST, Good M, Zauszniewski JA. The effectiveness of music in relieving pain in cancer patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2010;47:1354–1362.
 262. Kwekkeboom KL, Cherwin CH, Lee JW, et al. Mind-body treatments for the pain-fatigue-sleep disturbance symptom cluster in persons with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:126–138.
 263. Cassileth BR, Keefe FJ. Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer-related neuropathic pain. *Oncologist* 2010;15(Suppl 2):19–23.
 264. Montgomery GH, Weltz CR, Seltz M, et al. Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy patients. *Int J Clin Exp Hypn* 2002;50:17–32.
 265. Bennett MI, Bagnall AM, José Closs S. How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis. *Pain* 2009;143:192–199.
 266. Keefe FJ, Abernethy AP, Campbell L. Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol* 2005;56:601–630.
 267. Lovell MR, Luckett T, Boyle FM, et al. Patient education, coaching, and self-management for cancer pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1712–1720.
 268. Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:539–547.
 269. Puchalski C, Ferrell B, Virani R, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: the report of the Consensus Conference. *J Palliat Med* 2009;12:885–904.
 270. Brogan S, Junkins S. Interventional therapies for the management of cancer pain. *J Support Oncol* 2010;8:52–59.
 271. Eidelman A, White T, Swarm RA. Interventional therapies for cancer pain management: important adjuncts to systemic analgesics. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:753–760.
 272. Tay W, Ho KY. The role of interventional therapies in cancer pain management. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:989–997.
 273. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092–1099.
 274. Chevillat AL, Basford JR. Role of rehabilitation medicine and physical agents in the treatment of cancer-associated pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1691–1702.
 275. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD007519.
 276. Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. *Dig Dis Sci* 2008;53:856–860.
 277. Zheng S, He L, Yang X, et al. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6354.
 278. Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Implantable Drug Delivery Systems Study Group. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002;20:4040–4049.
 279. Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15:436–466.
 280. Gulati A, Puttanniah V, Hung J, et al. Considerations for evaluating the use of intrathecal drug delivery in the oncologic patient. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:391.
 281. Lauretti GR, Rizzo CC, Mattos AL, et al. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. *Br J Cancer* 2013;108:259–264.
 282. Rastogi R, Patel T, Swarm RA. Vertebral augmentation for compression fractures caused by malignant disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8: 1095–1102.
 283. Tancioni F, Lorenzetti MA, Navarra P, et al. Percutaneous vertebral augmentation in metastatic disease: state of the art. *J Support Oncol* 2011;9:4–10.
 284. Gofeld M, Bhatia A, Burton AW. Vertebroplasty in the management of painful bony metastases. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:288–294.
 285. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Cancer Patient Fracture Evaluation (CAFE) Investigators. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:225–235.
 286. Eleraky M, Papanastassiou I, Setzer M, et al. Balloon kyphoplasty in the treatment of metastatic tumors of the upper thoracic spine. *J Neurosurg Spine* 2011;14:372–376.
 287. Zou J, Mei X, Gan M, et al. Kyphoplasty for spinal fractures from multiple myeloma. *J Surg Oncol* 2010;102:43–47.
 288. Flagg A II, McGreevy K, Williams K. Spinal cord stimulation in the treatment of cancer-related pain: “back to the origins”. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:343–349.

Individual Disclosures for the NCCN Adult Cancer Pain Panel				
Panel Member	Clinical Research Support/Data Safety Monitoring Board	Scientific Advisory Boards, Consultant, or Expert Witness	Promotional Advisory Boards, Consultant, or Speakers Bureau	Specialties
Doralina L. Anghelescu, MD	None	None	None	Anesthesiology, and Supportive Care
Madhuri Are, MD	None	None	None	Supportive Care
Justine Yang Bruce, MD	Kura Oncology, Inc., and Merck & Co., Inc.	Bristol-Myers Squibb Company	None	Medical Oncology
Sorin Buga, MD	None	None	None	Supportive Care
Marcin Chwistek, MD	None	None	None	Supportive Care, and Internal Medicine
Charles Cleeland, PhD	Bayer HealthCare, and Genentech, Inc.	National Cancer Institute	Bayer HealthCare	Psychiatry, Psychology, and Supportive Care
David Craig, PharmD	None	None	Nektar Therapeutics, and SpecGx, LLC	Supportive Care
Ellin Gafford, MD	None	None	None	Internal Medicine, and Supportive Care
Heather Greenlee, PhD, ND	None	None	None	Complementary and Alternative Medicine
Eric Hansen, MD	None	None	None	Supportive Care
Arif H. Kamal, MD, MBA, MHS ^a	None	Insys Therapeutics; Medtronic, Inc.; and Pfizer Inc.	None	Medical Oncology, and Supportive Care
Mihir M. Kamdar, MD	ePAL	Amorsa Therapeutics; CompleteCare; and Vivtex	None	Internal Medicine, and Supportive Care
Susan LeGrand, MD	None	None	None	Medical Oncology, and Supportive Care
Sean Mackey, MD, PhD	None	None	None	Anesthesiology, and Supportive Care
M. Rachel McDowell, MSN, ACNP-BC	None	None	None	Nursing, and Medical Oncology
Natalie Moryl, MD	None	Plexus Communications	None	Internal Medicine, and Supportive Care
Lisle M. Nabell, MD	None	None	None	Hematology/Hematology Oncology, and Medical Oncology
Suzanne Nesbit, PharmD, BCPS	None	None	None	Supportive Care, and Pharmacology
Nina O'Connor, MD	None	None	None	Supportive Care
Judith A. Paice, PhD, RN	None	None	None	Nursing, and Supportive Care
Michael W. Rabow, MD	None	None	None	Internal Medicine, and Supportive Care
Elizabeth Rickerson, MD	None	None	None	Anesthesiology, and Supportive Care
Rebecca Shatsky, MD	Pending	Pending	Pending	Medical Oncology
Jill Sindt, MD	None	None	None	Anesthesiology, and Supportive Care
Robert A. Swarm, MD	None	None	None	Anesthesiology, and Supportive Care
Susan G. Urba, MD	None	Heron Therapeutics, Inc.	None	Medical Oncology, and Supportive Care
Jeanie M. Youngwerth, MD	None	None	None	Internal Medicine, and Supportive Care

The NCCN Guidelines Staff have no conflicts to disclose.

^aThe following individuals have disclosed that they have an employment/governing board, patent, equity, or royalty:

Arif H. Kamal, MD, MBA, MHS: Prepped Health LLC

Este sitio utiliza *cookies* , etiquetas y configuraciones de seguimiento para almacenar información que ayuda a brindarle la mejor experiencia de navegación.



ISSN impreso: 1540-1405**ISSN en línea:** 1540-1413**Editor:** Red Nacional Integral del Cáncer

OBTENER PERMISOS

Dolor oncológico en adultos, versión 3.2019, Guías de práctica clínica en oncología de la NCCN

Autores: Robert A. Swarm Maryland, Judith A. Paice Doctorado, Enfermera ...

VER MÁS +

Volumen/Número: Volumen 17: Número 8**Fecha de publicación en línea:** Agosto de 2019**DOI:** <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038>

Descripción general

El dolor es uno de los síntomas más comunes asociados al cáncer. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en relación con dicho daño.¹ El dolor oncológico o el dolor relacionado con el cáncer distingue el dolor que experimentan los pacientes con cáncer del que experimentan los pacientes sin neoplasias malignas. Un metaanálisis reveló que el 59 % de los pacientes sometidos a tratamiento oncológico, el 64 % de los pacientes con enfermedad avanzada y el 33 % de los pacientes después del tratamiento curativo informaron de dolor.² Además, este es uno de los síntomas que más temen los pacientes. El dolor persistente impide el bienestar de los pacientes y afecta considerablemente sus actividades, motivación, interacciones con familiares y amigos, y su calidad de vida en general.³ Cada vez hay más evidencia en oncología de que la calidad de vida y la supervivencia están vinculadas a los cuidados paliativos tempranos y eficaces, incluido el manejo del dolor.⁴⁻⁹ Aunque se han observado mejoras, el tratamiento insuficiente del dolor sigue siendo un problema en un subconjunto significativo de pacientes con cáncer y este problema puede verse exacerbado por la aplicación inadecuada de las recomendaciones contra el uso de opioides en pacientes con cáncer en el contexto de la epidemia de opioides en los Estados Unidos.^{10,11}

Los objetivos del manejo del dolor son optimizar los resultados del tratamiento del dolor en cinco dimensiones, frecuentemente denominadas las “5 A” de los resultados del manejo del dolor (las “4 A” propuestas originalmente por Passik y Weinreb¹² se modificaron posteriormente para incluir el “afecto”):

- Analgesia: optimizar la analgesia (alivio del dolor)
- Actividades: optimizar las actividades de la vida diaria (funcionamiento psicosocial)
- Efectos adversos: minimizar los eventos adversos
- Consumo aberrante de drogas: evitar el consumo aberrante de drogas (resultados relacionados con la adicción)
- Afecto: relación entre el dolor y el estado de ánimo

La importancia de aliviar el dolor y la disponibilidad de terapias efectivas hacen imperativo que los proveedores de atención médica sean expertos en la evaluación y el tratamiento del dolor por cáncer.¹³⁻¹⁵ Esto requiere familiaridad con la patogénesis del dolor oncológico, las técnicas de evaluación del dolor y las barreras comunes para la administración de una analgesia adecuada. Los profesionales deben estar familiarizados con las intervenciones farmacológicas, anestésicas, neuroquirúrgicas y conductuales pertinentes para el tratamiento del dolor oncológico, así como con enfoques complementarios como la fisioterapia y la terapia ocupacional.

El algoritmo más aceptado para el tratamiento del dolor oncológico fue desarrollado por la OMS. ¹⁶, ¹⁷ Sugiere que los pacientes con dolor inicien el tratamiento con acetaminofén o un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Si esto no es suficiente, se debe intensificar la terapia a un opiode débil, como la codeína, y posteriormente a un opiode fuerte, como la morfina. Si bien este algoritmo ha servido como una excelente herramienta de enseñanza, el manejo del dolor oncológico es considerablemente más complejo de lo que sugiere esta "escalera del dolor oncológico" de tres niveles.

Estas Guías de Práctica Clínica en Oncología (Guías NCCN) para el Dolor Oncológico en Adultos son únicas en varios aspectos importantes. Las Guías NCCN identifican los principios fundamentales para la evaluación y el manejo del dolor oncológico en adultos. En primer lugar, enumeran los principios generales del manejo del dolor, seguidos de los principios rectores para la evaluación, el manejo/intervención y la reevaluación. Las Guías NCCN reconocen la complejidad de las decisiones que se enfrentan en el manejo de estos pacientes. Por consiguiente, proporcionan pautas de dosificación para opioides, analgésicos no opioides y analgésicos adyuvantes. También ofrecen sugerencias específicas para la titulación y rotación de opioides, el aumento gradual de la dosis, el manejo de los efectos adversos de los opioides y cuándo y cómo proceder a otras técnicas/intervenciones para el manejo del dolor oncológico.

Manejo del dolor oncológico en adultos

Para el manejo del dolor oncológico en adultos, el algoritmo distingue tres niveles de intensidad del dolor según un valor numérico de 0 a 10, obtenido mediante una escala de calificación numérica o pictórica (donde 0 representa la ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso). Los tres niveles de intensidad del dolor a los que se refiere el algoritmo son dolor leve (1-3); dolor moderado (4-7); y dolor intenso (8-10).

El panel de la NCCN recomienda que los profesionales sanitarios consideren todas las intervenciones para el manejo del dolor en el contexto de los objetivos específicos del paciente en cuanto a comodidad, funcionalidad y seguridad. El tratamiento individualizado del dolor también debe considerar la etiología y las características del dolor, así como el estado clínico del paciente. Los pacientes que presentan dolor agudo e intenso o una crisis de dolor pueden ser candidatos a ingreso hospitalario para alcanzar los objetivos específicos del paciente en cuanto a comodidad y funcionalidad. Es importante distinguir el dolor relacionado con una emergencia oncológica del dolor no relacionado con una emergencia oncológica.

Además, el algoritmo distingue los enfoques para el manejo del dolor en pacientes que no toman opioides crónicamente (sin tratamiento previo con opioides) de los pacientes que han tomado o toman opioides crónicamente para el dolor oncológico (tolerantes a opioides). También distingue las circunstancias relacionadas con el dolor y la ansiedad anticipados relacionados con el procedimiento.

Los pacientes tolerantes a opioides son aquellos que toman opioides crónicamente para el dolor, definidos por la FDA de los EE. UU. como "pacientes que toman al menos 60 mg de morfina oral por día, 25 mcg de fentanilo transdérmico por hora, 30 mg de oxidona oral por día, 8 mg de hidromorfona oral por día, 25 mg de oximorfona oral por día o una dosis equianalgésica de otro opiode durante una semana o más". ^{18,19} Por lo tanto, los pacientes que no cumplen con estos criterios de tolerancia a opioides, basados en no haber estado expuestos a dosis de opioides al menos tanto como las enumeradas durante una semana o más, se consideran naïve a opioides.

Manejo del dolor relacionado con la emergencia oncológica

Una emergencia oncológica se define como un evento potencialmente mortal relacionado directa o indirectamente con el cáncer o el tratamiento oncológico de un paciente. El dolor relacionado con una emergencia oncológica incluye el dolor debido a una fractura ósea o fractura inminente de un hueso que soporta peso; metástasis epidurales o leptomeníngeas observadas en pacientes con cánceres avanzados; dolor relacionado con una infección; u obstrucción o perforación de una víscera. El dolor asociado con una emergencia oncológica debe tratarse directamente mientras se continúa con el tratamiento de la afección subyacente.

Manejo del dolor no relacionado con una emergencia oncológica

Para todos los pacientes con dolor, los profesionales sanitarios deben ofrecer apoyo psicosocial e iniciar actividades educativas. El apoyo psicosocial es necesario para garantizar que los pacientes que enfrentan obstáculos comunes para el manejo adecuado del dolor (p. ej., miedo a la adicción o a los efectos secundarios, imposibilidad de obtener opioides) o que necesitan ayuda para manejar problemas adicionales (p. ej., depresión, deterioro funcional acelerado) reciban la ayuda adecuada. El paciente y la familia/cuidador deben recibir educación sobre el manejo del dolor y temas relacionados. ^{20,21} Los pacientes deben ser reevaluados en cada contacto y según sea necesario para alcanzar sus objetivos de comodidad y funcionalidad.

Si bien los analgésicos farmacológicos, incluyendo los no opioides (como los AINE o el paracetamol), los opioides y los analgésicos adyuvantes (como los antidepresivos, los anticonvulsivos, los agentes tópicos y los corticosteroides), son fundamentales para el manejo del dolor oncológico, no siempre son adecuados y se asocian con efectos adversos. El uso óptimo de intervenciones integrativas no farmacológicas (físicas, cognitivas y espirituales) puede ser un complemento valioso a las intervenciones farmacológicas.

Al decidir la medicación más adecuada, se deben considerar el diagnóstico de dolor del paciente, las comorbilidades y las posibles interacciones farmacológicas. La adición de analgésicos adyuvantes para síndromes de dolor específicos debe considerarse en todos los grupos de pacientes. Los analgésicos adyuvantes pueden utilizarse como analgésicos principales (especialmente para el dolor neuropático) o para potenciar los efectos de los analgésicos opioides o no opioides (p. ej., AINE, acetaminofén).²²

En pacientes sin tratamiento previo con opioides (como se definió previamente) que experimentan dolor leve (puntuación de 1 a 3), se debe considerar el tratamiento con analgésicos no opioides, como AINE o acetaminofén, y analgésicos adyuvantes antes de los analgésicos opioides, a menos que estén contraindicados debido a efectos adversos o posibles interacciones farmacológicas. Los pacientes sin tratamiento previo con opioides que experimentan dolor moderado (es decir, puntuación de intensidad de dolor de 4 a 7) deben recibir terapias no opioides y adyuvantes, según corresponda, con ajuste de la dosis de opioides de acción corta según sea necesario (véase PAIN-3, página 978). Las formulaciones de acción corta tienen la ventaja de un inicio rápido del efecto analgésico. La vía de administración del opioide se decide (oral o intravenosa) en función de lo que mejor se adapte a las necesidades analgésicas actuales del paciente.

Los pacientes con tolerancia a opioides (como se definió previamente) que presenten dolor leve (puntuación 1-3) deben continuar con terapias no opioides y adyuvantes según corresponda. Se debe reevaluar la necesidad de analgésicos opioides y, si está indicado, se puede iniciar una reducción gradual de la dosis. Los pacientes con tolerancia a opioides que presenten dolor moderado (puntuación 4-7) deben continuar con terapias no opioides y adyuvantes, según corresponda, con opioides de acción corta, según sea necesario. Los opioides de acción corta deben ajustarse con el objetivo de aumentar la dosis diaria en un 30-50 % hasta lograr el alivio del dolor (véase DOLOR-4, página 979).

En casos de dolor agudo o severo o crisis de dolor, se puede considerar la internación en un hospital o en un centro de cuidados paliativos para lograr objetivos específicos del paciente en cuanto a comodidad y función (consulte “Manejo de la crisis de dolor” en la versión completa de estas pautas, en [NCCN.org](https://www.nccn.org)).

El uso de analgésicos opioides puede estar asociado con efectos adversos importantes. El manejo de los efectos adversos comunes inducidos por opioides debe iniciarse simultáneamente con el inicio del tratamiento con opioides. La disfunción intestinal inducida por opioides debe prevenirse y tratarse profilácticamente con un laxante estimulante para aumentar la motilidad intestinal, según esté indicado.²³

A los pacientes con dolor crónico persistente tratado con dosis estables de opioides de acción corta se les debe administrar opioides de liberación prolongada (LP) o de acción prolongada (LA) las 24 horas del día, con una dosis de rescate para controlar las exacerbaciones del dolor, ya sean irruptivas o transitorias. La dosis de rescate suele ser equivalente al 10-20 % del consumo diario total de opioides y puede administrarse cada hora según sea necesario durante las exacerbaciones graves del dolor. Se prefieren los opioides de inicio rápido y corta duración como dosis de rescate. La necesidad repetida de numerosas dosis de rescate al día puede indicar la necesidad de ajustar el tratamiento inicial.

Manejo posterior del dolor oncológico

El tratamiento posterior se basa en la puntuación del dolor continuo del paciente, su función y la evidencia del uso adecuado de los tratamientos. Los enfoques para todos los niveles de intensidad del dolor deben incluir apoyo psicosocial y educación para los pacientes, sus familias y sus cuidadores. Para todos los niveles de dolor que requieran el uso continuo de un opioide, las dosis de opioides deben administrarse de forma rutinaria, con dosis de rescate según sea necesario. El estreñimiento debe evaluarse y controlarse de forma rutinaria.

Si el dolor en cualquier momento es intenso, no mejora o aumenta, se debe reevaluar el diagnóstico de trabajo y realizar una evaluación integral del dolor. En pacientes que no toleran el aumento de la dosis de su opioide actual debido a efectos adversos, se debe considerar un opioide alternativo. Se debe reevaluar la adición de analgésicos adyuvantes para potenciar el efecto analgésico de los opioides o, en algunos casos, para contrarrestar los efectos adversos asociados.²³ El uso óptimo de intervenciones integrativas no farmacológicas (físicas, cognitivas y espirituales) puede ser un complemento valioso a las intervenciones farmacológicas. Dada la naturaleza multifacética del dolor oncológico, se deben considerar intervenciones adicionales para síndromes de dolor oncológico específicos y la consulta con un especialista para proporcionar una analgesia adecuada. Si el paciente experimenta dolor de intensidad moderada de 4 a 7, con un alivio inadecuado del dolor con el régimen de opioides

en curso, se puede continuar o aumentar la dosis del opioide. Además, al igual que con los pacientes que experimentan dolor intenso, se debe considerar la adición de analgésicos adyuvantes, intervenciones adicionales para síndromes de dolor por cáncer específicos y la consulta con un especialista.

En pacientes con dolor leve, si la analgesia es adecuada pero los efectos adversos son intolerables o incontrolables, la dosis del analgésico puede reducirse entre un 10 % y un 25 % de la dosis actual de opioides. Se puede considerar la adición de analgésicos adyuvantes. La necesidad de analgésicos opioides debe reevaluarse con frecuencia y, si procede, reducirse la dosis.

Intervenciones farmacológicas para el manejo del dolor oncológico

El manejo óptimo del dolor oncológico suele lograrse mediante una combinación de terapias farmacológicas y no farmacológicas. Las terapias farmacológicas pueden incluir analgésicos no opioides (como paracetamol o un AINE), analgésicos adyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivos, agentes tópicos y corticosteroides) y/o analgésicos opioides.

Analgesicos no opioides

Paracetamol

El acetaminofén tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, pero no antiinflamatorias.²⁴ Recientemente se ha llamado la atención sobre la eficacia relativamente limitada y los efectos adversos significativos del acetaminofén, en particular la toxicidad hepática y posiblemente el deterioro renal.^{25,26} Las preocupaciones se ven agravadas por la inclusión de acetaminofén en una variedad de preparaciones de opioides con receta (p. ej., en combinación con hidrocodona o codeína), así como en una amplia selección de productos de venta libre. Debido a las preocupaciones sobre la toxicidad hepática, el panel de NCCN recomienda que el acetaminofén se use con precaución o no se use en absoluto con productos combinados de opioides y acetaminofén para prevenir una dosis excesiva de acetaminofén (consulte PAIN-K 1 de 2, disponible en línea, en estas pautas, en [NCCN.org](https://www.nccn.org)).

La FDA recomienda que se aconseje a los pacientes que limiten la ingesta diaria de acetaminofén a un máximo de 4 g e impone un límite de 325 mg de acetaminofén por tableta, cápsula u otra unidad de dosificación en productos recetados para reducir el riesgo de lesión hepática grave por sobredosis de acetaminofén, un evento adverso que puede provocar insuficiencia hepática y muerte.²⁷ La FDA ha emitido una advertencia en recuadro para comunicar el riesgo de lesión hepática grave asociada con el acetaminofén a los profesionales de la salud. Además, se requiere que las empresas agreguen una nueva advertencia sobre el riesgo de reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, a la etiqueta de todos los productos recetados que contienen acetaminofén.²⁷ Debido a las preocupaciones sobre la toxicidad hepática, el panel de NCCN sugiere que los proveedores consideren limitar la administración crónica de acetaminofén a 3 g o menos por día.

