

3. Manejo integral del dolor oncológico. Estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el control del dolor en pacientes con cáncer

COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF ONCOLOGICAL PAIN. PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL STRATEGIES FOR PAIN CONTROL IN CANCER PATIENTS

Raúl Elías Pérez Guisado

Graduado en Medicina, Amplia experiencia en Urgencias y Emergencias, Atención primaria, Medicina Deportiva y Geriátrica.

RESUMEN

El manejo integral del dolor oncológico es fundamental en la atención al paciente con cáncer, buscando no solo el alivio sintomático sino también la preservación de la calidad de vida y la dignidad. Este trabajo aborda la compleja naturaleza del dolor oncológico, diferenciando sus clasificaciones por temporalidad (agudo, crónico, irruptivo) y fisiopatología (nociceptivo, neuropático), y enfatiza la necesidad de una evaluación exhaustiva que integre la anamnesis detallada, el examen físico y el uso de herramientas multidimensionales y *Medidas de Resultados Reportadas por el Paciente (Patient-Reported Outcome Measures -PROMs-)*. Se revisan en profundidad las estrategias farmacológicas, siguiendo la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo analgésicos no opioides (paracetamol, *Antinflamatorios No Esteroideos -AINEs-*), opioides débiles (codeína, tramadol) y fuertes (morfina, oxicodona, fentanilo), junto con el manejo proactivo de sus efectos adversos y la estrategia de rotación de opioides. Se destaca la importancia de los coadyuvantes analgésicos (antidepresivos, anticonvulsivos, corticosteroides, bifosfonatos/denosumab) para abordar componentes específicos del dolor. Complementariamente, se exploran las estrategias no farmacológicas, que abarcan desde intervenciones físicas y de rehabilitación (fisioterapia, ejercicio, Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea-TENS-) hasta terapias mente-cuerpo (*Terapia Cognitivo-Conductual -TCC-*, mindfulness, psicoeducación) y terapias complementarias (acupuntura, masa-

je), reconociendo su papel en el alivio del "Dolor Total". Finalmente, se subraya la relevancia de un enfoque multidisciplinario y la integración temprana de los cuidados paliativos para una atención holística, abordando las barreras persistentes como la opiofobia y la falta de educación. El documento concluye con las perspectivas futuras, orientadas hacia la medicina de precisión y la innovación tecnológica, reafirmando el compromiso con la erradicación del sufrimiento y la mejora continua de la calidad de vida en pacientes oncológicos.

Palabras