AINE

Los AINE producen analgesia al bloquear la biosíntesis de prostaglandinas, mediadores inflamatorios que inician, causan, intensifican o mantienen el dolor. Se debe considerar el antecedente de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, la edad avanzada (>60 años), el sexo masculino y el tratamiento concomitante con corticosteroides o anticoagulantes antes de administrar AINE para prevenir la hemorragia y la perforación del tracto gastrointestinal superior. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta en pacientes con infección por *H. pylori* no tratada y con el uso crónico, en lugar de a corto plazo, de AINE. Como profilaxis para la úlcera péptica inducida por AINE, se debe considerar la adición de misoprostol o inhibidores de la bomba de protones. Se recomiendan inhibidores de la bomba de protones bien tolerados para reducir los efectos adversos gastrointestinales inducidos por los AINE. La FDA advierte que el uso concomitante de un AINE con aspirina puede reducir la eficacia cardioprotectora de esta última,²⁸ y el uso concomitante de un AINE con aspirina en dosis bajas (o cardioprotectora) puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.^{29,30} El panel de NCCN recomienda evitar el uso concurrente o administrar estos agentes por separado (ver PAIN-K 1 de 2, disponible en línea, en estas pautas, en [NCCN.org](https://www.nccn.org)).

Los AINE deben prescribirse con precaución en pacientes mayores de 60 años o en aquellos con alteración del estado hídrico, insuficiencia renal, administración concomitante de otros fármacos nefrotóxicos y quimioterapia de excreción renal para prevenir toxicidades renales. La adición de AINE a los opioides tiene el beneficio potencial de reducir la dosis de opioides cuando la sedación, la función cognitiva u otros efectos del tratamiento analgésico opioide sobre el sistema nervioso central (SNC) se vuelven molestos.

En pacientes con alto riesgo de toxicidades cardíacas, como aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular o en riesgo de enfermedad cardiovascular o complicaciones, los AINE deben suspenderse si se desarrolla o empeora insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión. La FDA ha emitido una advertencia de que el uso de AINE puede aumentar el riesgo de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular.³¹ Este riesgo está presente incluso con el uso a corto plazo de AINE y aumenta con dosis más altas.³² Los AINE tomados con anticoagulantes

recetados, como warfarina o heparina, pueden aumentar significativamente el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los AINE orales deben evitarse en el entorno de la anticoagulación profiláctica o terapéutica. Los AINE tópicos como el gel o parche de diclofenaco pueden ser útiles en esta población. Consulte la “página PAIN-K 2 de 2” en la versión completa de estas pautas, en [NCCN.org](https://www.nccn.org), para obtener más información.

Analgésicos adyuvantes

El término *analgésicos adyuvantes* se refiere a los medicamentos que se coadministran para potenciar la analgesia opioide y posiblemente reducir los efectos adversos de los opioides al permitir el uso de dosis más bajas. Estos fármacos pueden ser útiles para pacientes cuyo dolor responde solo parcialmente a los opioides. Clínicamente, los analgésicos adyuvantes consisten en una amplia gama de clases de fármacos, incluyendo anticonvulsivos³³ (p. ej., gabapentina, pregabalina), antidepressivos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, antidepressivos tricíclicos [ATC]), corticosteroides y anestésicos locales/agentes tópicos (p. ej., parche tópico de lidocaína). Los analgésicos adyuvantes se utilizan comúnmente para ayudar a controlar el dolor óseo, el dolor neuropático y el dolor visceral y, si se desea o está indicado, para reducir la necesidad de opioides. Son particularmente importantes en el tratamiento del dolor neuropático (ver PAIN-D, página 980 y PAIN-G 2 de 2, página 987).^{34,35}

Los médicos deben verificar las interacciones farmacológicas al recetar antidepressivos, prestando especial atención a los medicamentos serotoninérgicos (p. ej., ISRS) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico. Varios antidepressivos son inhibidores conocidos del metabolismo hepático de los fármacos a través de la inhibición de las enzimas del citocromo P450, especialmente CYP2D6. El tamoxifeno es un bloqueador del receptor de estrógeno comúnmente usado en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. El tamoxifeno experimenta un extenso metabolismo hepático y la inhibición de CYP2D6 disminuye la producción de metabolitos activos del tamoxifeno, lo que potencialmente limita su eficacia. Aunque algunos estudios clínicos indican un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama en pacientes tratadas con tamoxifeno con cáncer de mama también tratadas con antidepressivos ISRS en comparación con aquellas que recibieron tamoxifeno solo, otros³⁶ estudios no han demostrado este efecto.^{37,38} Si se requiere el uso concomitante de un ISRS en un paciente que recibe tamoxifeno, puede preferirse el uso de un inhibidor leve del CYP2D6 (sertralina, citalopram, venlafaxina, escitalopram) en lugar de un inhibidor moderado a potente (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, bupropión, duloxetina).³⁶

Los fármacos anticonvulsivos más comúnmente utilizados para el tratamiento del dolor oncológico son la gabapentina y la pregabalina.³⁹ Se han estudiado principalmente en síndromes de neuropatía no oncológica,⁴⁰ aunque existen datos que respaldan su uso para el tratamiento del dolor oncológico junto con opioides.^{41,42} Se ha informado que la gabapentina reduce el dolor de la mucositis en pacientes que reciben radioterapia y quimioterapia concomitantes.⁴³ Cuando se comparó en un ensayo prospectivo, aleatorizado y abierto, la pregabalina alivió el dolor neuropático relacionado con el cáncer con mayor eficacia que el fentanilo transdérmico.⁴⁴

Los corticosteroides se han utilizado durante mucho tiempo para aliviar los síndromes de dolor neuropático y también han sido eficaces para tratar el dolor óseo debido a sus efectos antiinflamatorios y su uso para aliviar la obstrucción intestinal maligna.^{22,45} Una revisión Cochrane de 2015 resumió los datos existentes sobre el uso de corticosteroides en el dolor por cáncer.⁴⁶

Cannabinoides y marihuana medicinal/cannabis

En el contexto de la legalidad cambiante, muchos pacientes con cáncer están usando cannabinoides o marihuana medicinal para el tratamiento del cáncer o los síntomas relacionados con el tratamiento del cáncer.^{47,48} Hasta la fecha, la FDA ha aprobado 3 cannabinoides: dronabinol, nabilona y cannabidiol.⁴⁹ El dronabinol y la nabilona (ambos tetrahidrocannabinol [THC] o imitadores del THC) han sido aprobados para tratar las náuseas y los vómitos refractarios asociados con el tratamiento del cáncer, el dronabinol también ha sido aprobado para tratar la anorexia y la pérdida de peso relacionada con el SIDA. El cannabidiol ha sido aprobado para tratar las convulsiones asociadas con formas raras de epilepsia grave. Aunque la marihuana medicinal ha sido legalizada en muchos estados, no ha sido aprobada por la FDA para ninguna indicación.⁴⁹ Además, la Administración de Control de Drogas de los EE. UU. clasifica la marihuana como una sustancia de la Lista I, lo que significa que tiene un alto potencial de abuso, ningún uso médico actualmente aceptado en el tratamiento en los Estados Unidos y una falta de seguridad aceptada para su uso bajo supervisión médica.⁵⁰ De todos modos, el uso de marihuana medicinal es común entre pacientes con cáncer; algunos estudios recientes informan que entre un 24% y un 40% de los pacientes con cáncer en los Estados Unidos usan marihuana.^{51,52} Por lo tanto, los proveedores deben evaluar el uso de cannabinoides/marihuana medicinal y brindar educación sobre las regulaciones estatales y federales, según corresponda.

Los datos que respaldan el uso de cannabinoides como analgésicos adyuvantes para el tratamiento del dolor oncológico son extremadamente limitados y los resultados de los pocos datos existentes son algo contradictorios. Aunque dos ensayos aleatorizados controlados con placebo han demostrado que los nabiximols (extracto de

cannabis que contiene tanto THC como cannabidiol; su uso no está aprobado en Estados Unidos) redujeron significativamente el dolor relacionado con el cáncer en comparación con placebo en pacientes con analgesia inadecuada a pesar de la administración crónica de opioides,^{53, 54} el extracto de THC por sí solo no mostró un beneficio significativo en comparación con placebo.⁵³ Otro estudio aleatorizado no informó ningún beneficio significativo de los nabiximols en comparación con placebo para el tratamiento del dolor neuropático inducido por quimioterapia.⁵⁵ En estos estudios, los eventos adversos más comúnmente reportados asociados con los nabiximols fueron somnolencia, fatiga, mareos, confusión, náuseas, sequedad bucal e hipotensión, aunque se observó que estos eran dependientes de la dosis y generalmente manejables.⁵³⁻⁵⁵ La vía de administración también puede afectar la seguridad de la marihuana medicinal. Un estudio observacional reciente en un estado donde la marihuana está legalizada informó que, si bien los productos comestibles de cannabis representaron solo el 0,32 % de las ventas entre 2014 y 2016, representaron el 10,7 % de las visitas a urgencias durante ese período.⁵⁶ Los efectos adversos que motivaron las visitas a urgencias también difirieron según la vía de exposición: el síndrome de hiperémesis cannabinoide fue más común con el cannabis inhalado, y los síntomas psiquiátricos agudos, la intoxicación y los síntomas cardiovasculares fueron más comunes con el cannabis comestible.⁵⁶ Los autores proponen que el inicio tardío del efecto asociado con la vía comestible puede llevar a los usuarios a repetir la dosis, lo que podría resultar en concentraciones plasmáticas más altas y retardadas.

Opioides y analgésicos diversos

Al iniciar el tratamiento, se debe intentar determinar el mecanismo subyacente del dolor y diagnosticar el síndrome doloroso. La selección del analgésico óptimo dependerá de la intensidad del dolor del paciente, de cualquier tratamiento analgésico actual y de las enfermedades concomitantes. Se debe adoptar un enfoque individualizado para determinar la dosis inicial, la frecuencia y el ajuste de dosis de opioides, a fin de lograr un equilibrio entre el alivio del dolor y los efectos adversos de la medicación.

Los agonistas puros (como la morfina, la oxicodona, la oximorfona y el fentanilo) son los medicamentos más comúnmente usados en el manejo del dolor oncológico. Los agonistas opioides de vida media corta (morfina, hidromorfona, fentanilo y oxicodona) son los preferidos, porque pueden titularse más fácilmente que los opioides de vida media larga (metadona y levorfanol).⁵⁷ Un ensayo aleatorizado comparó la eficacia de la morfina de dosis baja, un agonista opioide "fuerte", con "opiáceos débiles" (es decir, codeína, codeína más acetaminofén o tramadol) para tratar el dolor oncológico de intensidad moderada. Entre los 240 pacientes con cáncer inscritos en el ensayo, la morfina de dosis baja tuvo una tasa de respuesta significativamente más alta y un inicio más temprano de la respuesta en comparación con los opioides débiles. Los efectos adversos relacionados con los opioides fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento, y el bienestar general/carga de síntomas se calificó como significativamente mejor en el grupo de morfina de dosis baja.⁵⁸

La morfina, la hidromorfona, la hidrocodona, la oximorfona y la codeína deben utilizarse con precaución en pacientes con función renal fluctuante debido a la posible acumulación de metabolitos depurados por vía renal que pueden causar toxicidad neurológica.⁵⁹⁻⁶¹

Morfina

La morfina es un agonista del receptor opioide μ y un agonista débil del receptor kappa. La morfina está disponible en una amplia gama de formulaciones y vías, que incluyen la administración oral, parenteral y rectal.⁶² En un paciente que no ha estado expuesto a opioides en el pasado, la morfina generalmente se considera el fármaco de inicio estándar de elección.^{63, 64} La administración oral es la vía preferida. Se recomienda una dosis oral inicial de 5 a 15 mg de sulfato de morfina oral de acción corta o equivalente para pacientes sin experiencia con opioides. Los pacientes que presentan dolor intenso que necesita alivio urgente deben ser tratados con opioides parenterales, generalmente administrados por vía intravenosa o subcutánea. Si se administra por vía parenteral, la dosis equivalente es un tercio de la dosis oral.⁶⁵ Se recomienda una dosis inicial de 2 a 5 mg de sulfato de morfina intravenoso o equivalente para pacientes sin experiencia con opioides. La morfina-6-glucurónido, un metabolito activo de la morfina, contribuye a la analgesia y puede empeorar los efectos adversos porque se acumula en pacientes con insuficiencia renal.^{66, 67}

Fentanilo

El fentanilo es un agonista del receptor opioide μ altamente liposoluble que puede administrarse por vía parenteral, espinal, transdérmica, transmucosa, bucal e intranasal.^{68, 69} El fentanilo transdérmico no está indicado para la titulación rápida de opioides y debe recomendarse solo después de que el dolor se haya controlado adecuadamente con otros opioides en pacientes tolerantes a los opioides.⁷⁰ Por lo general, es el tratamiento de elección para pacientes que no pueden tragar, pacientes con mala tolerancia a la morfina y pacientes con bajo cumplimiento. Los hallazgos de una revisión de la base de datos Cochrane respaldan la eficacia del fentanilo transdérmico para aliviar el dolor oncológico moderado a severo y sugieren una reducción del estreñimiento relacionado con los opioides en comparación con los regímenes de morfina oral.⁷¹ Otro metaanálisis de ensayos

controlados aleatorizados reportó resultados similares, mostrando una efectividad similar en el manejo del dolor oncológico entre el fentanilo transdérmico y la morfina oral, pero menores tasas de estreñimiento, náuseas, vómitos, somnolencia y retención urinaria con el fentanilo transdérmico.⁷² La conversión de fentanilo intravenoso en infusión continua basal mediante analgesia controlada por el paciente a fentanilo transdérmico puede lograrse eficazmente utilizando una relación de conversión de 1:1.⁷³ El fentanilo transmucoso puede considerarse en pacientes con tolerancia a opioides para episodios breves de dolor incidente no atribuidos a una dosificación inadecuada de un opioide de administración continua. Los datos no respaldan una dosis específica de fentanilo transmucoso equianalgésica con respecto a otros opioides ni entre diferentes formulaciones transmucosas. Existen datos que muestran que el fentanilo transmucoso de liberación inmediata es eficaz en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer.⁷⁴⁻⁷⁶

Hidrocodona

La hidrocodona es un agonista de los receptores opioides mu y delta que puede ser aproximadamente equipotente con la morfina oral; sin embargo, sus datos de equivalencia no están respaldados.⁶⁸ La experiencia clínica sugiere su uso como opioide leve de uso inicial, pero la dosis efectiva puede variar. La hidrocodona está disponible en formulaciones de liberación inmediata (LI) mezclada con paracetamol o ibuprofeno. También existen preparaciones de LI de hidrocodona (sin analgésicos ni opioides añadidos).

Codeína

La codeína es un agonista débil de los receptores opioides mu y delta con escaso efecto analgésico directo; es un profármaco que se metaboliza hepáticamente a codeína-6-glucurónido, norcodeína, morfina, morfina-3-glucurónido, morfina-6-glucurónido y normorfina.^{68,77} Este proceso se realiza principalmente mediante la acción de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Es importante destacar que la CYP2D6 presenta polimorfismo entre diversos grupos étnicos y entre individuos. Una proporción significativa de individuos con metabolización lenta obtendría efectos analgésicos reducidos o nulos con la administración de codeína.⁷⁸ Por el contrario, los metabolizadores rápidos pueden experimentar toxicidad tras la administración de codeína debido a una producción más rápida de morfina.⁷⁸

Hidromorfona

La hidromorfona es principalmente un agonista del receptor opioide mu y un agonista débil del receptor opioide delta que tiene propiedades similares a la morfina y está disponible en tabletas orales, líquidos, supositorios y formulaciones parenterales.^{68,79} Algunas evidencias sugieren que el metabolito de la hidromorfona puede provocar neurotoxicidad por opioides, que incluye mioclonos, hiperalgesia y convulsiones.⁸⁰ Este metabolito puede ser más neurotóxico que el metabolito de la morfina.⁸¹ En un ensayo prospectivo y abierto de 879 pacientes con cáncer, la hidromorfona redujo eficazmente el dolor que no se controlaba adecuadamente con otros analgésicos.⁸² Además, los ensayos controlados aleatorizados (ECA) han demostrado la no inferioridad clínica de la hidromorfona de liberación prolongada (EL) administrada una vez al día en comparación con la oxycodona de liberación controlada administrada dos veces al día⁸³ y de la hidromorfona de liberación prolongada (LI) administrada cuatro veces al día en comparación con la oxycodona de liberación prolongada (LI) administrada cuatro veces al día⁸⁴ para el alivio del dolor oncológico moderado a intenso. Una revisión Cochrane halló evidencia de que la hidromorfona proporciona un efecto similar en el manejo del dolor al reportado para la oxycodona o la morfina.⁸⁵

Oxycodona y oximorfona

La oxycodona es un opioide con actividad agonista en los receptores opioides mu, delta y kappa y está disponible en formulaciones IR y ER.⁸⁶⁻⁸⁸ La oxycodona también está disponible en combinación con acetaminofén; por lo tanto, la dosis de acetaminofén debe monitorizarse para garantizar la seguridad y evitar una posible toxicidad hepática. Revisiones Cochrane recientes hallaron evidencia general de que la oxycodona proporciona efectos analgésicos y adversos similares a los de la morfina, concluyendo que estos agentes podrían ser intercambiables en el tratamiento de primera línea para el dolor oncológico.^{89,90} Estudios de formulaciones de oxycodona/naloxona mostraron una analgesia eficaz con reducción del estreñimiento inducido por opioides para el uso a largo plazo en el dolor oncológico.^{91,92}

La oximorfona es un agonista opioide que actúa principalmente en el receptor opioide mu. Está disponible en formulación de liberación inmediata (LI).

Metadona

La metadona es un agonista del receptor opioide mu y un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato; se comercializa en comprimidos orales de concentración múltiple o en solución oral o intravenosa.⁶⁸ Las variaciones individuales en la farmacocinética de la metadona (vida media prolongada que va de 8 a más de 120 horas) hacen que su uso sea complejo en pacientes con cáncer.⁹³ Debido a su vida media prolongada, alta potencia y variaciones interindividuales en la farmacocinética, la metadona, cuando esté indicada, debe iniciarse por o en consulta con un

especialista experimentado en dolor o cuidados paliativos. Si bien existen muchas recomendaciones para la rotación de metadona, los miembros del panel de NCCN consideran que las recomendaciones sobre las dosis iniciales de metadona descritas en el “Libro Blanco de Hospicio y Medicina Paliativa” son las más fáciles de implementar.⁹⁴ Dado que puede ser necesario ajustar la dosis inicial, es esencial proporcionar al paciente acceso a analgésicos irruptivos, de acción corta y adecuados durante el período de ajuste. Las Directrices del NCCN recomiendan monitorear la acumulación del fármaco y los efectos adversos, especialmente durante los primeros 4 a 7 días, y advierten que el estado estacionario podría no alcanzarse hasta después de varios días o dos semanas. Además, estas recomendaciones no deben aplicarse al cambiar de metadona a morfina (véase PAIN-E 13 de 13, página 986).

En general, los datos de ECA han demostrado que la metadona titulada adecuadamente, aunque es más difícil de manejar que la morfina, tiene una eficacia y tolerabilidad similares y cumple una función en el tratamiento del dolor oncológico.⁹⁵ Los estudios muestran que el inicio y la rotación ambulatoria a la metadona se pueden realizar con éxito en pacientes con cáncer sin efectos adversos graves.⁹⁶ Los estudios retrospectivos también han informado que la metadona en dosis bajas puede mejorar el control del dolor cuando se usa como coanalgésico en pacientes con dolor relacionado con el cáncer que estaban recibiendo un analgésico opioide diferente, programado regularmente.^{97, 98}

Hay evidencia que sugiere que dosis altas de metadona (120 mg y más) pueden provocar prolongación del intervalo QTc y torsades de pointes, lo que puede provocar muerte cardíaca súbita.⁹⁹⁻¹⁰¹ Un estudio realizado en pacientes con cáncer sugiere que los cambios en el intervalo QT son comunes al inicio y no se modifican con la adición de metadona.¹⁰² El panel de NCCN apoya el uso de electrocardiogramas basales y de seguimiento para pacientes tratados con metadona, según lo descrito en las recomendaciones publicadas, y para pacientes con cardiopatía, o cuando se utiliza metadona en pacientes que también toman otros medicamentos que prolongan el QTc (incluidos los ATC).^{94, 103} La monitorización electrocardiográfica debe considerarse dentro de los objetivos de atención del paciente y la relación riesgo-beneficio, según lo conversado con él. Se pueden considerar las siguientes medidas para corregir la prolongación del QTc:

1. Corrección de hipopotasemia, hipomagnesemia o hipocalcemia;
2. Evitar otros fármacos que puedan prolongar el QTc;
3. Evitar otros fármacos que puedan inhibir la biotransformación de la metadona, como los inhibidores del CYP3A4.

Se necesitan opioides alternativos para pacientes con un QTc superior a 500 ms, y se recomiendan para aquellos con un QTc de 450 a 500 ms, junto con intervenciones para corregir cualquier causa reversible de QTc prolongado.¹⁰³ La decisión debe adaptarse a la situación clínica individual y a los objetivos de la atención. Una buena comunicación entre el paciente, la familia y los profesionales sanitarios es fundamental en el proceso de decisión.

Es posible que sea necesario educar a los pacientes y sus familias sobre la utilidad analgésica de la metadona. Algunos pacientes solo están familiarizados con el uso de metadona para el mantenimiento de la adicción y desconocen su utilidad como potente analgésico opioide. Se debe educar a los pacientes y cuidadores sobre los signos de sedación tardía y depresión respiratoria que pueden presentarse de 4 a 7 días o más después del inicio del tratamiento con metadona o tras ajustar la dosis.

Levorfanol

El levorfanol es un agonista de los receptores opioides mu, delta y kappa. Al igual que la metadona, el levorfanol también actúa como antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato, pero presenta una vida media más corta y un metabolismo más predecible.¹⁰⁴ Al igual que la metadona, la equivalencia de dosis del levorfanol con la morfina varía. En una serie de casos de 20 pacientes que recibían cuidados paliativos o de hospicio, los factores de conversión de morfina a levorfanol se describieron como 12:1 para dosis de morfina inferiores a 100 mg, 15:1 para dosis de morfina entre 100 mg y 299 mg, 20:1 para dosis de morfina entre 300 mg y 599 mg, y 25:1 para dosis de morfina superiores a 600 mg.¹⁰⁴ Para ciertas poblaciones (por ejemplo, los ancianos), el levorfanol puede ofrecer beneficios similares a la metadona, pero con menores complejidades de prescripción y efectos adversos.¹⁰⁵ Un estudio también demostró la eficacia potencial del levorfanol para tratar el dolor neuropático.¹⁰⁶

Analgésicos varios y fármacos de mecanismo mixto

Tramadol y tapentadol

El tramadol y el tapentadol son opioides atípicos con un mecanismo de acción dual sobre los receptores opioides y la recaptación de neurotransmisores (p. ej., noradrenalina, serotonina). El tramadol y el tapentadol deben usarse con precaución o evitarse en pacientes que toman otros medicamentos serotoninérgicos o similares a los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (p. ej., ATC, ISRS e IMAO) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.¹⁰⁷ Véase

“Principios sobre opioides, prescripción, titulación, mantenimiento y seguridad, analgésicos varios” (PAIN-E 8 de 13, página 985).

El tramadol es un agonista débil del receptor opioide mu con cierta inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, indicado para el tratamiento del dolor moderado a moderado. ¹⁰⁸ El tramadol está disponible en formulaciones de liberación inmediata (LI) y liberación prolongada (LR). El panel de la NCCN recomienda una dosis diaria máxima de 400 mg para las formulaciones de liberación inmediata (LI) (100 mg 4 veces al día) o 300 mg/día para las formulaciones de liberación prolongada (LR) para adultos con función hepática y renal normal. Se recomiendan dosis más bajas para adultos mayores (de 75 años o más) y personas con disfunción hepática o renal para reducir el riesgo de convulsiones. El tramadol es menos potente que otros opioides y se considera aproximadamente una décima parte de la potencia de la morfina. ¹⁰⁸ Un estudio observacional no aleatorizado en pacientes con cáncer encontró una eficacia analgésica comparable del tramadol en dosis altas (es decir, ≥ 300 mg/d) y la morfina en dosis bajas (es decir, ≤ 60 mg/d), pero observó tasas más altas de estreñimiento, síntomas neuropsicológicos y prurito en pacientes que recibieron morfina en dosis bajas. ¹⁰⁹ Sin embargo, en un estudio doble ciego de pacientes con cáncer, el tramadol produjo más efectos adversos, incluidos vómitos, mareos y debilidad, que la hidrocodona y la codeína. ¹¹⁰ Una revisión Cochrane del tramadol (con o sin acetaminofén) concluyó que la evidencia limitada respalda el uso del tramadol para el tratamiento del dolor por cáncer y que el tramadol probablemente no sea tan eficaz como la morfina en este contexto. ¹¹¹

El tapentadol es un opioide que se une al receptor opioide mu e inhibe la recaptación de noradrenalina. ^{112, 113} Está disponible en formulaciones de liberación prolongada (EL) e liberación inmediata (LI) y se utiliza para el tratamiento del dolor moderado a intenso, así como para el dolor neuropático. Las dosis típicas comienzan con 50 a 100 mg por vía oral cada 4 horas según sea necesario, con una dosis diaria máxima de 500 mg al día (si se utiliza el EL) o 600 mg al día (si se utiliza solo el LI) debido a la falta de datos publicados sobre dosis más altas. Se recomiendan dosis más bajas para pacientes con insuficiencia hepática moderada, y se debe evitar el tapentadol en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. En estudios comparativos de fase 2-3, se ha demostrado la eficacia y la seguridad del tapentadol en comparación con placebo y oxicodona para el dolor no oncológico. ¹¹⁴⁻¹¹⁶ Los datos sobre el tapentadol para el tratamiento del dolor no oncológico también han sugerido que puede tener una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales que la oxicodona. ¹¹⁴ Datos limitados sugieren que el tapentadol puede tener un papel en el manejo del dolor oncológico, ^{117, 118} pero se necesitan más ensayos clínicos.

Buprenorfina

La buprenorfina, un agonista mu parcial, ha sido aprobada para el dolor crónico en pacientes que no han recibido opioides previamente o que los toleran. Si bien los datos de ECA sobre la buprenorfina para el tratamiento del dolor oncológico son algo limitados, varias series de casos, estudios prospectivos no controlados y algunos ensayos aleatorizados respaldan su uso en el dolor oncológico. ¹¹⁹⁻¹²³ Por lo tanto, la buprenorfina transdérmica puede utilizarse a una dosis de 5 mcg/hora en pacientes sin tratamiento previo con opioides que requieran iniciar un tratamiento con opioides anestésicos locales. En algunos casos, la buprenorfina transmucosa puede ser más adecuada, dada la mayor variedad de dosis disponibles, una dosis máxima más alta y una menor probabilidad de causar reacciones cutáneas en comparación con la buprenorfina transdérmica.

Basándose en su farmacocinética, la buprenorfina puede ser especialmente apropiada para tratar el dolor oncológico en pacientes con insuficiencia renal. ¹²² Estudios con buprenorfina sugieren que, al ser un agonista parcial del receptor mu, presenta un límite máximo de eficacia analgésica y puede precipitar síntomas de abstinencia si se administra a personas que actualmente toman un opioide en dosis altas. ¹²⁴ Si bien la buprenorfina transdérmica puede tener algunas ventajas sobre la metadona en el contexto de tratamientos oncológicos que prolongan el intervalo QT, las directrices de la FDA recomiendan limitar la dosis a un máximo de 20 mcg/hora debido a la preocupación por la prolongación del intervalo QT. Dado que la conversión de dosis de otros opioides a buprenorfina puede ser compleja, el panel de NCCN sugiere que los profesionales de la salud consideren una consulta con un especialista en dolor para casos complejos.

Ketamina

La ketamina es un antagonista no competitivo del receptor N-metil D-aspartato que bloquea el glutamato. Dosis bajas (subanestésicas) producen analgesia y pueden limitar la sensibilización central, la hiperalgesia y la tolerancia a los opioides. Existen datos limitados sobre el uso de la ketamina como adyuvante de los opioides para el tratamiento del dolor oncológico. ¹²⁵ Un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo no encontró diferencias significativas entre los resultados de los pacientes tratados con ketamina para el dolor oncológico frente a placebo. ¹²⁶ Sin embargo, una revisión sistemática posterior de la evidencia sobre la ketamina para el tratamiento del dolor oncológico concluyó que los datos, aunque limitados, sí sugerían un potencial analgésico moderado para la ketamina. ¹²⁷ Algunos datos también sugieren que la ketamina puede mejorar el estado de ánimo en personas con trastornos depresivos. ¹²⁸⁻¹³⁰

Lidocaína

Aunque se utiliza con mayor frecuencia como analgésico local, la lidocaína también puede administrarse por vía intravenosa en pacientes con dolor oncológico refractario. Si bien los datos que respaldan el uso de lidocaína intravenosa para el tratamiento del dolor oncológico son limitados, se han publicado informes de casos y estudios más pequeños que respaldan su uso para el dolor oncológico refractario a opioides o el dolor posquirúrgico.¹³¹⁻¹³⁴ Un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado, de fase 2 de 50 pacientes con dolor oncológico refractario a opioides encontró que el alivio del dolor fue mejor con lidocaína intravenosa en comparación con placebo ($P < .001$). Además, más pacientes pudieron disminuir sus requerimientos analgésicos después de la administración de lidocaína intravenosa que placebo ($P = .0012$). Los efectos secundarios, incluidos tinnitus, adormecimiento perioral, sedación, aturdimiento y dolor de cabeza, fueron autolimitados y no requirieron intervención, excepto por la interrupción de la infusión de lidocaína en un paciente.¹³¹ La lidocaína intravenosa puede iniciarse como una infusión en bolo de 1 a 3 mg/kg durante 20 a 30 minutos. Si este bolo se tolera y es efectivo para reducir el dolor, se puede iniciar una infusión continua de lidocaína intravenosa de 0.5 a 2 mg/kg/h (máximo 100 mg/hora), utilizando la dosis más baja que controle el dolor del paciente.¹³³ Algunos informes sugieren que la lidocaína intravenosa puede ser especialmente útil para el dolor neuropático relacionado con el cáncer.¹³²⁻¹³⁴

Selección de una vía de administración para analgésicos opioides y fármacos de mecanismo mixto

Se debe proporcionar la vía de administración de opioides menos invasiva, más fácil y más segura para garantizar una analgesia adecuada.

La vía oral es la vía de administración preferida para la terapia crónica con opioides.¹³⁵⁻¹³⁷ La vía oral debe considerarse primero en pacientes que pueden tomar medicamentos orales, a menos que se requiera un inicio rápido de la analgesia o el paciente experimente efectos adversos asociados con la administración oral. Se recomienda la infusión parenteral continua, intravenosa o subcutánea, para pacientes que no pueden tragar o absorber opioides por vía enteral. Los opioides, administrados por vía parenteral, pueden producir concentraciones plasmáticas rápidas y efectivas en comparación con los opioides orales o transdérmicos. La vía intravenosa se considera para una analgesia más rápida debido al corto tiempo de retraso entre la inyección y el efecto (pico 15 minutos) en comparación con la dosificación oral (pico 60 minutos).¹³⁸ La vía subcutánea tiene un inicio más lento y un efecto pico más bajo (30 minutos) en comparación con la vía intravenosa.

Agentes analgésicos que no se recomiendan

Los siguientes agentes no se recomiendan para pacientes con cáncer: (1) agonistas-antagonistas mixtos (p. ej., butorfanol, pentazocina); (2) meperidina; y (3) placebos. Los agonistas-antagonistas mixtos no deben usarse en combinación con medicamentos agonistas opioides para el manejo del dolor por cáncer. La conversión de un agonista a un agonista-antagonista podría precipitar el síndrome de abstinencia (una crisis de abstinencia) si se administra a un paciente que depende físicamente de un agonista opioide puro. La meperidina está contraindicada para el dolor crónico, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal o deshidratación, porque la acumulación de metabolitos que se eliminan por vía renal puede resultar en neurotoxicidad (convulsiones) o arritmias cardíacas.¹³⁵ El uso de placebo en el tratamiento del dolor no es ético.

Prescripción, titulación y mantenimiento de opioides

La dosis adecuada de opioide se basa en la intensidad del dolor y los objetivos del paciente, al tiempo que limita los efectos adversos indeseables e inmanejables del medicamento.

Los médicos deben ser conscientes de las posibles interacciones farmacológicas y farmacológicas al determinar el plan de tratamiento. Para un resumen de las interacciones farmacológicas comunes entre quimioterapéuticos, analgésicos y otros medicamentos de prescripción frecuente, consulte la Tabla 1 en la versión completa de estas directrices, en [NCCN.org](https://www.nccn.org). Los objetivos y la calidad de vida del paciente también deben considerarse al modificar el plan de tratamiento.

Los siguientes métodos de administración continua de analgésicos se utilizan ampliamente en la práctica clínica: "ininterrumpida", "según necesidad" y "analgesia controlada por el paciente". En la mayoría de los pacientes, se recomienda el uso de dosis de acción prolongada para el alivio continuo del dolor. Pueden requerirse dosis adicionales de opioides para el dolor que no se alivia con un régimen regular de opioides LA (p. ej., ER).

El panel de la NCCN recomienda considerar la rotación de opioides si el dolor no se controla adecuadamente a pesar de un ajuste adecuado de la dosis o si persisten los efectos adversos del tratamiento actual. Otras indicaciones para cambiar a un opioide diferente incluyen un cambio en el estado del paciente (disfagia, estado de abstinencia oral o inicio de alimentación por sonda), así como los costos de bolsillo y las limitaciones según los formularios de seguros. Consulte PAIN-E 7 de 13 (página 984) para conocer las equivalencias de opioides orales y parenterales, y la potencia relativa de los fármacos en comparación con la morfina, según estudios de dosis única.

Para pacientes con dolor intermitente con intervalos sin dolor, los opioides de liberación inmediata (LI) pueden administrarse según sea necesario, con la excepción de la metadona debido a la larga duración de su efecto. El método "según sea necesario" también se utiliza cuando se requiere una titulación rápida de la dosis. La técnica de analgesia controlada por el paciente permite que este controle un dispositivo que administra un bolo de analgésico "a demanda" (de acuerdo con los parámetros establecidos por un médico y limitados por ellos).¹³⁹ Sin embargo, si el paciente requiere dosis persistentes de opioides "según sea necesario", o si el régimen de opioides "durante todo el día" no alivia el dolor en el efecto máximo o al final de la dosis, se debe considerar un aumento de la dosis de opioides de liberación prolongada.

El dolor irruptivo se define como el dolor que no se puede controlar adecuadamente o que "atraviesa" un régimen de opioides programado regularmente y puede clasificarse además como:

- dolor incidente que se asocia con actividades o eventos específicos (por ejemplo, fisioterapia, ejercicio o procedimientos de rutina que pueden inducir dolor), potencialmente manejado con "dosis de rescate" de opioides de acción corta administrados en previsión de esos eventos;
- dolor al final de la dosis que reaparece hacia el final del intervalo de dosificación del opioide programado regularmente, que posiblemente se pueda controlar aumentando la dosis o la frecuencia del opioide programado regularmente; o
- dolor persistente que habitualmente no se controla adecuadamente con el opioide programado regularmente, y que podría controlarse ajustando la dosis del opioide programado regularmente.

El dolor irruptivo es común en pacientes con cáncer. En una encuesta a 1000 pacientes oncológicos, el 44 % reportó dolor incidente, el 41,5 % dolor espontáneo y el 14,5 % dolor irruptivo tanto incidente como espontáneo.¹⁴⁰ Aunque la literatura sobre terapias útiles para el dolor irruptivo oncológico es relativamente escasa, múltiples ECA sugieren que las formulaciones de fentanilo bucal, sublingual o transmucosa oral/nasal son opciones eficaces para el manejo del dolor irruptivo episódico.¹⁴¹

Inicio de opioides de acción corta en pacientes sin tratamiento previo con opioides

La vía de administración de un opioide (oral o intravenosa) debe seleccionarse según las necesidades del paciente. Las Guías de la NCCN para el manejo del dolor oncológico en adultos ofrecen orientación para iniciar el tratamiento con opioides de acción corta en pacientes con o sin experiencia previa con opioides.

Para pacientes sin tratamiento previo con opioides que experimentan una intensidad de dolor mayor o igual a 4, o menor de 4, pero cuyos objetivos de manejo del dolor y función no se cumplen, se recomienda una dosis inicial de 5 a 15 mg de sulfato de morfina oral o de 2 a 5 mg de sulfato de morfina intravenosa o equivalente. La evaluación de la eficacia y los efectos adversos debe realizarse cada 60 minutos para opioides administrados por vía oral y cada 15 minutos para opioides intravenosos para determinar una dosis posterior. En la evaluación, si la puntuación de dolor permanece sin cambios o aumenta, para lograr una analgesia adecuada, se recomienda que la dosis se aumente en un 50% a 100% de la dosis previa de opioides. Si la puntuación de dolor disminuye a 4 a 6, se repite la misma dosis de opioides y se realiza una reevaluación a los 60 minutos para opioides administrados por vía oral y cada 15 minutos para opioides administrados por vía intravenosa. En la reevaluación después de 2 o 3 ciclos de opioide, si se observa una respuesta inadecuada en pacientes con dolor moderado a intenso, se puede considerar cambiar la vía de administración de oral a intravenosa o implementar estrategias de manejo posteriores. Si la puntuación del dolor disminuye a 0-3, se administra la dosis efectiva actual de opioide según sea necesario durante las primeras 24 horas antes de proceder con las estrategias de manejo posteriores.

Reducción de la dosis de opioides

El panel de NCCN recomienda monitorear a los pacientes para detectar situaciones que puedan justificar una reducción de la dosis de opioides. Entre los escenarios en los que se puede considerar la reducción de la dosis de opioides se incluyen aquellos en los que el paciente rara vez o nunca necesita analgésicos intercurrentes, la finalización de un episodio de dolor agudo, la mejora del control del dolor mediante el uso de terapias no opioides o intervencionistas para el manejo del dolor, o el dolor bien controlado en el contexto de una enfermedad estable. En estas situaciones, la dosis de opioides puede reducirse entre un 10 % y un 20 %, tras lo cual se puede reevaluar la eficacia del control del dolor y, si procede, se pueden considerar nuevas reducciones de dosis. También se puede considerar la reducción de la dosis de opioides cuando el paciente experimenta efectos adversos incontrolables o problemas de seguridad significativos. Para obtener más información sobre la reducción gradual de opioides, consulte PAIN-E 5 de 13 (página 982) y la Guía de Práctica Clínica del VA/DoD para el Tratamiento con Opiáceos para el Dolor Crónico.¹⁴⁵

Prevención del uso indebido y abuso de opioides

El panel de NCCN recomienda monitorear conductas aberrantes relacionadas con la medicación durante el tratamiento mediante herramientas como la Medida de Uso Indebido de Opiáceos (COMM). Esta herramienta ayuda a los profesionales clínicos a identificar si un paciente, actualmente en terapia a largo plazo con opioides, presenta conductas aberrantes asociadas con el uso indebido de medicamentos opioides.^{146, 147} Examina el uso indebido concurrente; en contraste, SOAPP-R (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised) o la Herramienta de Riesgo de Opiáceos (ORT) son útiles para predecir qué pacientes, considerados para terapia a largo plazo con opioides, podrían presentar conductas aberrantes con la medicación en el futuro. Los posibles factores de riesgo para el abuso/uso indebido de opioides incluyen las siguientes características del paciente.¹⁴⁸

- Historial de dependencia o uso indebido de medicamentos recetados, drogas ilícitas o alcohol antes del diagnóstico/tratamiento del cáncer
- Historial de consumo excesivo de alcohol o compañeros que beben en exceso
- Antecedentes familiares de abuso de sustancias
- Antecedentes de trastorno psiquiátrico, incluyendo ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de estrés posttraumático, trastorno bipolar o esquizofrenia.
- Historia de victimización por abuso sexual
- Edad joven (menor de 45 años)
- Historial de problemas legales o encarcelamiento
- Historia de la terapia asistida con medicamentos para el trastorno por consumo de sustancias

Si se presentan signos de consumo aberrante de opioides, los profesionales sanitarios deben considerar limitar o restringir su consumo para evitar el riesgo de desviación. Se debe animar a los pacientes que reciben tratamiento activo para la adicción a que continúen con la terapia, y la atención debe coordinarse con su especialista en adicciones. Consulte las recomendaciones adicionales en “Estrategias para mantener la seguridad del paciente y minimizar el riesgo de uso indebido y abuso de opioides durante el consumo crónico de opioides” (PAIN-E 6 de 13, página 983).

Efectos adversos de los opioides

Diversos efectos adversos se asocian con el uso de analgésicos opioides. El estreñimiento, las náuseas y los vómitos, el prurito, el delirio, la depresión respiratoria, el deterioro motor y cognitivo, y la sedación son bastante comunes, especialmente cuando se utilizan múltiples agentes.^{149- 154} El tratamiento crónico con opioides puede deprimir el eje hipotálamo-hipofisario y causar hipogonadismo.¹⁵⁵ Cada efecto adverso requiere una evaluación y una estrategia de tratamiento minuciosas. El manejo de los efectos adversos inducidos por opioides es fundamental para el manejo del dolor por opioides.^{149, 156- 164}

Los detalles de los regímenes profilácticos y otras medidas para prevenir los efectos adversos inducidos por opioides se proporcionan en “Manejo de los efectos adversos de los opioides”, disponible en la versión completa de estas pautas, en [NCCN.org](https://www.nccn.org).

Constipación

El estreñimiento casi siempre se puede anticipar con el tratamiento con opioides, y los pacientes no desarrollan tolerancia al estreñimiento; por lo tanto, se recomienda la administración de un régimen intestinal profiláctico para casi todos los pacientes que toman opioides. Sin embargo, hay evidencia limitada en la cual basar la selección del régimen intestinal profiláctico más apropiado. Un estudio mostró que la adición del ablandador de heces, docusato, al laxante, senósidos, fue menos efectiva que la administración de senósidos solos.¹⁶⁵ Más recientemente, un RCT en pacientes de hospicio mostró que no había ningún beneficio en agregar docusato a senósidos en comparación con senósidos solos.¹⁶⁶ Por lo tanto, para la profilaxis, los miembros del panel de pautas de NCCN para el dolor por cáncer en adultos recomiendan un laxante estimulante o una cucharada colmada (17 g) de polietilenglicol con 8 oz de agua 2 veces al día junto con el mantenimiento de una ingesta adecuada de líquidos. Con base en la literatura disponible, el docusato no ha mostrado beneficio y, por lo tanto, no se recomienda. Aunque se recomienda mantener una ingesta adecuada de fibra dietética, la fibra medicinal suplementaria, como el psyllium, es ineficaz y puede empeorar el estreñimiento.

Una vez que se presenta estreñimiento, se debe evaluar la causa y la gravedad para descartar una obstrucción. Se puede ajustar la dosis de laxantes según sea necesario con el objetivo de lograr una deposición no forzada cada 1 o 2 días. Se puede considerar el uso de analgésicos adyuvantes para reducir la dosis de opioides.

Si el estreñimiento persiste, se debe evaluar nuevamente la causa y la gravedad del estreñimiento para descartar obstrucción intestinal e hipercalcemia. Los proveedores deben evaluar otros medicamentos con el potencial de causar estreñimiento. Agregar laxantes estimulantes, como productos a base de magnesio, bisacodilo (disponible en tabletas o supositorios) o laxantes osmóticos (como sorbitol, lactulosa y polietilenglicol) puede ser útil. Se puede considerar la rotación de opioides a fentanilo o metadona. El enema con fosfato de sodio, solución salina o agua del grifo puede ser útil porque dilata el intestino, estimula el peristaltismo y lubrica las heces para estimular la evacuación intestinal. Sin embargo, estos tipos de enemas deben usarse con moderación y tener en cuenta las posibles anomalías electrolíticas. Se debe evitar el uso de supositorios o enemas rectales en pacientes con neutropenia o trombocitopenia. Además, los laxantes orales o enemas que contienen fosfato de sodio deben limitarse a una dosis máxima de una vez al día en pacientes con riesgo de disfunción renal; de manera óptima, se pueden utilizar agentes alternativos.

Cuando la respuesta a la terapia laxante no ha sido suficiente, se pueden utilizar antagonistas de los receptores opioides mu de acción periférica, como la metilnaltrexona oral,¹⁶⁷⁻¹⁷² naloxegol,¹⁷³ o naldemedina,¹⁷⁴ antagonistas opioides que actúan sobre los receptores en el sistema gastrointestinal, se pueden utilizar como rescate cuando el estreñimiento está claramente relacionado con la terapia con opioides¹⁷⁵ (la metilnaltrexona está aprobada por la FDA para el estreñimiento inducido por opioides en adultos con enfermedad avanzada que reciben cuidados paliativos; el naloxegol y la naldemedina están aprobados por la FDA para el estreñimiento inducido por opioides en adultos con dolor crónico no oncológico, incluidos aquellos con dolor crónico relacionado con cáncer o tratamiento previo). Otros agentes de segunda línea incluyen lubiprostona (aprobada por la FDA para el estreñimiento inducido por opioides en adultos con dolor no oncológico, incluidos aquellos con dolor crónico relacionado con cáncer o tratamiento previo),^{176, 177} y linaclotida¹⁷⁸ (aprobada por la FDA para el estreñimiento idiopático). Estos agentes no serán beneficiosos y no se deben utilizar en pacientes con obstrucción intestinal mecánica conocida o sospechada. También se pueden considerar analgésicos neuroaxiales, técnicas neuroablativas u otras intervenciones para disminuir el dolor y/o reducir la dosis sistémica de opioides para reducir los efectos adversos relacionados con los opioides.

Náuseas y vómitos

En pacientes con antecedentes de náuseas inducidas por opioides, se recomienda encarecidamente el tratamiento profiláctico con antieméticos. Si se presentan náuseas, se deben evaluar otras causas (p. ej., estreñimiento, patología del sistema nervioso central, quimioterapia, radioterapia, hipercalcemia). Entre los fármacos eficaces que se pueden considerar se incluyen las fenotiazinas, como la proclorperazina o la tietilperazina, o los antagonistas de los receptores dopaminérgicos, como la metoclopramida o el haloperidol.

Si las náuseas persisten a pesar de un régimen según sea necesario, administre antieméticos las 24 horas del día durante una semana y luego ajuste la dosis según sea necesario. Para el manejo de las náuseas persistentes inducidas por opioides, en lugar de reemplazar un antiemético por otro, puede ser útil agregar terapias dirigidas a diferentes mecanismos de acción, lo que resulta en un efecto sinérgico. Agregar antagonistas de los receptores de serotonina como granisetron u ondansetron puede ser útil y tener una menor tasa de efectos sobre el SNC. También se pueden considerar agentes alternativos como escopolamina, dronabinol u olanzapina para el manejo de las náuseas. La olanzapina puede ser especialmente útil para pacientes con obstrucción intestinal.^{179, 180} Los corticosteroides también pueden ser bastante beneficiosos para reducir las náuseas y los vómitos inducidos por opioides, y en particular se ha demostrado que son eficaces en combinación con metoclopramida y ondansetron.¹⁸¹

Si las náuseas persisten durante más de una semana, es necesario reevaluar la causa y considerar la rotación de opioides. Si se ha intentado la rotación de opioides y las medidas descritas previamente y las náuseas persisten, se podrían realizar analgésicos neuroaxiales, técnicas neuroablativas y otras intervenciones para reducir la dosis de opioides. En esta situación, también se pueden considerar los cannabinoides aprobados por la FDA para las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia (p. ej., dronabinol, nabilona).¹⁸²⁻¹⁸⁵ Cabe señalar que, en el contexto de la legalidad cambiante, muchos pacientes con cáncer están usando cannabis medicinal para el tratamiento de las náuseas y otros síntomas del cáncer o relacionados con el tratamiento del cáncer.^{47, 48} Aunque el cannabis medicinal se ha legalizado en muchos estados, no ha sido aprobado por la FDA.⁴⁸ Se debe brindar educación sobre las regulaciones estatales y federales para el cannabis medicinal (consulte “Analgésicos adyuvantes, cannabinoides y marihuana medicinal”, página 986, para obtener más información).

Prurito

El prurito o la picazón es una queja particularmente común y angustiante. El prurito ocurre en el 10% al 50% de los pacientes que reciben opioides. Incluso con un cuidado minucioso de la piel, los opioides pueden producir prurito persistente. Si se desarrolla prurito, primero se deben evaluar otras causas, como el uso de cualquier otro medicamento. Es más probable que el prurito ocurra al inicio del tratamiento. Si persiste a pesar de los intentos de control de los síntomas, considere cambiar a otro opioide. La titulación cuidadosa de los agonistas-antagonistas opioides mixtos (p. ej., nalbufina) o los antagonistas del receptor opioide mu (p. ej., naloxona) puede ayudar a

reducir los efectos adversos inducidos por opioides, manteniendo al mismo tiempo la eficacia analgésica. Los antagonistas del receptor μ (p. ej., naloxona) también se utilizan para revertir los efectos adversos inducidos por opioides,¹⁸⁶ y una titulación cuidadosa de la dosis puede producir alivio sin revertir la eficacia analgésica. También se puede considerar un antagonista de la serotonina como el ondansetrón. Los antihistamínicos como la cetirizina (no sedante), la difenhidramina (sedante) o la prometazina (sedante) pueden ser beneficiosos. La hidroxicina, administrada por vía oral o inyección intramuscular, también puede ser útil.

Delirio

El delirio es un trastorno fisiopatológico que se caracteriza por alteración de la consciencia e inatención, disfunción cognitiva y alteración de la conducta psicomotora. El delirio puede prevenirse o disminuirse con diversas intervenciones no farmacológicas o, cuando el delirio es grave e hiperactivo, puede controlarse con un neuroléptico como haloperidol, olanzapina o risperidona según sea necesario o cambiando a otro opioide.¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ Estudios han demostrado que es poco probable que dosis estables de opioides (más de 2 semanas) interfieran con la función psicomotora y cognitiva, pero estas funciones deben monitorizarse durante la administración y ajuste de la dosis de analgésicos.¹⁹¹ Si está indicado, se puede evaluar la capacidad para conducir de los pacientes que toman opioides. Las evaluaciones de aptitud para la conducción suelen realizarse mediante terapia ocupacional.

Sedación

Reconocer la diferencia entre la fatiga relacionada con el cáncer y la sedación inducida por opioides es fundamental, ya que algunas técnicas para controlar la sedación pueden no funcionar para la fatiga. Para obtener más información sobre el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer, consulte las Pautas de NCCN para la fatiga relacionada con el cáncer (disponibles en NCCN.org). La sedación puede dificultar el logro de la titulación de la dosis de opioides a niveles que proporcionen una analgesia adecuada.²³ Si la sedación inducida por opioides se desarrolla y persiste durante más de una semana, se puede controlar mediante la administración de psicoestimulantes como metilfenidato, dextroanfetamina, modafinilo o armodafinilo, o añadiendo cafeína. Cuando se utilizan estimulantes del SNC para la sedación, la dosis debe limitarse a la mañana y a primera hora de la tarde para evitar el insomnio nocturno. La sedación a menudo precede a la depresión respiratoria; por lo tanto, se debe observar la sedación progresiva y se deben realizar ajustes en la atención.

Tenga precaución al combinar opioides con otros medicamentos con efecto sedante (p. ej., benzodiazepinas). La FDA ha emitido una advertencia de recuadro negro sobre los posibles efectos graves de esta combinación, como respiración lenta o dificultosa y la muerte.¹⁹²

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es otro efecto adverso que preocupa tanto a médicos como a pacientes. Los médicos deben tener en cuenta que los pacientes con reserva cardiopulmonar limitada son más susceptibles y que la hipercapnia se presenta antes que la hipoxia. La naloxona sigue siendo un antídoto útil para revertir la depresión respiratoria y del SNC inducida por opioides, pero debe administrarse con precaución para no precipitar el síndrome de abstinencia aguda de opioides en el paciente con tolerancia a opioides. La reversión abrupta de la depresión por opioides en pacientes con tolerancia a opioides puede provocar náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia, aumento de la presión arterial, temblores y convulsiones. El edema pulmonar, las arritmias cardíacas y el paro cardíaco también se han asociado con la administración de naloxona.¹⁹³ Por lo tanto, la naloxona debe administrarse con precaución en pacientes con tolerancia a opioides. Al final de la vida, en pacientes que solo reciben medidas de confort, se espera una respiración lenta. La administración de naloxona puede ser inconsistente con los objetivos de la atención en estos pacientes.

La naloxona puede estar disponible para que los cuidadores la administren cuando sea necesaria a pacientes que toman opioides y que tienen un alto riesgo de depresión respiratoria y sedación. Aunque no se han publicado ECA, los resultados de un estudio de intervención no aleatorizado mostraron que los pacientes que recibieron analgesia opioide a largo plazo a quienes se les recetó naloxona tuvieron menos visitas al departamento de emergencias relacionadas con opioides en comparación con aquellos a quienes no se les recetó naloxona.¹⁹⁴ Los proveedores deben familiarizarse con las regulaciones estatales con respecto a la prescripción de naloxona. La disponibilidad de preparaciones de naloxona sin aguja (p. ej., aerosol nasal) puede facilitar el uso de naloxona en el ámbito ambulatorio. Es importante destacar que los cuidadores a quienes se les proporciona naloxona deben recibir educación sobre las indicaciones y el uso adecuados para prevenir la administración inapropiada. La naloxona puede estar disponible sin receta en algunas localidades.

Rotación de opioides

Ningún opioide es óptimo para todos los pacientes.¹⁹⁵ Si los efectos adversos de los opioides son significativos, se podría lograr un mejor equilibrio entre la analgesia y los efectos adversos cambiando a un opioide alternativo. Este enfoque se conoce como rotación de opioides.^{149, 196, 197} Establecer la dosis equianalgésica puede ser difícil; se han realizado estudios para establecer tasas y métodos de conversión seguros.¹⁹⁸⁻²⁰² Es importante considerar la

efectividad relativa al cambiar entre las vías oral y parenteral para evitar sobredosis o subdosis posteriores. Las proporciones de dosis equianalgésicas conocidas, la titulación y el mantenimiento de opioides, y ejemplos clínicos de conversión de un opioide a otro se detallan en “Principios de opioides, prescripción, titulación, mantenimiento y seguridad” (PAIN-E 7 de 13, página 984), así como en la versión completa de estas directrices, en [NCCN.org](https://www.nccn.org).

Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos y opioides

Aunque los opioides son los principales analgésicos para el manejo del dolor moderado a severo en el contexto de un diagnóstico de cáncer, presentan riesgos para los pacientes y la sociedad. El abuso de opioides es una preocupación creciente. En 2017, ocurrieron 70,237 muertes por sobredosis de drogas en los Estados Unidos, incluyendo 47,600 muertes por sobredosis de drogas que involucraron analgésicos opioides.²⁰³ La intoxicación por drogas sigue siendo la principal causa de muerte relacionada con lesiones en los Estados Unidos.²⁰⁴ Si bien es importante asegurar que los opioides continúen prescribiéndose a los pacientes para quienes son apropiados, también es esencial asegurar que estos medicamentos se receten con cuidado. Para reducir la adicción, el uso indebido, el abuso, la sobredosis y la muerte, la FDA ha establecido programas de Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) para productos opioides.²⁰⁵ Las principales recomendaciones de los programas REMS de opioides son educar al proveedor, al paciente y a la familia/cuidador.

Los aspectos más destacados de las responsabilidades del proveedor incluidas en el REMS son:

- Establecer objetivos específicos del paciente en cuanto a la terapia con analgésicos opioides y evaluar periódicamente la respuesta terapéutica a los opioides para guiar la terapia futura.
- Evaluar a cada paciente para detectar factores de riesgo asociados con el uso indebido o abuso de opioides.
- Educar a cada paciente sobre el uso seguro, el almacenamiento y la eliminación de opioides.
- Monitorear rutinariamente a los pacientes para detectar el uso indebido, abuso o desviación de opioides.

El 18 de septiembre de 2018, la FDA aprobó el programa REMS de analgésicos opioides, que cubre todos los analgésicos opioides destinados para su uso en un entorno ambulatorio.²⁰⁶ Este programa requiere que la capacitación esté disponible para todos los proveedores de atención médica que participan en el manejo de pacientes con dolor (por ejemplo, enfermeras, farmacéuticos) y requiere que la educación cubra información más amplia sobre el manejo del dolor, incluidos los analgésicos no opioides y las intervenciones no farmacológicas.²⁰⁷ La lista completa de los programas REMS actualmente aprobados está disponible en el sitio web de la FDA.²⁰⁸

Se anima a todos los prescriptores a conversar sobre los riesgos y beneficios de los opioides con sus pacientes. Los fabricantes pondrán a disposición un documento de asesoramiento para pacientes, aprobado por el REMS, para ayudar a los prescriptores a mantener estas conversaciones. Los profesionales sanitarios también deben realizar pruebas de detección rutinarias para detectar signos de uso indebido, abuso o desviación de opioides. Se han descrito diversas herramientas de detección para este fin, pero aún no se han evaluado en pacientes con cáncer.¹⁴⁸ Una excepción es la Herramienta de Riesgo de Opiáceos, cuyo uso se evaluó en una revisión retrospectiva de historias clínicas de 114 pacientes con cáncer.²⁰⁹ Se justifica la realización de más investigaciones para determinar las mejores prácticas en cuanto a métodos de detección.

El panel recomienda que los profesionales clínicos utilicen los programas estatales de monitoreo de medicamentos recetados (PDMP, también conocidos como PMP) cuando estén disponibles. La Asociación Nacional de Autoridades Estatales de Sustancias Controladas (NASCA) mantiene una base de datos de contactos de PMP estatales (disponible en www.nascsa.org). Los acuerdos o directrices escritos pueden ayudar a aclarar las expectativas y los parámetros para el uso seguro de analgésicos opioides. Si bien se necesita más investigación para evaluar su utilidad en pacientes con cáncer, estos acuerdos son coherentes con las recomendaciones en evolución de los CDC y la FDA y podrían ser obligatorios en algunos estados.

Estrategias de manejo para síndromes de dolor oncológico específicos

El dolor oncológico de moderado a intenso se trata con opioides según las indicaciones; sin embargo, los opioides por sí solos pueden no proporcionar una analgesia óptima. Cuando se sospecha o se documenta un síndrome de dolor oncológico específico, se pueden realizar intervenciones adicionales dirigidas a dicho síndrome (véase “Estrategias de manejo para síndromes de dolor oncológico específicos”, PAIN-D, página 980). Se pueden utilizar analgésicos no opioides (como AINE), analgésicos adyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivos, agentes tópicos y corticosteroides), intervenciones integrativas (enfoques psicológicos y físicos) o estrategias intervencionistas junto con los opioides para ayudar a mejorar los resultados del paciente.²³

Dolor neuropático

El dolor neuropático relacionado con el cáncer es común y puede estar relacionado con el cáncer en sí o con los efectos agudos o crónicos del tratamiento oncológico.²¹⁰ Los analgésicos adyuvantes son particularmente importantes en el tratamiento del dolor neuropático.^{34, 35} Los analgésicos adyuvantes más comunes utilizados para tratar el dolor neuropático oncológico incluyen anticonvulsivos, antidepresivos y tratamientos tópicos. Consulte la sección anterior sobre “Analgésicos adyuvantes” (página 985) para obtener más información sobre estos agentes, incluidas las precauciones importantes para su uso. Los corticosteroides también se han utilizado durante mucho tiempo para aliviar los síndromes de dolor neuropático, en particular las radiculopatías asociadas con fracturas por compresión del cuerpo vertebral.

Aunque un número limitado de RCTs apoyan el papel de los antidepresivos como analgésicos adyuvantes para el dolor neuropático oncológico, la eficacia de los ATC para el alivio del dolor neuropático oncológico se puede extrapolar a partir de estudios realizados en dolor neuropático no relacionado con el cáncer.²¹¹⁻²¹³ Varios ECA han demostrado que los anticonvulsivos (pregabalina o gabapentina) proporcionaron alivio del dolor neuropático relacionado con el cáncer.^{44, 214} De igual manera, algunas revisiones sistemáticas de ensayos de pacientes con dolor por cáncer sugieren que los analgésicos adyuvantes (antidepresivos y antiepilépticos) agregados a los opioides proporcionaron un alivio adicional del dolor neuropático,²¹⁵ aunque otro concluyó que la combinación de analgesia opioide con gabapentinoides no proporcionó un alivio del dolor significativamente mejorado (los datos sobre amitriptilina, fluvoxamina y fenitoína no fueron concluyentes).²¹⁶ La probabilidad de beneficio debe equilibrarse con el riesgo de efectos adversos por parte de los médicos que consideran analgésicos adyuvantes para el dolor neuropático.

Los anestésicos locales tópicos pueden ser útiles para prevenir el dolor durante procedimientos y aliviar algunos tipos de dolor neuropático oncológico. Actúan localmente y se cree que tienen un efecto inhibitorio central sobre el dolor. Pueden usarse como analgésicos en combinación con un opioide, un antidepresivo o un anticonvulsivo. Se ha demostrado que la lidocaína, tanto en gel como en parche, reduce el dolor de la neuropatía posherpética y el dolor oncológico.²¹⁷⁻²¹⁹

Manejo del dolor óseo sin una emergencia oncológica

Las complicaciones clínicas de las metástasis óseas incluyen dolor óseo debilitante, que suele ser más intenso con el movimiento, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, complicaciones neurológicas e hipercalcemia maligna. El término «eventos relacionados con el esqueleto» (ERE) se refiere a un conjunto de complicaciones esqueléticas, como fracturas, necesidad de cirugía ósea, necesidad de radioterapia ósea y compresión de la médula espinal. En algunas situaciones, la hipercalcemia maligna también se incluye como ERE. La administración de AINE, acetaminofén o esteroides puede mejorar el control del dolor óseo al combinarse con analgésicos opioides.²²⁰⁻²²² El diclofenaco tópico, incluido el gel o el parche, puede proporcionar alivio del dolor debido a metástasis óseas con efectos sistémicos mínimos.²²⁰

Aunque los agentes modificadores óseos, como los bifosfonatos y los inhibidores del RANKL (ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa B), se utilizan principalmente para reducir los ERE, los ensayos clínicos han demostrado que estos agentes pueden tener un efecto analgésico en pacientes con dolor óseo metastásico causado por diversos tumores. Los ensayos clínicos han demostrado los efectos paliativos de los bifosfonatos (p. ej., ácido zoledrónico, ibandronato)²²³⁻²²⁷ y denosumab (un inhibidor de RANKL)^{225, 228} sobre el dolor relacionado con las metástasis óseas. Los ensayos aleatorizados sugieren que, en comparación con el ácido zoledrónico, el denosumab proporciona una paliación comparable del dolor óseo existente y puede ser superior para prevenir el empeoramiento del dolor óseo,^{225, 228, 229} aunque la evidencia es insuficiente para recomendar uno de estos agentes sobre los demás.²³⁰ Debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes y los métodos para evaluar el dolor óseo, la comparación directa de los bifosfonatos para determinar sus efectos relativos sobre el dolor óseo en los diferentes estudios es difícil. La revisión de la literatura muestra que los efectos analgésicos de los agentes modificadores óseos son modestos y, por lo tanto, estos agentes no deben utilizarse como terapia primaria para el tratamiento del dolor óseo.²³⁰

El tratamiento quirúrgico y radioterápico de las metástasis óseas se realiza para aliviar el dolor óseo local, proporcionar estabilización y prevenir una fractura inminente o compresión de la médula espinal.²³¹ En algunas situaciones, intervenciones como el aumento vertebral ofrecen una mayor probabilidad de recuperación de la movilidad que la radioterapia sola. Se pueden utilizar radiografías simples para identificar fracturas inminentes y así poder derivar al paciente a un especialista en ortopedia para su estabilización. Se recomienda consultar con un especialista en dolor o cuidados paliativos para una consulta intervencionista que determine la estrategia óptima de manejo para el aumento vertebral.

También se pueden utilizar estrategias ablativas, como la ablación por radiofrecuencia (RF) o la ablación por ultrasonido, para reducir el dolor y prevenir los eventos adversos graves (ERE). La ablación por RF de lesiones óseas ha demostrado ser eficaz en el manejo del dolor, especialmente en quienes no logran una analgesia adecuada sin

efectos secundarios intolerables.²³²⁻²³⁵ Varios estudios pequeños también han demostrado los efectos paliativos del tratamiento con ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) de lesiones óseas.²³⁶⁻²³⁸

La fisioterapia y la terapia ocupacional también pueden ser beneficiosas en la prevención de complicaciones asociadas con los SRE.²³⁹⁻²⁴¹

Manejo del dolor causado por mucositis, faringitis y esofagitis

Ciertos tratamientos para el cáncer, como la terapia sistémica, la radioterapia de cabeza y cuello o el trasplante de células madre hematopoyéticas, pueden causar dolor en la boca, la faringe y el esófago.²⁴² Para prevenir la mucositis, se puede realizar crioterapia, en la que el paciente chupa trozos de hielo o mantiene agua helada en la boca antes, durante o después de las infusiones rápidas de terapias sistémicas asociadas con la mucositis. Estudios han demostrado la eficacia de este enfoque en pacientes que reciben melfalán para el mieloma múltiple y 5-fluorouracilo para tumores sólidos.^{243, 244} La gabapentina puede utilizarse en combinación con analgésicos opioides o no opioides para el tratamiento de la mucositis, aunque los estudios sobre su eficacia han arrojado resultados dispares.^{43, 245}

Los protocolos de cuidado bucal, que consisten en una buena higiene bucal y enjuagues bucales profilácticos, se pueden utilizar para la prevención de la mucositis.²⁴⁶ Las composiciones de los enjuagues bucales profilácticos (también llamados "enjuague bucal mágico") varían significativamente e incluyen ingredientes como antibióticos, antihistamínicos, antimicóticos, corticosteroides y antiácidos.^{247, 248} La efectividad de estos ingredientes para prevenir o tratar la mucositis y la evidencia que respalda su uso varía. Debido a esto, a menudo se recomiendan enjuagues bucales suaves que utilizan ingredientes como el bicarbonato de sodio.²⁴² El AINE bencidamina también tiene algunos datos que respaldan su uso en un enjuague bucal para la prevención y el tratamiento de la mucositis.^{249, 250} Los anestésicos locales (p. ej., lidocaína) se pueden utilizar para tratar la mucositis como componente de un enjuague bucal o por separado, en una formulación líquida o en gel.

Manejo del dolor debido a la obstrucción intestinal

La obstrucción intestinal maligna es una complicación frecuente en pacientes con cáncer abdominal o pélvico. El tratamiento inicial de los pacientes con obstrucción intestinal incluye la evaluación de su etiología. Si la obstrucción es consecuencia de un cáncer, se debe considerar la intervención quirúrgica. Los pacientes con enfermedad avanzada o mal estado general que no sean aptos para la cirugía pueden requerir otras medidas paliativas para aliviar los síntomas molestos. Estas medidas incluyen reposo intestinal, aspiración nasogástrica, gastrostomía con ventilación, corticosteroides, anticolinérgicos (p. ej., escopolamina, hiosciamina, glicopirrolato) y/o octreótido (consulte las Pautas de la NCCN para Cuidados Paliativos). Aunque la metoclopramida no debe utilizarse en el contexto de una obstrucción intestinal completa, puede considerarse para obstrucciones parciales. Si bien falta evidencia que respalde el uso de bloqueadores H2 para la obstrucción intestinal maligna,²⁵¹ los bloqueadores H2 son una opción razonable para reducir las secreciones gástricas en este contexto. El uso de analgésicos opioides para ayudar a controlar el dolor relacionado con la obstrucción intestinal maligna es apropiado.

Intervenciones no farmacológicas para el manejo del dolor oncológico

Intervenciones integrativas

Dado que el dolor abarca dimensiones físicas, psicosociales y espirituales, el tratamiento del dolor oncológico requiere inherentemente la integración de terapias que incluyan intervenciones no farmacológicas. Cada vez hay más evidencia que sugiere que el uso de intervenciones no farmacológicas (físicas, cognitivas, psicosociales y espirituales) puede ser un valioso complemento a las intervenciones farmacológicas.²⁵²⁻²⁵⁴ La integración de las modalidades físicas, cognitivas, psicosociales y espirituales debe basarse en la evaluación de consideraciones culturales y financieras, y se presenta mejor como parte de una toma de decisiones conjunta e informada (ver PAIN-J, página 988).

Intervenciones físicas

Las intervenciones físicas incluyen, entre otras, ejercicios terapéuticos o de acondicionamiento, fisioterapia u ocupacional, masajes, uso de calor y/o frío, acupuntura y acupresión.²⁵⁵⁻²⁵⁸

Intervenciones cognitivo-conductuales

Las intervenciones cognitivas buscan mejorar la sensación de control sobre el dolor o la enfermedad subyacente. La reducción del estrés basada en la atención plena, los ejercicios de respiración, la relajación, la visualización, la hipnosis, la biorretroalimentación, la música y otras terapias conductuales pueden ser muy útiles.²⁵⁹⁻²⁶⁴ Las intervenciones educativas dirigidas al paciente tienen un impacto significativo en el alivio del dolor.²⁶⁵ El entrenamiento de habilidades ayuda a modificar la experiencia del paciente con el dolor y a adquirir técnicas para su manejo, como la relajación muscular profunda. Los pacientes que puedan beneficiarse del entrenamiento de habilidades pueden ser derivados a un profesional de la salud mental colegiado y capacitado en terapia cognitivo-conductual, hipnosis, biorretroalimentación o reducción del estrés basada en la atención plena. La educación

proporciona a los pacientes y a sus familiares/cuidadores los conocimientos necesarios para usar los analgésicos correctamente y abordar los efectos secundarios o el dolor persistente.

Intervenciones psicosociales

La atención debe centrarse en el apoyo psicosocial y en brindar educación a los pacientes y las familias.^{266, 267} El apoyo psicosocial puede mejorar en gran medida la sensación de control de los pacientes, así como reducir en gran medida la sensación de impotencia de la familia/cuidadores.²⁶³ Un metaanálisis del efecto de las intervenciones psicosociales en el dolor por cáncer destaca la importancia de un enfoque multimodal para el manejo del dolor por cáncer.²⁶⁸

Intervenciones espirituales

En la atención oncológica, existe un creciente interés en la atención a las necesidades espirituales y las preocupaciones existenciales que suelen asociarse con el dolor. Muchos pacientes tienen creencias culturales sobre estos tratamientos, y los remedios caseros, los rituales, la oración y otras prácticas espirituales pueden ser de gran ayuda para aliviar o afrontar el dolor. Es esencial la participación de profesionales de la atención espiritual con diversos trasfondos espirituales culturalmente apropiados.²⁶⁹ Las necesidades espirituales deben evaluarse de forma rutinaria y la atención espiritual debe incorporarse como un componente del manejo integral del dolor.

Estrategias de intervención

Algunos pacientes experimentan un manejo inadecuado del dolor a pesar del tratamiento farmacológico o pueden no tolerar un programa de titulación de opioides debido a los efectos secundarios. Algunos pacientes pueden preferir terapias intervencionistas en lugar de un régimen de medicación crónica. Se ha demostrado que, en algunos casos, las técnicas intervencionistas eliminan o reducen significativamente el nivel de dolor y pueden permitir una disminución significativa de los analgésicos sistémicos (véase PAIN-M, página 989). Las terapias intervencionistas que pueden ser útiles para el alivio del dolor oncológico incluyen bloqueos nerviosos, aumento vertebral, infusión regional de analgésicos, ablación por radiofrecuencia y otras técnicas.^{23, 234, 235, 270-274}

Las principales indicaciones para la derivación a terapias intervencionistas incluyen pacientes con dolor que probablemente se alivie con un bloqueo nervioso (p. ej., bloqueo del plexo celíaco en páncreas/abdomen superior, bloqueo del plexo hipogástrico superior en abdomen inferior, nervio intercostal, nervio periférico/plexo) o pacientes que no logran una analgesia adecuada o presentan efectos secundarios intolerables. Por ejemplo, a un paciente con cáncer de páncreas que no tolera los opioides o no recibe la analgesia adecuada se le podría ofrecer un bloqueo neurolítico del plexo celíaco. El bloqueo neurolítico del plexo celíaco puede ofrecer cierta mejora en el manejo del dolor en comparación con los analgésicos sistémicos, pero generalmente se asocia con una reducción de los efectos adversos.^{275, 276}

La infusión regional de analgésicos (epidural, intratecal y plexo regional) minimiza la distribución de los fármacos a los receptores cerebrales, lo que podría evitar los efectos adversos de la administración sistémica. La administración intratecal de opioides debe considerarse en pacientes con sedación insoportable, confusión o manejo inadecuado del dolor con opioides sistémicos.²⁷⁷ Este enfoque es una herramienta valiosa para mejorar la analgesia en pacientes con dolor en diversas localizaciones anatómicas (p. ej., cabeza y cuello, extremidades superiores e inferiores, tronco).²⁷⁸⁻²⁸¹ Sin embargo, debido al riesgo de migración del catéter y al riesgo de infección, considere limitar la duración de uso a varios días.

El aumento vertebral percutáneo podría ser útil para el tratamiento de metástasis espinales osteoclásticas líticas o en casos de fracturas vertebrales por compresión o inestabilidad espinal para las que la cirugía no es viable o no está indicada. El aumento vertebral ayuda a restaurar la estabilidad mecánica a la vez que reduce el dolor y los síntomas neurológicos.²⁸²⁻²⁸⁷ Las técnicas de ablación también pueden ser útiles para el manejo del dolor en pacientes que no reciben un alivio adecuado con la terapia farmacológica. Además, estos enfoques podrían considerarse para pacientes que no prefieren o no están indicados para recibir intervenciones farmacológicas adicionales o radioterapia. Los procedimientos neurodestructivos pueden utilizarse para síndromes de dolor bien localizados (p. ej., dolor de espalda debido a artropatía de la articulación facetaria o sacroilíaca; dolor visceral debido a neoplasia maligna abdominal o pélvica). La terapia de ablación (p. ej., ablación por radiofrecuencia, ablación por ultrasonido) para lesiones óseas también puede ser útil para reducir el dolor.²³²⁻²³⁸ Consulte "Estrategias de manejo para síndromes de dolor oncológico específicos, dolor óseo sin una emergencia oncológica" (PAIN-D, página 980) para obtener más información.

Se ha sugerido que los procedimientos de neuroestimulación son útiles para las neuropatías periféricas dolorosas inducidas por la quimioterapia, las neuralgias y el síndrome de dolor regional complejo.²⁸⁸

Las estrategias de intervención mencionadas anteriormente no son apropiadas si los pacientes no están dispuestos o en pacientes con infecciones, coagulopatía o con una expectativa de vida muy corta. Además, los expertos que realizan las intervenciones deben estar al tanto de cualquier medicamento que el paciente esté tomando que pueda

aumentar el riesgo de sangrado (es decir, anticoagulantes [warfarina, heparina], agentes antiplaquetarios [clopidogrel, dipiridamol], agentes antiangiogénicos [bevacizumab]). Es posible que el paciente deba suspender la medicación durante un tiempo apropiado antes de la intervención para el dolor y puede que deba continuar sin tomarla durante un tiempo específico después del procedimiento. Las intervenciones no son apropiadas si no se dispone de experiencia técnica. Además, si se realiza un tratamiento intervencionista y mejora con éxito el control del dolor, puede ser necesaria una reducción significativa de la dosis de opioides.

Resumen

En la mayoría de los pacientes, el dolor oncológico puede controlarse eficazmente con técnicas adecuadas y fármacos seguros. El enfoque general para el manejo del dolor que se incluye en estas guías es multimodal e integral. Se basa en evaluaciones rutinarias del dolor, utiliza intervenciones farmacológicas y no farmacológicas y requiere una reevaluación continua del paciente. El Panel de Guías de Dolor Oncológico en Adultos del NCCN recomienda que el dolor oncológico puede controlarse eficazmente en la gran mayoría de los pacientes si los algoritmos presentados se aplican sistemáticamente, se monitorizan cuidadosamente y se adaptan a las necesidades individuales de cada paciente.

Adult Cancer Pain

MANAGEMENT OF PAIN IN OPIOID-NAÏVE PATIENTS*

PAIN INTENSITY
See Pain Intensity Rating (PAIN-A)

General Principles

- Select the most appropriate medication based on the pain diagnosis (See PAIN-D), comorbid conditions, and potential drug interactions
- Analgesic regimens may include an opioid (See PAIN-E), acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (See PAIN-K), and/or adjuvant analgesics (See PAIN-G)
- Anticipate and treat analgesic adverse effects, including opioid-induced constipation (See PAIN-F)
- Provide psychosocial support (See PAIN-H)
- Provide patient and family/caregiver education (See PAIN-I)
- Optimize integrative interventions (See PAIN-J)

→ (Reevaluate pain at each contact and as needed to meet patient-specific goals for comfort, function and safety) → See Ongoing Care (PAIN-E)

Mild Pain 1-3

- See General Principles above
- AND
- First consider non-opioids and adjuvant therapies, unless these are contraindicated due to adverse effects or potential drug interactions (See PAIN-E)

Moderate Pain 4-7

- See General Principles above
- AND
- Non-opioids and adjuvant therapies as appropriate with short-acting opioids as needed (See PAIN-E)
- Start and titrate short-acting opioid, as needed[†]
 - Oxycodone IR 5 mg with or without acetaminophen 325 mg
 - Hydrocodone 5 mg with acetaminophen 325 mg
 - Hydromorphone 2 mg PO
 - Morphine IR 5-7.5 mg
- If 3-4 doses needed per day consistently, consider addition of long-acting opioid
- For persistent pain, initiate regular schedule of opioid with rescue dose as needed

→ (Reevaluate pain at each contact and as needed to meet patient-specific goals for comfort, function and safety) → See Ongoing Care (PAIN-E)

Severe Pain 8

- For acute, severe pain or pain crisis, consider hospital or inpatient hospice admission to achieve patient-specific goals for comfort and function (See PAIN-E)

*Opioid-naïve patients are those not chronically receiving opioid analgesics on a daily basis and therefore have not developed significant tolerance. Opioid-tolerant includes patients who are chronically receiving opioid analgesics on a daily basis. The FDA defines tolerance as requiring at least 25 morphine-equivalent doses, or at least 60 mg of morphine daily, at least 30 mg of oral oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily, or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer. †Rescue, extended-release opioids may also be indicated for opioid-naïve patients in some circumstances. ‡Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

PAIN-3

VER EN TAMAÑO COMPLETO

Adult Cancer Pain

MANAGEMENT OF PAIN IN OPIOID-TOLERANT PATIENTS*

PAIN INTENSITY
See Pain Intensity Rating (PAIN-A)

General Principles

- Select the most appropriate medication based on the pain diagnosis (See PAIN-D), comorbid conditions, and potential drug interactions
- Analgesic regimens may include an opioid (See PAIN-E), acetaminophen, NSAIDs (See PAIN-K), and/or adjuvant analgesics (See PAIN-G)
- Anticipate and treat analgesic adverse effects, including opioid-induced constipation (See PAIN-F)
- Provide psychosocial support (See PAIN-H)
- Provide patient and family/caregiver education (See PAIN-I)
- Optimize integrative interventions (See PAIN-J)

→ (Reevaluate pain at each contact and as needed to meet patient-specific goals for comfort, function and safety) → See Ongoing Care (PAIN-E)

Mild Pain 1-3

- See General Principles above
- AND
- Non-opioids and adjuvant therapies, unless these are contraindicated due to adverse effects or potential drug interactions (See PAIN-E)
- Re-evaluate need for opioids and reduce if appropriate (See PAIN-E 5 of 13)

Moderate Pain 4-7

- See General Principles above
- AND
- Non-opioids and adjuvant therapies as appropriate with short-acting opioids as needed (See PAIN-E)
- Titrate short-acting opioid, with the goal of increasing daily dose by 30%-50%[†]
- If 3-4 doses needed per day consistently, consider addition of long-acting opioid
- For persistent pain, initiate regular schedule of opioid with rescue dose as needed

→ (Reevaluate pain at each contact and as needed to meet patient-specific goals for comfort, function and safety) → See Ongoing Care (PAIN-E)

Severe Pain 8

- For acute, severe pain or pain crisis, consider hospital or inpatient hospice admission to achieve patient-specific goals for comfort and function (See PAIN-E)

*Opioid-naïve patients are those not chronically receiving opioid analgesics on a daily basis and therefore have not developed significant tolerance. Opioid-tolerant includes patients who are chronically receiving opioid analgesics on a daily basis. The FDA defines tolerance as requiring at least 25 morphine-equivalent doses, or at least 60 mg of morphine daily, at least 30 mg of oral oxycodone daily, at least 8 mg of oral hydromorphone daily, or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer. †Rescue, extended-release opioids may also be indicated for opioid-naïve patients in some circumstances. ‡Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

PAIN-4

VER EN TAMAÑO COMPLETO

Adult Cancer Pain

OPIOID PRINCIPLES, PRESCRIBING, TITRATION, MAINTENANCE, AND SAFETY

Please note: The conversion ratios in Table 2 should NOT be used when converting from methadone to other opioids. Methadone conversion can be complex and must be individualized for each patient. Assistance from a prescriber familiar with prescribing methadone or a pain palliative care specialist is recommended.

Convert from Oral Morphine to Oral Methadone²³

- 1. Calculate the total daily oral morphine dose (or morphine-equivalent dose) the patient is using.
2. Based on the oral morphine dose, use Table 2 to determine the appropriate dose conversion ratio and calculate the oral methadone dose.
3. These ratios take into account the potential for incomplete cross-tolerance and are based on expert consensus.
4. Divide the total daily oral morphine dose into 2-4 daily doses.

Table 2. Dose Conversion Guidelines for Total 24-hour Oral Morphine to Oral Methadone²⁴

Table with 2 columns: ORAL MORPHINE and DOSE CONVERSION GUIDELINES. Rows include ≤ 60 mg, 60-150 mg, and >150 mg with corresponding ratios.

Case example converting oral morphine to oral methadone:

- A 50-year-old patient is taking oral morphine at 30 mg every 4 hours around the clock for 3-5 days or longer, or similar, prior to conversion to methadone.
1. Calculate the total amount of current oral morphine in a 24-hour period for this patient: (30 mg x 6) = 180 mg/day
2. From Table 2 above, calculate equianalgesic dose of oral methadone.
3. For 180 mg/day of oral morphine to oral methadone, the dose conversion ratio is 10:1, (180 mg/day morphine ÷ 10) = 18 mg/day oral methadone, which is 18 mg/day oral methadone.
4. Divide the total daily oral methadone dose into 3 daily doses.
5. Reduced dose of 18 mg/day oral methadone = 3 daily doses = 6 mg oral methadone every 8 hours.
6. Discontinue oral morphine 36 mg every 4 hours by a 3-day switch or rapid conversion method when methadone is initiated.

See Special Notes Regarding Oral Methadone (PAIN-12 of 13)

*Available online in these guidelines at NCCN.org

23. Havelock M, ... Study Risk Prescribing methadone, a unique analysis. J Support Oncol 2003;7:219-228
24. Havelock M, ... Study Risk Prescribing methadone, a unique analysis. J Support Oncol 2003;7:219-228

© 2019 NCCN, All Rights Reserved. This document is copyrighted by the National Cancer Institute. All rights reserved.
This NCCN guideline is available at www.nccn.org. It is not intended to be used as a substitute for professional medical advice.

PAIN-12

12 OF 13

VER EN TAMAÑO COMPLETO

Adult Cancer Pain

ADJUVANT ANALGESICS FOR NEUROPATHIC PAIN (ANTIDEPRESSANTS, ANTICONVULSANTS, TOPICAL AGENTS, AND CORTICOSTEROIDS)

Examples of Adjuvant Analgesic Use

- Extrapolated from non-cancer neuropathic pain management
Both antidepressants and anticonvulsants are frequently used as an adjuvant analgesic in combination with an opioid to treat neuropathic components of pain.
Antidepressants: Analgesic effectiveness is not dependent on its antidepressant activity. Effective analgesic doses (1) may be lower than that required to treat depression, and (2) the onset of analgesic relief may occur earlier than antidepressant effects.
Anticonvulsants: Frequently used as an adjuvant analgesic in combination with an opioid for the neuropathic component of the pain.
Topical agents: Act locally and may be used as an adjuvant analgesic in combination with an opioid, antidepressant, and/or anticonvulsant.
Corticosteroids: Typically dexamethasone (due to less mineralocorticoid effect). Long half-life of these drugs allows for once-daily dosing, preferably in the morning due to their stimulating effect and to prevent nighttime insomnia.

Note: Some SSRIs and SNRIs antidepressants may inhibit the conversion of tamoxifen to its active metabolite, thereby decreasing the effectiveness of tamoxifen. See Discussion.

© 2019 NCCN, All Rights Reserved. This document is copyrighted by the National Cancer Institute. All rights reserved.
This NCCN guideline is available at www.nccn.org. It is not intended to be used as a substitute for professional medical advice.

PAIN-13

13 OF 13

VER EN TAMAÑO COMPLETO

Adult Cancer Pain

INTEGRATIVE INTERVENTIONS

Consider integrative interventions in conjunction with pharmacologic interventions as needed. Integrative interventions may be especially important in vulnerable populations (eg, frail, elderly) in whom standard pharmacologic interventions may be less tolerated or based on patient preference. The utility of integrative interventions underscores the necessity for pain management to be carried out with a team approach that contains a wide range of treatment options. (See PAIN-17.)

Pain likely to be relieved or function improved with cognitive, physical, or interventional modalities:

- Cognitive modalities
Mindfulness-based stress reduction
Imagery
Hypnosis
Biofeedback
Acceptance-based training
Distraction training
Relaxation training
Active coping training
Graded task assignments, setting goals, pacing, and prioritizing
CBT, cognitive restructuring
Behavioral activation
Physical modalities
Heat, bath, and walking supports
Positioning instruction
Instruction in therapeutic and conditioning exercise
Energy conservation, pacing of activities
Massage
Heat and/or ice
Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)
Acupuncture or acupressure
Ultrasound stimulation
See Integrative Strategies (PAIN-18)

*Spiritual care (See NCCN Guidelines for Distress Management)

To view the most recent version of these guidelines, visit NCCN.org. *Available online in these guidelines at NCCN.org

© 2019 NCCN, All Rights Reserved. This document is copyrighted by the National Cancer Institute. All rights reserved.
This NCCN guideline is available at www.nccn.org. It is not intended to be used as a substitute for professional medical advice.

PAIN-17

VER EN TAMAÑO COMPLETO

Adult Cancer Pain

INTERVENTIONAL STRATEGIES

Interventional consultation¹

- Major indications for referral:
 - Pain likely to be relieved with nerve block (eg, plexus/upper abdomen with celiac plexus block, lower abdomen with superior hypogastric plexus block, intercostal nerve)
 - Failure to achieve adequate analgesia despite the presence of intolerable adverse effects (may be handled with intrathecal agents, blocks, spinal cord stimulation, or destructive neurosurgical procedures)
- Commonly used interventional procedures:
 - Regional infusions (requires infusion pump)
 - Epidural: easy to place, requires the use of an externalized catheter/pump; for infusions of opioids, local anesthetics, and clonidine; useful for acute postoperative pain; use beyond several days to a few weeks is limited by concerns for catheter displacement and infection
 - Intrathecal: easy to introduce to implanted pump; for infusions of opioids, local anesthetics, clonidine, and dexmedetomidine; implanted infusion pumps may be costly; refills require technical expertise
 - Regional plexus: for infusions of local anesthetics, to anesthetize single extremity; use beyond several days to a few weeks is limited by concerns for catheter displacement and infection
 - Pericatheter verapamil/epidural/hypogastric
- Neuroablative procedures for well-localized pain syndromes (opioid analgesics are used more frequently)
 - Head and neck: peripheral neurectomy generally associated with sensory and/or motor deficit
 - Upper extremity: brachial plexus neurectomy
 - Thoracic wall: epidural or intrathecal, intercostal, or dorsal root ganglion neurectomy
 - Upper abdominal pain (splanchnic): celiac plexus block, thoracic splanchnicectomy
 - Pelvic pain: superior hypogastric plexus block
 - Rectal/prostate pain: intrathecal neurectomy, midline myelotomy, superior hypogastric plexus block, or ganglion impar block
 - Unilateral pain syndromes: cordotomy
 - Consider intrathecal L5 phenol block
- Neurostimulation procedures for cancer-related symptoms (ie, peripheral neuropathy, neuralgias, complex regional pain syndrome)
 - Radiosurgery ablation for bone lesions

Flowchart:

- If interventional approaches are appropriate:
 - Evaluate which pain site can be relieved
 - Verify that interventional technique will provide sufficient benefit
 - If interventional treatment is undertaken and is successful, patient may require significant reduction in systemic opioid
- If interventional approaches are not appropriate:
 - Reassess therapeutic plan

1. Patient prognosis should be communicated to interventional pain colleagues as an important consideration when selecting interventional pain therapies. Prognosis, comorbidity, very short or lengthy life expectancy, distorted anatomy, catheter malposition, medications that increase risk for bleeding (eg, anti-angiogenesis agents such as bevacizumab), or technical expertise is not available.

Source: © 2019 National Cancer Commission Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved.
This document contains copyrighted material the use of which has been limited by the copyright owner as a condition of sale.

FIGURE 1

VER EN TAMAÑO COMPLETO

Referencias

- ↑Merskey H , Bugduk N. Clasificación del dolor crónico. Descripciones de síndromes de dolor crónico y definiciones de términos relacionados con el dolor, 2ª ed. IASP Press, Seattle, WA, 1994.
[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)
- ↑van den Beuken-van Everdingen MH , de Rijke JM , Kessels AG , et al.. Prevalencia del dolor en pacientes con cáncer: una revisión sistemática de los últimos 40 años. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449.
[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)
- ↑Te Boveldt N , Vernooij -Dassen M , Burger N , et al. Dolor y su interferencia con las actividades cotidianas en pacientes ambulatorios de oncología médica. *Pain Physician* 2013;16:379-389.
[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)
- ↑Temel JS , Greer JA , Muzikansky A , et al. Cuidados paliativos de células no pequeñas metastásicas. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.
[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)
- ↑Zimmermann C , Swami N , Krzyzanowska M , et al. Cuidados paliativos tempranos para pacientes con cáncer avanzado: un ensayo controlado aleatorizado por grupos. *Lancet* 2014;383:1721-1730.
[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)
- ↑Grudzen CR , Richardson LD , Johnson PN , et al. Cuidados paliativos iniciados por urgencias en cáncer avanzado: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Oncol* 2016;2:591-598.
[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)
- ↑Ferrell B , Sun V , Hurria A , et al. Cuidados paliativos interdisciplinarios para pacientes con cáncer de pulmón. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:758-767.
[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)
- ↑Bakitas MA , Tosteson TD , Li Z , et al. Inicio temprano versus tardío de cuidados paliativos oncológicos concurrentes: resultados de los pacientes en el ensayo clínico aleatorizado y controlado ENABLE III. *J Clin Oncol* 2015;33:1438-1445.
[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)
- ↑Bakitas M , Lyons KD , Hegel MT , et al. Efectos de una intervención de cuidados paliativos en los resultados clínicos de pacientes con cáncer avanzado: el ensayo controlado aleatorizado Proyecto

ENABLEII.JAMA2009;302:741-749.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

10. ↑Greco MT , Roberto A , Corli O ,et al.Calidad del: actualización de una revisión sistemática sobre el tratamiento insuficiente de pacientes con cáncer.*J Clin Oncol*2014;32:4149-4154.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

11. ↑Fairchild A. Infratratamiento del dolor oncológico.*Curr Support Palliat Care*2010;4:11-15.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

12. ↑Passik SD , Weinreb HJ . del dolor crónico no maligno: superando los obstáculos para el uso de opioides.*Adv Ther*2000;17:70-83.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

13. ↑Cleeland CS , Gonin R , Hatfield AK ,et al. Dolor y su tratamiento en pacientes ambulatorios con cáncer metastásico.*N Engl J Med*1994;330:592-596.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

14. ↑Martin LA , Hagen NA . con cáncer: mecanismos, síndromes y controversias clínicas.*J Pain Symptom Manage*1997;14:99-117.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

15. ↑Mercadante S. Dolor óseo maligno: fisiopatología y tratamiento.*Pain*1997;69:1-18.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

16. ↑Stjernswärd J. Programa de la OMS para el alivio del dolor oncológico.*Cancer Surv*1988;7:195-208.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

17. ↑Stjernswärd J , Colleau SM , Ventafridda V. Programa de Dolor Oncológico y Cuidados Paliativos de la Organización Mundial de la Salud. Pasado, presente y futuro.*J Pain Symptom Manage*1996;12:65-72.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

18. ↑Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU . (FDA) . Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) del Fentanilo de Liberación Inmediata Transmucosal (TIRF). Silver Spring, MD: 2014. Disponible en:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM289730.pdf> . Consultado el 7 de marzo de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

19. ↑Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU . (FDA) . Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) para Analgésicos Opiáceos de Liberación Prolongada (ER) y de Acción Prolongada (LA). Silver Spring, MD: 2015. Disponible en:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM311290.pdf> . Consultado el 7 de marzo de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

20. ↑Stewart M , Brown JB , Donner A ,et al. El impacto de la atención centrada en el paciente en los resultados.*J Fam Pract*2000;49:796-804.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

21. ↑Syrjala KL , Abrams JR , Polissar NL ,et al. Capacitación de pacientes en el manejo del dolor oncológico mediante materiales impresos y de video integrados: un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico.*Pain*2008;135:175-186.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

22. ↑Mercadante SL , Berchovich M , Casuccio A ,et al.Estudioprospectivo aleatorizado de corticosteroides como fármacos adyuvantes a los opioides en pacientes con cáncer avanzado.*AmJ Hosp PalliatCare*2007;24:13-19.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

23. ↑Sociedad Americana del Dolor . *Principios del Uso de Analgésicos* , 7.^a ed. Sociedad Americana del Dolor , Glenview, IL . 2016 .

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

24. ↑Stockler M , Vardy J , Pillai A ,et al.El acetaminofén (paracetamol) mejora el dolor y el bienestar en personas con cáncer avanzado que ya reciben un régimen potente de opioides: un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.*J Clin Oncol*2004;22:3389-3394.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

25. ↑Panel de la Sociedad Americana de Geriátría sobre el Manejo Farmacológico del Dolor Persistente en Personas Mayores . Manejo farmacológico del dolor persistente en personas mayores . *J Am Geriatr Soc* 2009 ; 57 : 1331-1346 .

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

26. ↑Israel FJ , Parker G , Charles M ,et al..Falta de beneficio del paracetamol (acetaminofén) en pacientes oncológicos paliativos que requieren opioides potentes en dosis altas: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado.*JPainSymptom Manage*2010;39:548-554.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

27. ↑Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) . Comunicado de seguridad de medicamentos de la FDA: Los productos de acetaminofén con receta se limitarán a 325 mg por unidad de dosis; una advertencia en recuadro destacará el potencial de insuficiencia hepática grave. 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm239821.htm>. Consultado el 7 de marzo de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

28. ↑Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) . Información para profesionales de la salud: uso concomitante de ibuprofeno y aspirina. 2006. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm161282.pdf> . Consultado el 7 de marzo de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

29. ↑Tielemans MM , Eikendal T , Jansen JB ,et al.deAINE con riesgo de complicaciones gastrointestinales: una revisión sistemática de las directrices actuales y los acuerdos de consenso.*DrugSaf*2010;33:443-453.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

30. ↑Laine L , Curtis SP , Cryer B ,et al.riesgolargoplazo de 34 701 pacientes con artritis.*Aliment Pharmacol Ther*2010;32:1240-1248.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

31. ↑Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) . Comunicado de la FDA sobre seguridad de medicamentos: La FDA refuerza la advertencia de que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sin aspirina pueden causar ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares. 2015. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm451800> . Consultado el 12 de abril de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

32. ↑Bally M , Dendukuri N , Rich B ,et al.Riesgode infarto agudo de miocardio con AINE en el uso en la práctica clínica: metanálisis bayesiano de datos de pacientes individuales.*BMJ*2017;357:j1909.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

33. ↑Lussier D , Huskey AG , Portenoy RK .Analgésicos adyuvantes en el manejo del dolor oncológico.*Oncologist*2004;9:571-591.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

34. ↑Manfredi PL , Gonzales GR , Sady R ,et al.Dolor neuropático en pacientes con cáncer.*JPalliat Care*2003;19:115-118.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

35. ↑Jongen JL , Huijsman ML , Jessurun J ,et al.Evidencia del tratamiento farmacológico del dolor neuropático oncológico: efectos beneficiosos y adversos.*JPain Symptom Manage*2013;46:581-590e581.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

36. ↑Jin Y , Desta Z , Stearns V ,et al.Genotipo de CYP2D6, uso de antidepresivos y metabolismo del tamoxifeno durante el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.*J Natl Cancer Inst*2005;97:30-39.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

37. ↑Haque R , Shi J , Schottinger JE ,et al.Interacción entre tamoxifeno y antidepresivos en una cohorte de 16.887 sobrevivientes de cáncer de mama.*J Natl Cancer Inst*2016;108:(3)

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

38. ↑Azoulay L , Dell'Aniello S , Huiart L ,et al.Uso concomitante de tamoxifeno con inhibidores de CYP2D6 y riesgo de recurrencia del cáncer de mama.*Breast Cancer Res Treat*2011;126:695-703.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

39. ↑Johannessen Landmark C. Fármacos antiepilépticos en trastornos no epilépticos: relación entre los mecanismos de acción y la eficacia clínica.*CNS Drugs*2008;22:27-47.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

40. ↑Baron R , Brunnmüller U , Brasser M ,et al.Eficacia y seguridad: estudio abierto, no comparativo y de dosis flexible.*Eur J Pain*2008;12:850-858.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

41. ↑Chen DL , Li YH , Wang ZJ ,et al.Investigación sobre los efectos clínicos a largo plazo y la satisfacción de los pacientes con gabapentina combinada con oxiconona en el tratamiento del dolor oncológico intenso.*Medicine (Baltimore)*2016;95:e5144.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

42. ↑Dou Z , Jiang Z , Zhong J. Eficacia y seguridad de la pregabalina en pacientes con dolor neuropático oncológico sometidos a tratamiento con morfina.*Asia Pac J Clin Oncol*2017;13:e57-e64.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

43. ↑Bar Ad V , Weinstein G , Dutta PR ,et al.Gabapentina y dolor relacionado con la mucositis inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia concurrente.*Cancer*2010;116:4206-4213.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

44. ↑Raptis E , Vadalouca A , Stavropoulou E ,et al.Pregabalina vs. opioides para el tratamiento del dolor neuropático oncológico: un estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado y abierto.*Pain Pract*2014;14:32-42.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

45. ↑Wooldridge JE , Anderson CM , Perry MC .Corticosteroides en el cáncer avanzado.Oncología(*Williston Park*)2001;15:225-234,discusión 234-236.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

46. ↑Haywood A , Good P , Khan S ,et al.Corticosteroides para el tratamiento del dolor oncológico en adultos.*Cochrane Database Syst Rev*2015;4:CD010756.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

47. ↑Donovan KA , Chang YD , Oberoi-Jassal R ,et al.Relación entre el consumo de cannabis y los síntomas reportados por los pacientes con cáncer que buscan cuidados paliativos [publicado en línea el 22 de febrero de 2019].*J Palliat Med*.doi: 10.1089/jpm.2018.0533

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

48. ↑Steele G , Arneson T , Zylla D. Una revisión exhaustiva del cannabis en pacientes con cáncer: disponibilidad en EE .UU., eficacia general y seguridad.*Curr Oncol Rep*2019;21:10.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

49. ↑Centro Nacional de Salud Complementaria e Integral . Marihuana y Cannabinoides. 2019. Disponible en: <https://nccih.nih.gov/health/marijuana> . Consultado el 25 de abril de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

50. ↑Drogas de abuso: una guía de recursos de la DEA; 2017. Disponible en: https://www.dea.gov/sites/default/files/sites/getsmartaboutdrugs.com/files/publications/DoA_2017Ed_Update_6.16.17.pdf .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

51. ↑Pergam SA , Woodfield MC , Lee CM ,et al.decannabis en pacientes de un centro oncológico integral en un estado con uso medicinal y recreativolegalizado.*Cancer*2017;123:4488-4497.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

52. ↑Tringale KR , Huynh-Le MP , Salans M ,et al.papelel:Un análisis poblacional de 2005 a 2014.*Cancer*2019;125:2242-2251.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

53. ↑Johnson JR , Burnell-Nugent M , Lossignol D ,et al.ydeTHC en pacientes con dolor oncológico intratable.*J Pain Symptom Manage*2010;39:167-179.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

54. ↑Portenoy RK , Ganae-Motan ED , Allende S ,et al.Nabiximols:placebo de dosis graduada.*J Pain*2012;13:438-449.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

55. ↑Lynch ME , Cesar-Rittenberg P , Hohmann AG .,doble ciego, controlado con placebo, con extensión, utilizando un extracto de cannabinoides de la mucosa oral para el tratamiento del dolor neuropático inducido por quimioterapia.*J Pain Symptom Manage*2014;47:166-173.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

56. ↑Monte AA , Shelton SK , Mills E ,et al.Enfermedaddecannabis, según la vía de exposición: un estudio observacional.*AnnIntern Med*2019;170:531-537.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

57. ↑Cherny NI .farmacológicodel dolor oncológico.*Oncología (Williston Park)*2004;*18*:1499-1515, discusión 1516, 1520-1521, 1522,1524.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

58. ↑Bandieri E , Romero M , Ripamonti CI ,et al. Investigadoresdel Estudio de Tratamiento Temprano con Opiáceos Fuertes (ESOT). Ensayo dosis bajas frente a opioides débiles para el dolor oncológico moderado. *J Clin Oncol*2016;*34*:436-442.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

59. ↑Andersen G , Jensen NH , Christrup L ,et al. Dolor lamorfina en pacientes con cáncer durante el tratamiento a largo plazo con morfina de liberación sostenida. *Palliat Med*2002;*16*:107-114.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

60. ↑Smith , MT .lahidromorfona: evidencia que implica a los metabolitos 3-glucurónidos. *Clin Exp Pharmacol/Physiol*2000;*27*:524-528.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

61. ↑Sande TA , Laird BJ , Fallon MT .El uso de opioides en pacientes con cáncer e insuficiencia renal: una revisión sistemática. *Support Care Cancer*2017;*25*:661-675.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

62. ↑Mercadante S. Morfina intravenosa para el tratamiento del dolor oncológico. *Lancet Oncol*2010;*11*:484-489.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

63. ↑Klepstad P , Kaasa S , Borchgrevink PC .con cáncer: concentraciones séricas efectivas de morfina y contribución del morfina-6-glucurónido a la analgesia producida por la morfina. *Eur J Clin Pharmacol*2000;*55*:713-719.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

64. ↑Klepstad P , Kaasa S , Skauge M ,et al. Intensidad del dolor y efectos secundarios durante la titulación de morfina en pacientes con cáncer mediante un programa fijo de escalada de dosis. *Acta Anaesthesiol Scand*2000;*44*:656-664.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

65. ↑Foley KM .tratamiento del dolor en pacientes con cáncer. *CA Cancer J Clin*1986;*36*:194-215.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

66. ↑Tiseo PJ , Thaler HT , Lapin J ,et al. Concentraciones secundarias relacionadas con opioides: una encuesta en pacientes con cáncer. *Pain*1995;*61*:47-54.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

67. ↑Portenoy RK , Foley KM , Stulman J ,et al. Morfina con estado estacionario y consecuencias de la insuficiencia renal. *Pain*1991;*47*:13-19.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

68. ↑Trescot AM , Datta S , Lee M ,et al. Farmacología de opioides. *Pain Physician*2008;*11*(2, Supl.)S133-S153.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

69. ↑Mercadante S , Vellucci R , Cuomo A ,et al. Eficacia y largo plazo del fentanilo intranasal en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Support Care Cancer*2015;*23*:1349-1354.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

70. ↑Caraceni A , Hanks G , Kaasa S ,et al.Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC).Uso de analgésicos opioides en el tratamiento del dolor oncológico: recomendaciones basadas en la evidencia de la EAPC.*Lancet Oncol*2012;*13*:e58–e68.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

71. ↑Hadley G , Derry S , Moore RA ,et al.Fentanilo transdérmico para el dolor oncológico.*Cochrane Database Syst Rev*2013;*10*:CD010270.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

72. ↑Wang DD , Ma TT , Zhu HD ,et al.Fentaniloeldolor oncológico: análisis secuencial de 3406 pacientes de 35 ensayos controlados aleatorizados.*J Cancer Res Ther*2018;*14*(8,Suplemento)14-21.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

73. ↑Kornick CA , Santiago-Palma J , Khojainova N ,et al.Untransición de fentanilo intravenoso a transdérmico en pacientes con cáncer.*Cancer*2001;*92*:3056-3061.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

74. ↑Portenoy RK , Taylor D , Messina J ,et al.Estudioplacebodefentanilo para el dolor irruptivo en pacientes con cáncer tratados con opioides.*Clin J Pain*2006;*22*:805-811.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

75. ↑Weinstein SM , Messina J , Xie F. Comprimido bucal de fentanilo para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor oncológico crónico ya opioides: Un estudio de seguridad abierto a largoplazo.*Cancer*2009;*115*:2571-2579.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

76. ↑Kleeberg UR , Filbet M , Zeppetella G. Fentanilo en comprimidos bucales para el dolor irruptivo oncológico: ¿por qué ajustar la dosis?*PainPract*2011;*11*:185-190.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

77. ↑Srinivasan V , Wielbo D , Tebbett IR .Efectos analgésicos de la codeína-6-glucurónido tras la administración intravenosa.*EurJPain*1997;*1*:185-190.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

78. ↑Kirchheiner J , Schmidt H , Tzvetkov M ,et al.Farmacocinéticametabolitomorfinam en metabolizadores ultrarrápidos debido a la duplicación del CYP2D6.*Pharmacogenomics J*2007;*7*:257–265.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

79. ↑Murray A , Hagen NA .Hidromorfona.*J Pain Symptom Manage*2005;*29*(Supl.):57–66.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

80. ↑Thwaites D , McCann S , Broderick P. Neuroexcitación por hidromorfona.*J PalliatMed*2004;*7*:545–550.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

81. ↑Wright AW , Mather LE , Smith MT .Hidromorfona-3-glucurónido: un neuroexcitante más potente que su análogo estructural, la morfina-3-glucurónido.*LifeSci*2001;*69*:409-420.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

82. ↑Han HS , Lee KH , Lee KH ,et al.Estudioprospectivo, abierto y multicéntrico sobre la eficacia clínica de la hidromorfona de liberación prolongada en el tratamiento del dolor oncológico controlado inadecuadamente con otros analgésicos.*SupportCareCancer*2014;*22*:741-750.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

83. ↑Yu S , Shen W , Yu L ,et al.defase 3, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico.*JPain*2014;*15*:835-844.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

84. ↑Inoue S , Saito Y , Tsuneto S ,et al.Estudioaleatorizado, doble ciego y de no inferioridad de comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de hidromorfona frente a polvo de liberación inmediata de clorhidrato de oxicodona para el dolor oncológico: eficacia y seguridad en pacientes japoneses con cáncer.*JpnJClin Oncol*2018;*48*:542-547.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

85. ↑Bao YJ , Hou W , Kong XY ,et al.Hidromorfonapara el dolor oncológico.*Cochrane Database Syst Rev*2016;*10*:CD011108.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

86. ↑Davis MP , Varga J , Dickerson D ,et al.deliberación normal y controlada: farmacocinética, farmacodinamia y controversia.*SupportCare Cancer*2003;*11*:84-92.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

87. ↑Ordóñez Gallego A , González Barón M , Espinosa Arranz E. Oxicodona: una revisión farmacológica y clínica.*Clin Transl Oncol*2007;*9*:298-307.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

88. ↑Gabrail NY , Dvergsten C , Ahdieh H. Establecimiento dedeliberación controlada en pacientes con dolor oncológico: un estudio controlado aleatorizado.*MedRes Opin*2004;*20*:911-918.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

89. ↑Schmidt-Hansen M , Bennett MI , Arnold S ,et al.Oxicodonapara el dolor relacionado con el cáncer.*Cochrane Database Syst Rev*2017;*8*:CD003870.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

90. ↑Schmidt-Hansen M , Bennett MI , Arnold S ,et al.Eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad de la oxicodona para el dolor oncológico en adultos: una revisión sistemática Cochrane actualizada.*BMJSupport Palliat Care*2018;*8*:117-128.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

91. ↑Ahmedzai SH , Nauck F , Bar-Sela G ,et al.Estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, de doble simulación y de grupos paralelos para determinar la seguridad y eficacia de las tabletas de oxicodona/naloxona de liberación prolongada en pacientes con dolor oncológico crónico moderado/intenso.*PalliatMed*2012;*26*:50-60.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

92. ↑Ahmedzai SH , Leppert W , Janecki M ,et al.Seguridadydemoderado a intenso.*Support Care Cancer*2015;*23*:823-830.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

93. ↑Davis MP , Homsí J. La importancia de laticrocromoP450 monooxigenasa CYP2D6 en la medicina paliativa.*SupportCare Cancer*2001;*9*:442-451.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

94. ↑McPherson ML , Walker KA , Davis MP ,et al.Usos seguro y apropiado de metadona en cuidados paliativos y de hospicio: informe técnico de consenso de expertos.*JPainSymptom Manage*2019;*57*:635-645.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

95. ↑Nicholson AB , Watson GR , Derry S ,et al.Metadonapara el dolor oncológico.*Cochrane Database Syst Rev*2017;2:CD003971.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

96. ↑Parsons HA , de la Cruz M , El Osta B ,et al.Inicioyrotación de metadona en el ámbito ambulatorio para pacientes con dolor oncológico.*Cancer*2010;116:520–528.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

97. ↑Courtemanche F , Dao D , Gagné F ,et al..Metadona como coanalgésico para pacientes con cáncer en cuidados paliativos.*J Palliat Med*2016;19:972–978.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

98. ↑Fürst P , Lundström S , Klepstad P ,et al..del,además del tratamiento continuo con opioides.*J Palliat Med*2018;21:177-181.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

99. ↑Krantz MJ , Lewkowicz L , Hays H ,et al.. "Torsade de pointes asociada con dosis muy altas de metadona".*Ann Intern Med*2002;137:501–504.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

100. ↑Krantz MJ , Kutinsky IB , Robertson AD ,et al.Efectosdosis-dependientes de la metadona en la prolongación del intervalo QT en una serie de pacientes con torsade depointes.*Farmacoterapia*2003;23:802-805.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

101. ↑Kornick CA , Kilborn MJ , Santiago-Palma J , et al.ProlongaciónintervaloQTc asociada con metadona intravenosa.*Pain*2003;105:499-506.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

102. ↑Reddy S , Hui D , El Osta B , et al..Elefecto de la metadona oral en el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado: un estudio piloto prospectivo.*J Palliat Med*2010;13:33-38.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

103. ↑Chou R , Cruciani RA , Fiellin DA ,et al.HeartRhythm Society.delelColegio de Problemas de la Farmacodependencia, en colaboración con la Heart Rhythm Society.*J Pain*2014;15:321–337.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

104. ↑McNulty JP .;Puede usarse el levorfanol como la metadona para el dolor refractario intratable?*J Palliat Med*2007;10:293-296.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

105. ↑Atkinson TJ , Fudin J , Pandula A ,et al.Manejofarmacológicodel dolor en ancianos: opciones de tratamiento analgésico únicas y subutilizadas.*Clin Ther*2013;35:1669-1689.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

106. ↑Rowbotham MC , Twilling L , Davies PS ,et al.Terapiaoral con opioides para el dolor neuropático periférico y central crónico.*NEngl JMed*2003;348:1223-1232.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

107. ↑Beakley BD , Kaye AM , Kaye AD .Tramadol, farmacología, efectos secundarios y síndrome serotoninérgico: unarevisión.*PainPhysician*2015;18:395-400.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

108. ↑Grond S, Sablotzki A. Farmacología clínica del tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

109. ↑Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. Tramadol en dosis bajas para el alivio del dolor oncológico. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:174-179.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

110. ↑Rodríguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidencia asociada a opioides débiles en el manejo del dolor oncológico: un ensayo comparativo doble ciego. *J Palliat Med* 2007;10:56-60.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

111. ↑Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol con o sin paracetamol (acetaminofén) para el dolor oncológico. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012508.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

112. ↑Wade WE, Spruill WJ. Clorhidrato de tapentadol: un analgésico oral de acción central. *Clin Ther* 2009;31:2804-2818.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

113. ↑Hartrick CT, Rodríguez Hernández JR. El dolor: evaluación del tratamiento. *expertos Pharmacother* 2012;13:283-286.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

114. ↑Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con principio activo. *Clin Drug Investig* 2010;30:489-505.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

115. ↑Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Eficacia y seguridad del tapentadol de liberación prolongada para el tratamiento del dolor lumbar crónico: resultados de un estudio de fase III prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con principio activo. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1787-1804.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

116. ↑Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Seguridad y eficacia de tapentadol de liberación prolongada en pacientes con neuropatía periférica diabética dolorosa: resultados de un ensayo clínico aleatorizado con retirada controlada con placebo. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-162.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

117. ↑Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Tapentadol en el manejo del dolor oncológico: un estudio prospectivo abierto. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1775-1779.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

118. ↑Mercadante S, Porzio G, Adile C, et al. Dosis medias a altas en pacientes que previamente recibían opioides potentes para el tratamiento del dolor oncológico. *Med Res Opin* 2014;30:2063-2068.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

119. ↑Naing C, Aung K, Raclou V, et al. Seguridad y eficacia de la buprenorfina transdérmica para el alivio del dolor oncológico. *Clin Oncol* 2013;139:1963-1970.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

120. ↑Pergolizzi JV, Jr., Mercadante S, Echaburu AV, et al. Reunión de Comunicaciones de Euromed. El papel de la buprenorfina transdérmica en el tratamiento del dolor oncológico: consenso de un panel de expertos. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1517-1528.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

121. ↑Deandrea S , Corli O , Moschetti I ,et al.Manejolabuprenorfina transdérmica: una revisión sistemática.*Ther Clin RiskManag*2009;5:707-718.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

122. ↑Melilli G , Samolsky Dekel BG , Frenquelli C ,et al.Opiáceos transdérmicos para el control del dolor oncológico en pacientes con insuficiencia renal.*JOpioidManag*2014;10:85-93.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

123. ↑Lundorff L , Sjøgren P , Hansen OB ,et al.Cambiode dosis altas de agonistas μ-opioides puros a buprenorfina transdérmica en pacientes con cáncer: un estudio de viabilidad.*J Opioid Manag*2013;9:255-262.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

124. ↑Johnson RE , Fudala PJ , Payne R. Buprenorfina: consideraciones para el manejo del dolor.*JPainSymptomManage*2005;29:297-326.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

125. ↑Bell RF , Eccleston C , Kalso EA .Ketamina como adyuvante de los opioides para el dolor oncológico.*Cochrane Database Syst Rev*2017;6:CD003351.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

126. ↑Hardy J , Quinn S , Fazekas B ,et al.Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la toxicidad de la ketamina subcutánea en el tratamiento del dolor oncológico.*JClinOncol*2012;30:3611-3617.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

127. ↑Bredlau AL , Thakur R , Korones DN ,et al.Ketaminaeldolor en adultos y niños con cáncer: una revisión sistemática y síntesis de la literatura.*PainMed*2013;14:1505-1517.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

128. ↑DeWilde KE , Levitch CF , Murrough JW ,et al.Lapromesaladepresión resistente al tratamiento: evidencia actual y futuras direcciones.*Ann NY Acad Sci*2015;1345:47-58.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

129. ↑Fond G , Loundou A , Rabu C ,et al.deunmetaanálisis.*Psychopharmacology (Berl)*2014;231:3663-3676.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

130. ↑Lee EE , Della Selva MP , Liu A ,et al.Ketaminanuevounmetanálisis cuantitativo.*Gen Hosp Psychiatry*2015;37:178-184.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

131. ↑Sharma S , Rajagopal MR , Palat G ,et al.dellpara evaluar el uso de lidocaína intravenosa para el dolor refractario a opioides en pacientes con cáncer.*J Pain Symptom Manage*2009;37:85-93.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

132. ↑Jendoubi A , Naceur IB , Bouzouita A ,et al.Comparaciónentre lidocaína intravenosa y ketamina para el dolor agudo y crónico tras una nefrectomía abierta: Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.*SaudiJAnaesth*2017;11:177-184.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

133. ↑Ferrini R , Paice JA .Cómo iniciar y monitorizar la lidocaína infusional para el dolor intenso y/o neuropático.*JSupportOncol*2004;2:90-94.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

134. ↑Carroll I. Lidocaína intravenosa para el dolor neuropático: utilidad diagnóstica y eficacia terapéutica.*CurrPainHeadacheRep*2007;11:20-24.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

135. ↑Bruera E , Kim HN .Doloroncológico.*JAMA*2003;290:2476-2479.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

136. ↑Portenoy RK , Lesage P. Manejodeldoloroncológico.*Lancet*1999;353:1695-1700.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

137. ↑Stevens RA , Ghazi SM .Víasconanalgésicos opioides en el manejo del dolor oncológico.*Cancer Contr*2000;7:132-141.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

138. ↑Harris JT , Suresh Kumar K , Rajagopal MR . Morfinaintravenosa para el control rápido del dolor oncológico intenso.*PalliatMed*2003;17:248-256.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

139. ↑Nijland L , Schmidt P , Frosch M ,et al.Administración subcutánea o intravenosa de opioides mediante analgesia controlada por el paciente en el dolor oncológico: una revisión sistemática de la literatura.*SupportCareCancer*2019;27:33-42.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

140. ↑Davies A , Buchanan A , Zeppetella G ,et al.Dolor irruptivo oncológico: un estudio observacional de 1000 pacientes oncológicos europeos.*J PainSymptomManage*2013;46:619-628.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

141. ↑Zeppetella G , Davies AN .Opioides para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer.*Cochrane Database Syst Rev*2013;10:CD004311.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

142. ↑Mercadante S. Farmacoterapia paraeldolor irruptivooncológico.*Drugs*2012;72:181-190.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

143. ↑Jandhyala R , Fullarton JR , Bennett MI .Eficaciadeinicio rápido frente a morfina oral para el dolor irruptivo relacionado con el cáncer: un metaanálisis de ensayos comparativos.*J Pain Symptom Manage*2013;46:573-580.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

144. ↑Zeppetella G , Davies A , Eijgelshoven I , Jansen JP .Un metaanálisis en red sobre la eficacia de los analgésicos opioides para el manejo de episodios de dolor irruptivo oncológico.*JPainSymptom Manage*2014;47:772-785.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

145. ↑Guía de práctica clínica del Departamento de Asuntos de Veteranos (VA/DoD) para el tratamiento del dolor crónico con opioides . Versión 3.0. 2017. Disponible en: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/VADoDOTCPG022717.pdf>. Consultado el 7 de marzo de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

146. ↑Butler SF , Budman SH , Fernandez KC ,et al.Desarrollo y validación de la Medida Actual de Abuso de Opiáceos.*Pain*2007;*130*:144–156.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

147. ↑Meltzer EC , Rybin D , Saitz R ,et al.por concreta en atención primaria: características diagnósticas de la Medida Actual de Abuso de Opiáceos (COMM).*Pain*2011;*152*:397-402.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

148. ↑Anghelescu DL , Ehrentraut JH , Faughnan LG .y abuso de opioides: evaluación y manejo de riesgos en pacientes con dolor oncológico.*CancNetw*2013;*11*:1023-1031.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

149. ↑McNicol E , Horowicz-Mehler N , Fisk RA ,et al.Sociedad Americana del Dolor. secundarios los opioides en el dolor oncológico y crónico no oncológico: una revisión sistemática.*J Pain*2003;*4*:231–256.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

150. ↑Mercadante S. Comentarios sobre Wang et al., PAIN, 67 (1996) 407-416.*Dolor*1998;*74*:106-107.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

151. ↑Mercadante S. Fisiopatología con opioides en pacientes con cáncer.*Pain*1998;*74*:5-9.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

152. ↑Wilson RK , Weissman DE .Efectos neuroexcitadores de los opioides: evaluación del paciente n.º *JPalliat Med*2004;*7*:579-581.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

153. ↑Moryl N , Carver A , Foley KM .Dolor y cuidados paliativos. En: Holland JF, Frei E, eds. Cancer Medicine. Vol. 17.ª ed. Hamilton, ON: BC Decker Inc; 2006:1113-1124.

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

154. ↑Moryl N , Obbens EA , Ozigbo OH ,et al.Efecto analgésico del gefitinib en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.*J Support Oncol*2006;*4*:111.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

155. ↑Rajagopal A , Vassilopoulou-Sellin R , Palmer JL ,et al.Hipogonadismo sintomático en sobrevivientes varones de cáncer con exposición crónica a opioides.*Cancer*2004;*100*:851–858.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

156. ↑Boettger S , Breitbart W. Antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la literatura empírica.*Palliat Support Care*2005;*3*:227-237.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

157. ↑Breitbart W , Marotta R , Platt MM ,et al.Un ensayo doble ciego de haloperidol, clorpromazina y lorazepam en el tratamiento del delirio en pacientes hospitalizados con SIDA.*Am J Psychiatry*1996;*153*:231–237.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

158. ↑Bruera E , Belzile M , Neumann C ,et al.Estudio doble ciego cruzado de metoclopramida de liberación controlada y placebo para las náuseas crónicas y la dispepsia en el cáncer avanzado.*J Pain Symptom Manage*2000;*19*:427–435.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

159. ↑Challoner KR , McCarron MM , Newton EJ .(Talwin): informe de 57 casos.*JEmerg Med*1990;8:67-74.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

160. ↑Katcher J , Walsh D. Picazón inducida por opioides: sulfato de morfina e hidrocloreuro de hidromorfona.*JPainSymptomManage*1999;17:70-72.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

161. ↑Marinella MA .Pseudoobstrucción colónica aguda complicada con perforación cecal en un paciente con enfermedad de Parkinson.*SouthMedJ*1997;90:1023-1026.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

162. ↑Reissig JE , Rybarczyk AM .farmacológico de la sedación inducida por opioides en el dolor crónico.*AnnPharmacother*2005;39:727-731.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

163. ↑Tarcatu D , Tamasdan C , Moryl N ,et al.¿Aún estamos en la superficie? Un caso de prurito intratable tras analgesia sistémica con opioides.*JOpioid Manag*2007;3:167-170.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

164. ↑Prommer E. Modafinilo :¿está listo para su uso más frecuente?*JOpioidManag*2006;2:130-136.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

165. ↑Hawley PH , Byeon JJ .Comparación de protocolos intestinales basados en senósidos con y sin docusato en pacientes hospitalizados con cáncer.*JPalliatMed*2008;11:575-581.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

166. ↑Tarumi Y , Wilson MP , Szafran O ,et al.Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de docusato oral para el tratamiento del estreñimiento en pacientes de cuidados paliativos.*JPain SymptomManage*2013;45:2-13.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

167. ↑Rauck R , Slatkin NE , Stambler N ,et al.Ensayo aleatorizado ciego de metilnaltrexona oral para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico.*Pain Pract*2017;17:820-828.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

168. ↑Michna E , Blonsky ER , Schulman S ,et al.Metilnaltrexona subcutánea para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor crónico no maligno: un estudio controlado aleatorizado.*JPain*2011;12:554-562.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

169. ↑Portenoy RK , Thomas J , Moehl Boatwright ML ,et al.Metilnaltrexona subcutánea para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada: un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y de rango de dosis.*JPain SymptomManage*2008;35:458-468.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

170. ↑Chappell D , Rehm M , Conzen P. Metilnaltrexona para el estreñimiento inducido por opioides en enfermedades avanzadas.*N Engl JMed*2008;359:1071.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

171. ↑Sanz Rubiales A , del Valle Rivero ML .Metilnaltrexona para el estreñimiento inducido por opioides en enfermedad avanzada.*NEngl JMed*2008;359:1070-1071.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

172. ↑Thomas J , Karver S , Cooney GA ,et al.Metilnaltrexona para el estreñimiento inducido por opioides en la enfermedad avanzada.*NEngl JMed*2008;358:2332-2343.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

173. ↑Chey WD , Webster L , Sostek M ,et al.Naloxegol para el estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor no oncológico.*N EnglJMed*2014;370:2387-2396.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

174. ↑Katakami N , Harada T , Murata T ,et al.Estudios aleatorizados de fase III y de extensión de naldemedina en pacientes con estreñimiento inducido por opioides y cáncer.*J Clin Oncol*2017;35:3859–3866.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

175. ↑Nee J , Zakari M , Sugarman MA ,et al.Eficacia e estreñimiento inducido por opioides: revisión sistemática y metanálisis.*Clin Gastroenterol Hepatol*2018;16:1569-1584.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

176. ↑Cryer B , Katz S , Vallejo R ,et al.Un estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico.*Pain Med*2014;15:1825-1834.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

177. ↑Jamal MM , Adams AB , Jansen JP ,et al.Ensayo aleatorizado y controlado con placebo de lubiprostona para el estreñimiento inducido por opioides en el dolor crónico no oncológico.*Am J Gastroenterol*2015;110:725-732.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

178. ↑Chang L , Lembo AJ , Lavins BJ ,et al.El impacto del dolor abdominal en las medidas globales en pacientes con estreñimiento idiopático crónico, antes y después del tratamiento con linaclotida: un análisis agrupado de dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de fase 3.*Aliment Pharmacol Ther*2014;40:1302-1312.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

179. ↑Kaneishi K , Kawabata M , Morita T . Olanzapina para el alivio de las náuseas en pacientes con cáncer avanzado y obstrucción intestinal incompleta.*J Pain Symptom Manage*2012;44:604-607.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

180. ↑Navari RM , Nagy CK , Gray SE . Uso de olanzapina frente a metoclopramida para el tratamiento de las náuseas y vómitos irruptivos inducidos por quimioterapia en pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena.*Support Care Cancer*2013;21:1655-1663.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

181. ↑Bruera E , Seifert L , Watanabe S ,et al.Náuseas en pacientes con cáncer avanzado: evaluación retrospectiva de un régimen antiemético basado en metoclopramida.*J Pain Symptom Manage*1996;11:147-153.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

182. ↑Herman TS , Einhorn LH , Jones SE ,et al.Superioridad de la nabilona sobre la proclorperazina como antiemético en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer.*NEngl JMed*1979;300:1295-1297.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

183. ↑Steele N , Gralla RJ , Braun DW Jr ,et al.dobleciego de los efectos antieméticos de la nabilona y la proclorperazina en la emesis inducida por quimioterapia.*Cancer Treat Rep*1980;64:219-224.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

184. ↑Sallan SE , Cronin C , Zelen M ,et al.pacienteselcáncer: una comparación aleatoria de delta-9-tetrahidrocannabinol y proclorperazina.*N Engl J Med*1980;302:135-138.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

185. ↑Sallan SE , Zinberg NE , Frei E III .Efecto antiemético del delta-9-tetrahidrocannabinol en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer.*N EnglJMed*1975;293:795-797.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

186. ↑Chamberlain JM , Klein BL .Una revisión exhaustiva de la naloxona para el médico de urgencias.*AmJ EmergMed*1994;12:650-660.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

187. ↑Gagnon P , Allard P , Mâsse B ,et al.undiagnósticoprecoz y monitorización continua.*J Pain Symptom Manage*2000;19:412-426.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

188. ↑Agar MR , Lawlor PG , Quinn S ,et al.Eficaciaelhaloperidol o el placebo para los síntomas de delirio en pacientes en cuidados paliativos: un ensayo clínico aleatorizado.*JAMAIntern Med*2017;177:34-42.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

189. ↑Hirst JM , Vaughan CL , Irwin SA .Delirio: usar antipsicóticos cuando sea apropiado y adecuado.*J Palliat Med*2017;20:799.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

190. ↑Hui D , Frisbee-Hume S , Wilson A ,et al..Efectode lorazepam con haloperidol vs. haloperidol solo sobre el delirio agitado en pacientes con cáncer avanzado que reciben cuidados paliativos: un ensayo clínicoaleatorizado.*JAMA*2017;318:1047-1056.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

191. ↑Bruera E , Macmillan K , Hanson J ,et al.Efectos cognitivos de la administración de analgésicos narcóticos en pacientes condoloroncológico.*Pain*1989;39:13-16.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

192. ↑Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) . La FDA advierte sobre riesgos graves y la muerte al combinar analgésicos opiáceos o medicamentos para la tos con benzodiazepinas; exige la advertencia más enérgica. 2016. Disponible en:

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm518672.pdf> . Consultado el 7 de marzo de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

193. ↑Información de prescripción . Spray nasal NARCAN® (clorhidrato de naloxona). 2017. Disponible en: <https://www.narcan.com/pdf/NARCAN-Prescribing-Information.pdf> . Consultado el 7 de marzo de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

194. ↑Coffin PO , Behar E , Rowe C ,et al.dequereciben tratamiento a largo plazo con opioides para el dolor.*Ann Intern Med*2016;165:245-252.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

195. ↑Slatkin NE .Cambioy rotación de opioides en atención primaria: implementación y utilidad clínica.*CurrMed Res Opin*2009;25:2133-2150.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

196. ↑Vissers KC , Besse K , Hans G ,et al. Rotación de opioides en el manejo del dolor crónico: ¿dónde está la evidencia? *Pain Pract* 2010;10:85-93.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

197. ↑Schuster M , Bayer O , Heid F ,et al. de opioides en el tratamiento del dolor oncológico. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:135-142.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

198. ↑Reddy A , Yennurajalingam S , Desai H ,et al. Relación de rotación de opioides entre hidrocodona y opioides potentes en pacientes con cáncer. *Oncologist* 2014;19:1186-1193.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

199. ↑Davis MP , McPherson ML . ¿Es correcta la presentación de la hidromorfona? *J Palliat Med* 2010;13:365-366.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

200. ↑Reddy A , Tayjasanant S , Haider A ,et al. Relación de rotación de opioides entre opioides fuertes y fentanilo transdérmico en pacientes con cáncer. *Cancer* 2016;122:149-156.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

201. ↑Reddy A , Yennurajalingam S , Reddy S ,et al. La, desde fentanilo transdérmico hasta opioides “fuertes” en pacientes con dolor oncológico. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1040-1045.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

202. ↑McLean S , Twomey F. Métodos de rotación de otro opioide potente a metadona para el manejo del dolor oncológico: una revisión sistemática de la evidencia disponible. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:248-259.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

203. ↑Scholl L , Seth P , Kariisa M ,et al. Muertes por sobredosis relacionadas con drogas y opioides - Estados Unidos, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1419-1427.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

204. ↑Dart RC , Surratt HL , Cicero TJ ,et al. Tendencias de opioides y mortalidad en Estados Unidos. *Engl J Med* 2015;372:241-248.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

205. ↑Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU . (FDA) . Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) para analgésicos opioides. 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm163647.htm> . Consultado el 1 de diciembre de 2017 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

206. ↑La FDA toma medidas importantes para fomentar la prescripción adecuada y racional de opioides mediante la aprobación final de nuevas medidas de seguridad que rigen el uso de analgésicos opioides de liberación inmediata; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm620935.htm> .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

207. ↑Plan educativo de la FDA para proveedores de atención médica involucrados en el tratamiento y monitoreo de pacientes con dolor. 2018. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/remis/Opioid_analgesic_2018_09_18_FDA_Blueprint.pdf .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

208. ↑Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU . Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos Aprobadas (REMS). Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm> . Consultado el 28 de enero de 2019 .

[PubMed](#) | [Exportar cita](#)

209. ↑Barclay JS , Owens JE , Blackhall LJ .Detección del riesgo de abuso de sustancias en pacientes con cáncer mediante la Herramienta de Riesgo de Opiáceos y el análisis de drogas en orina.SupportCareCancer2014;22:1883-1888.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

210. ↑Fallon, MT . Dolorneuropático en el cáncer.BrJ Anaesth2013;111:105-111.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

211. ↑Saarto T , Wiffen PJ .Antidepresivos para el dolor neuropático.Cochrane Database Syst Rev2005; (3):CD005454.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

212. ↑Saarto T , Wiffen PJ .Antidepresivos para el dolor neuropático: una revisión Cochrane.JNeurolNeurosurg Psychiatry2010;81:1372-1373.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

213. ↑Finnerup NB , Sindrup SH , Jensen TS .Evidencia para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático.Pain2010;150:573-581.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

214. ↑Caraceni A , Zecca E , Bonezzi C ,et al.Gabapentinapara el dolor oncológico neuropático: un ensayo controlado aleatorizado del Grupo de Estudio del Dolor Oncológico con Gabapentina.JClinOncol2004;22:2909-2917.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

215. ↑Bennett , MI .Eficacia de los fármacos antiepilépticos o antidepresivos añadidos a opioides para el dolor oncológico: revisión sistemática.Palliat Med2011;25:553-559.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

216. ↑Kane CM , Mulvey MR , Wright S ,et al.elsistemática y metanálisis.Palliat Med2018;32:276-286.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

217. ↑Fleming JA , O'Connor BD .deparches de lidocaína para el dolor neuropático en un centro oncológico integral.PainRes Manag2009;14:381-388.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

218. ↑Gammaitoni AR , Alvarez NA , Galer BS .Seguridad y tolerabilidad del parche de lidocaína al 5%, un analgésico periférico de acción específica: una revisión de la literatura.JClin Pharmacol2003;43:111-117.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

219. ↑Garzón-Rodríguez C , Casals Merchan M , Calsina-Berna A ,et al..Parches de lidocaína al 5 % como coanalgésico eficaz a corto plazo en el dolor oncológico. Resultados preliminares.Atención de Apoyo al Cáncer2013;21:3153-3158.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

220. ↑Liu Z , Xu Y , Liu ZL ,et al.Laporcáncer óseo metastásico: un ensayo controlado aleatorizado.*Int J Clin Oncol*2017;22:980-985.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

221. ↑Sima L , Fang WX , Wu XM ,et al.Eficaciaasociadoacáncer óseo: ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.*J Clin Pharm Ther*2012;37:27-31.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

222. ↑Chow E , Meyer RM , Ding K ,et al.Dexametasona en la profilaxis del dolor inducido por radiación después de radioterapia paliativa para metástasis óseas: un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.*Lancet Oncol*2015;16:1463-1472.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

223. ↑Body JJ , Diel IJ , Lichinitzer M ,et al.Elibandronato oral reduce el riesgo de complicaciones esqueléticas en pacientes con cáncer de mama y enfermedad ósea metastásica: resultados de dos estudios de fase III aleatorizados y controlados con placebo.*Br JCancer*2004;90:1133-1137.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

224. ↑Body JJ , Diel IJ , Bell R ,et al.El dolor óseo y preserva la calidad de vida en pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama.*Pain*2004;111:306-312.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

225. ↑Cleeland CS , Body JJ , Stopeck A ,et al.Resultadosdeldolor en pacientes con cáncer de mama avanzado y metástasis óseas: resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego, de denosumab y ácidozoledrónico.*Cancer*2013;119:832-838.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

226. ↑Rosen LS , Gordon D , Kaminski M ,et al.Ácido zoledrónico versus pamidronato en el tratamiento de metástasis esqueléticas en pacientes con cáncer de mama o lesiones osteolíticas de mieloma múltiple: un ensayo comparativo de fase III, dobleciego.*CancerJ*2001;7:377-387.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

227. ↑Wardley A , Davidson N , Barrett-Lee P ,et al.Elvidaymetástasis óseas: un estudio aleatorizado y cruzado de administración de bifosfonatos en la comunidad frente a la hospitalaria.*Br J Cancer*2005;92:1869-1876.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

228. ↑Vadhan-Raj S , von Moos R , Fallowfield LJ ,et al.Beneficioclínicoen pacientes con enfermedad ósea metastásica: resultados de un estudio de fase 3 de denosumab frente a ácido zoledrónico.*AnnOncol*2012;23:3045-3051.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

229. ↑Martin M , Bell R , Bourgeois H ,et al.Complicacionesóseas y calidad de vida en el cáncer de mama avanzado: resultados de un ensayo aleatorizado de fase III de denosumab frente a ácido zoledrónico.*ClinCancerRes*2012;18:4841-4849.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

230. ↑Van Poznak C , Somerfield MR , Barlow WE ,et al.Rolde los agentes modificadores óseos en el cáncer de mama metastásico: actualización de las directrices centradas en la atención del cáncer de Ontario de la Sociedad Americana de Oncología Clínica.*J Clin Oncol*2017;35:3978-3986.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

231. ↑Malviya A , Gerrand C. Evidencia de lacirugía ortopédica en el tratamiento de la enfermedad ósea metastásica de las extremidades: un artículo derevisión.*PalliatMed*2012;26:788-796.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

232. ↑Dupuy DE , Liu D , Hartfeil D ,et al.Ablación de metástasis óseas dolorosas: un ensayo multicéntrico de la Red de Imágenes del Colegio Americano de Radiología. *Cancer*2010;116:989-997.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

233. ↑Lutz S , Berk L , Chang E ,et al.American Society of Radiation Oncology (ASTRO). Radioterapia paliativa para metástasis óseas: una guía basada en la evidencia de la ASTRO. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2011;79:965-976.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

234. ↑Goetz MP , Callstrom MR , Charboneau JW ,et al.Ablación por imagen de metástasis dolorosas óseas: un estudio multicéntrico. *J Clin Oncol*2004;22:300-306.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

235. ↑Kashima M , Yamakado K , Takaki H ,et al.Ablación por radiofrecuencia para el tratamiento de metástasis óseas de carcinoma hepatocelular. *AJR Am J Roentgenol*2010;194:536-541.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

236. ↑Li C , Zhang W , Fan W ,et al. Ablación por radiofrecuencia de alta intensidad. *Cancer*2010;116:3934-3942.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

237. ↑Napoli A , Anzidei M , Marincola BC ,et al. Ablación por radiofrecuencia de metástasis óseas tratadas con ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética. *Invest Radiol*2013;48:351-358.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

238. ↑Lieberman B , Gianfelice D , Inbar Y ,et al. Ablación por radiofrecuencia de metástasis óseas mediante cirugía ultrasónica focalizada guiada por RM: un estudio multicéntrico. *Ann Surg Oncol*2009;16:140-146.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

239. ↑Silver JK , Gilchrist LS . Rehabilitación oncológica con enfoque en intervenciones de fisioterapia y terapia ocupacional ambulatorias basadas en la evidencia. *Am J Phys Med Rehabil*2011;90(5, Supl. 1):S5-S15.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

240. ↑Silver JK , Baima J , Mayer RS . Rehabilitación oncológica basada en la discapacidad: un componente esencial de la atención de calidad y la supervivencia. *CA Cancer J Clin*2013;63:295-317.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

241. ↑Jones L , Fitzgerald G , Leurent B ,et al. Rehabilitación en cáncer avanzado, progresivo y recurrente: un ensayo controlado aleatorizado. *J Pain Symptom Manage*2013;46:315-325.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

242. ↑Eilers J , Harris D , Henry K ,et al. Intervenciones basadas en la evidencia para la mucositis relacionada con el tratamiento del cáncer: aplicación práctica de la evidencia. *Clin J Oncol Nurs*2014;18(Supl.)80-96.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

243. ↑Riley P , Glenny AM , Worthington HV ,et al. Intervenciones para la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer en tratamiento: crioterapia oral. *Cochrane Database Syst Rev*2015; (12):CD011552.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

244. ↑Idayu Mat Nawi R , Lei Chui P , Wan Ishak WZ ,et al. Crioterapia para la prevención de la mucositis oral y el dolor en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a quimioterapia. *Oncol Nurs*2018;22:555-560.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

245. ↑Kataoka T , Kiyota N , Shimada T ,et al.Ensayoestándardeldolor con o sin gabapentina para el dolor relacionado con la mucositis inducida por radiación en cáncer de cabeza y cuello.*Auris Nasus Larynx*2016;*43*:677–684.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

246. ↑McGuire DB , Fulton JS , Park J ,et al.Grupo de Estudio de Mucositis de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en Cáncer/Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO).sistemáticade cuidados bucodentales básicos para el manejo de la mucositis oral en pacientes con cáncer.*SupportCare Cancer*2013;*21*:3165–3177.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

247. ↑Kwong KK .del¿existen nuevos enfoques?*Cancer Nurs*2004;*27*:183-205.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

248. ↑Shih A , Miaskowski C , Dodd MJ ,et al.investigaciónsobre los tratamientos actuales para la mucositis oral inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.*OncolNurs Forum*2002;*29*:1063–1080.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

249. ↑Chitapanarux I , Tungkasamit T , Petsuksiri J ,et al.controladoaleatorizado de clorhidrato de bencidamina versus bicarbonato de sodio para la profilaxis de la mucositis oral inducida por quimiorradiación concurrente.*SupportCare Cancer*2018;*26*:879-886.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

250. ↑Epstein JB , Silverman S , Jr. , Paggiarino DA ,et al.Clorhidratopor:resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.*Cancer*2001;*92*:875-885.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

251. ↑Clark K , Lam L , Currow D. Reducción de las secreciones gástricas: ¿lahistamina 2 o los inhibidores de la bomba de protones en la obstrucción intestinal maligna?*SupportCare Cancer*2009;*17*:1463-1468.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

252. ↑Deng GE , Rausch SM , Jones LW ,et al.Terapiascomplementarias y medicina integrativa en cáncer de pulmón: Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, 3.ª ed.: Guías de práctica clínica basadas en la evidencia del Colegio Americano de Médicos de Tórax.*Tórax*2013;*143*:e420S–e436S.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

253. ↑Greenlee H , DuPont-Reyes MJ , Balneaves LG ,et al.clínicasobre el uso basado en la evidencia de terapias integrativas durante y después del tratamiento del cáncer de mama.*CACancer J Clin*2017;*67*:194-232.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

254. ↑Lyman GH , Greenlee H , Bohlke K ,et al.Terapias integrativas durante y después del tratamiento del cáncer de mama: aprobación de la ASCO de la Guía de práctica clínica de la SIO.*JClinOncol*2018;*36*:2647-2655.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

255. ↑Chiu HY , Hsieh YJ , Tsai PS .Revisión sistemática y metaanálisis de la acupuntura para reducir el dolor oncológico.*Eur J Cancer Care (Engl)*2017;*26*:e12457.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

256. ↑Hershman DL , Unger JM , Greenlee H ,et al.Efectodela aromatasa en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana: un ensayo clínico aleatorizado.*JAMA*2018;*320*:167-176.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

257. ↑Pfister DG , Cassileth BR , Deng GE ,et al.elladisiunción tras una disección cervical: resultados de un ensayo controlado aleatorizado.*J Clin Oncol*2010;28:2565-2570.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

258. ↑Zick SM , Sen A , Hassett AL ,et al.Impactode la autoacupresión en los síntomas coexistentes en sobrevivientes de cáncer.*JNCI Cancer Spectr*2018;2:pky064.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

259. ↑Raphael J , Hester J , Ahmedzai S ,et al.agudolaAsociación Británica de Medicina Paliativa y el Real Colegio de Médicos Generales.*Pain Med*2010;11:872-896.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

260. ↑Stoelb BL , Molton IR , Jensen MP ,et al.Eficacia de la analgesia hipnótica en adultos: una revisión de laliteratura.*ContempHypn*2009;26:24-39.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

261. ↑Huang ST , Good M , Zauszniewski JA .La eficacia de la música para aliviar el dolor en pacientes con cáncer: un ensayo controlado aleatorizado.*Int J Nurs Stud*2010;47:1354-1362.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

262. ↑Kwekkeboom KL , Cherwin CH , Lee JW ,et al.Tratamientosde, fatiga y trastornos del sueño en personas con cáncer.*J Pain Symptom Manage*2010;39:126-138.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

263. ↑Cassileth BR , Keefe FJ .conel cáncer.*Oncologist*2010;15(.2):19-23.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

264. ↑Montgomery GH , Weltz CR , Seltz M ,et al.eldolor en pacientes con biopsia de mama por escisión.*Int J Clin Exp Hypn*2002;50:17-32.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

265. ↑Bennett MI , Bagnall AM , José Closs S. ¿lasalpaciente en el manejo del dolor oncológico? Revisión sistemática y metanálisis.*Pain*2009;143:192-199.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

266. ↑Keefe FJ , Abernethy AP , C Campbell L. Enfoques psicológicos para comprender y tratar el dolor asociado ala enfermedad.*AnnuRevPsychol*2005;56:601-630.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

267. ↑Lovell MR , Luckett T , Boyle FM ,et al.Educación, orientación y autogestión del dolor oncológico.*J Clin Oncol*2014;32:1712-1720.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

268. ↑Sheinfeld Gorin S , Krebs P , Badr H ,et al.Metaanálisisde intervenciones psicosociales para reducir el dolor en pacientes con cáncer.*J Clin Oncol*2012;30:539-547.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

269. ↑Puchalski C , Ferrell B , Virani R ,et al.laatención espiritual como dimensión de los cuidados paliativos: el informe de la Conferencia de Consenso.*J Palliat Med*2009;12:885-904.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

270. ↑Brogan S , Junkins S. Terapias intervencionistas para el manejo del dolor oncológico. *J Support Oncol* 2010;8:52-59.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

271. ↑Eidelman A , White T , Swarm RA .del dolor oncológico: adyuvantes importantes para los analgésicos sistémicos. *Natl Compr Canc Netw* 2007;5:753-760.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

272. ↑Tay W , Ho KY .delas terapias intervencionistas en el manejo del dolor oncológico. *Ann Acad Med Singapur* 2009;38:989-997.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

273. ↑Wong GY , Schroeder DR , Carns PE ,et al. Efecto del dolor, la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas irresecable: un ensayo controlado aleatorizado. *JAMA* 2004;291:1092-1099.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

274. ↑Cheville AL , Basford JR .medicina de rehabilitación y los agentes físicos en el tratamiento del dolor asociado al cáncer. *Clin Oncol* 2014;32:1691-1702.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

275. ↑Arcidiacono PG , Calori G , Carrara S ,et al. Bloqueo del plexo celíaco para el dolor por cáncer de páncreas en adultos. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3):CD007519.

[PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

276. ↑Zhang CL , Zhang TJ , Guo YN ,et al. Efecto del bloqueo neurolítico del plexo celíaco guiado por tomografía computarizada en el dolor por cáncer de páncreas. *Dig Dis Sci* 2008;53:856-860.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

277. ↑Zheng S , He L , Yang X ,et al. Evaluación del sistema de administración intratecal de fármacos para el dolor intratable en neoplasias malignas avanzadas: un estudio de cohorte prospectivo. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6354.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

278. ↑Smith TJ , Staats PS , Deer T ,et al. Grupo de Estudio de Sistemas Implantables de Administración de Fármacos. el fármaco y la supervivencia. *J Clin Oncol* 2002;20:4040-4049.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

279. ↑Deer TR , Prager J , Levy R ,et al. Recomendaciones para el manejo del dolor mediante administración intratecal (intraespinal): informe de un panel interdisciplinario de expertos. *Neuromodulación* 2012;15:436-466.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

280. ↑Gulati A , Puttannah V , Hung J ,et al. Consideraciones para evaluar el uso de la administración intratecal de fármacos en el paciente oncológico. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:391.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

281. ↑Lauretti GR , Rizzo CC , Mattos AL ,et al. La metadona epidural produce analgesia dosis-dependiente en el dolor oncológico, potenciada por la dexametasona epidural. *Br J Cancer* 2013;108:259-264.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

282. ↑Rastogi R , Patel T , Swarm RA .por compresión causadas por enfermedades malignas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1095-1102.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

283. ↑Tancioni F , Lorenzetti MA , Navarra P ,et al.Aumentopercutáneoen enfermedad metastásica: estado del arte.*JSupport Oncol*2011;9:4-10.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

284. ↑Gofeld M , Bhatia A , Burton AW .Vertebroplastia en el tratamiento de metástasis óseas dolorosas.*CurrPain HeadacheRep*2009;13:288-294.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

285. ↑Berenson J , Pflugmacher R , Jarzem P ,et al.Investigadoresde la Evaluación de Fracturas en Pacientes con Cáncer (CAFE).conporcompresión de cuerpos vertebrales en pacientes con cáncer: un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico.*Lancet Oncol*2011;12:225-235.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

286. ↑Eleraky M , Papanastassiou I , Setzer M ,et al.Cifoplastiaconbalónen el tratamiento de tumores metastásicos de la columna torácica superior.*J Neurosurg Spine*2011;14:372-376.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

287. ↑Zou J , Mei X , Gan M ,et al.Cifoplastia para fracturas espinales por mieloma múltiple.*JSurgOncol*2010;102:43-47.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

288. ↑Flagg A II , McGreevy K , Williams K. Estimulación delamedula espinal en el tratamiento del dolor oncológico: “de vuelta a los orígenes”.*CurrPain Headache Rep*2012;16:343-349.

[Referencia cruzada](#) | [PubMed](#) | [Buscar en Google Académico](#) | [Exportar cita](#)

CATEGORÍAS DE EVIDENCIA Y CONSENSO DE LA NCCN

Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme en NCCN de que la intervención es apropiada.

Categoría 2A: Con base en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme en NCCN de que la intervención es apropiada.

Categoría 2B: Con base en evidencia de nivel inferior, existe consenso en la NCCN de que la intervención es apropiada.

Categoría 3: Con base en cualquier nivel de evidencia, existe un desacuerdo importante en la NCCN sobre si la intervención es apropiada.

[PUBLICIDAD](#)

[CONDICIONES DE USO](#)

[POLÍTICA DE PRIVACIDAD](#)

[CONTÁCTENOS](#)

[PERMISOS](#)

Todas las recomendaciones son de categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree que la mejor manera de tratar a un paciente con cáncer es mediante un ensayo clínico. Se fomenta especialmente la participación en ensayos clínicos.

TENGA EN CUENTA

Las Guías de Práctica Clínica en Oncología de la NCCN (Guías NCCN®) constituyen una declaración de evidencia y consenso de los autores sobre sus perspectivas sobre los enfoques de tratamiento actualmente aceptados. Se espera que todo profesional clínico que desee aplicar o consultar las Guías NCCN utilice su criterio médico independiente, considerando las circunstancias clínicas individuales de cada paciente. La Red Nacional Integral del Cáncer® (NCCN®) no ofrece ninguna garantía ni declaración sobre su contenido, uso o aplicación, y se exime de cualquier responsabilidad por su aplicación o uso.

Las pautas completas de NCCN para el cáncer de esófago y de la unión esofagogastrica no están impresas en este número de JNCCN , pero se puede acceder a ellas en línea en [NCCN.org](https://www.nccn.org) .

Desarrollado por: **Fábrica de pubs**

© National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. Todos los derechos reservados. Las Guías de la NCCN y las ilustraciones aquí contenidas no pueden reproducirse de ninguna forma sin la autorización expresa por escrito de la NCCN.

Divulgaciones para el Panel de Dolor por Cáncer en Adultos de NCCN

Al comienzo de cada reunión del Panel de Directrices de NCCN, los miembros del panel revisan todos los posibles conflictos de intereses. NCCN, en consonancia con su compromiso con la transparencia pública, publica estas divulgaciones para los miembros del panel, el personal y el propio NCCN.

Las divulgaciones individuales de los miembros del Panel de Cánceres de Esófago y de la Unión Esofagogástrica de NCCN se pueden encontrar en la página 883. (La versión más reciente de estas pautas y las divulgaciones que las acompañan están disponibles en [NCCN.org](https://www.nccn.org)).

La versión completa y más reciente de estas pautas está disponible de forma gratuita en [NCCN.org](https://www.nccn.org) .

INFORME DE BUSQUEDA DE INFORMACIÓN

GPC MANEJO ANESTESICO EN PACIENTE

En las instalaciones del HOSPITAL DE CUSCO reunidos el grupo de revisión y búsqueda de la guía de practica clínica.

Siendo los integrantes:

1. Dra. Sara Liz Briceño Amaya
2. Dr. Rafael Aragón Garcés
3. Dra. Wendy Yanette Alegria Oblitas
4. Dra. Katherine Quiroga Quispe

Se procede a la búsqueda de información en Google, y a continuación se detalla los links de búsqueda

- I. **Manejo del dolor oncológico y no oncológico, se eligieron 02 guías:**
 - a) Guía para el abordaje interdisciplinar del dolor oncológico. Procedencia: España. Año: 2017.
https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Guia_GADO_dolor_oncologico.pdf
 - b) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain Version 3.2019
Procedencia: U.S.A. Año: 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390582/>
- II. **Guía de tratamiento en Cuidados Paliativos, se eligieron 02 guías:**
 - a) Orientación técnica cuidados paliativos universales. Procedencia: Chile. Año: 2022.
<https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/01/Orientacion-Tecnica-Cuidados-Paliativos-Universales.pdf>
 - b) Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. Procedencia: U.S.A. Año: 2024
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38748941/>

Finalmente, se seleccionan las siguiente GPC, para su revisión y aplicación del AGREE.

- I. Para el primer tema "Manejo del dolor oncológico", guía ganadora para adopción: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain Version 3.2019
Procedencia: U.S.A. Año: 2019.
- II. Para el segundo tema "Guía de tratamiento en Cuidados Paliativos", guía ganadora para adopción:
Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. Procedencia: U.S.A. Año: 2024

Rafael Aragón Garcés
MEDIC. ANEST. ESIC/CGC
CMP 5515 RNE 46850
RNX A05094

Sara Liz Briceño Amaya
ANESTESIOLOGA
CMP. 71424 RNE: 46360

Dra. Wendy Yanette Alegria Oblitas
ANESTESIOLOGA
CMP. 72904 RNE. 48802

Dra. Katherine Quiroga Quispe
ANESTESIOLOGA
CMP 82094 RNE: E.F.

EVALUACIÓN AGREE II DE GPC
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain, Version 3.2019.
Procedencia: U.S.A. Año: 2019."

DOMINIOS	EV. 1	EV. 2	EV. 3	PUNTAJE FINAL	%
Dominio 1. Alcance y Objetivo					
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7	7	20	94.44444444
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía específicamente descrito(s).	6	6	7	19	
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	7	7	7	21	
Puntaje	19	20	21	60	
Dominio 2. Participación de los Implicados					
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7	6	7	20	79.62962963
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	5	4	13	
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6	6	7	19	
Puntaje	17	17	18	52	
Dominio 3. Rigor en la elaboración					
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	5	6	6	17	78.81111111
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	5	6	6	17	
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	5	6	6	17	
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	5	6	6	17	
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7	7	7	21	
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	6	6	6	18	
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	6	5	6	17	
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	5	4	4	13	
Puntaje	44	46	47	137	
Dominio 4. Claridad de la presentación					
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7	6	7	20	92.14285714
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7	7	7	21	
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7	7	7	21	
Puntaje	21	20	21	62	
Dominio 5. Aplicabilidad					
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	5	6	5	16	55.55555556
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	6	5	6	17	
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	4	4	4	12	
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	3	2	2	7	
Puntaje	18	17	17	52	
Dominio 6. Independencia editorial					
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	6	7	7	20	91.42857143
23. Se han registrado y abordado los conflictos de interés de los miembros del grupo elaborador de la guía.	6	7	7	20	
Puntaje	12	14	14	40	

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

1. Puntúe la calidad global de la guía, entre 1 (la calidad más baja posible) a 7 (la calidad más alta posible). 6

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso? (marque con una "X")

Si X

Si, con modificaciones

No

EVALUADORES:	
EV1. Dra. Katherine Quiroga Quispe	
EV2. Dra. Wendy Yarette Alejandra Oblitas	
EV3. Dra. Sara Liz Briceño Amaya	

JUSTIFICACIÓN:

- Fortalezas:** rigor científico y respaldo multidisciplinario, claridad en la presentación, recomendaciones específicas sobre farmacoterapia, e independencia editorial.
- Debilidades:** aplicabilidad limitada, no incluye herramientas específicas de implementación como checklists, formularios o guías locales, falta de indicadores claros de auditoría clínica o seguimiento, uso de recursos no estimado, poca orientación sobre cómo adaptar las recomendaciones en entornos con recursos limitados (como hospitales pequeños o países en desarrollo).

Dra. Wendy Yarette Alejandra Oblitas

 ANESTESIOLOGA
 EMP 82004 RNE E.F.

Sara Liz Briceño Amaya

 ANESTESIOLOGA
 EMP 71424 RNE E.F.

Dra. Katherine Quiroga Quispe

 ANESTESIOLOGA
 EMP 82004 RNE E.F.

59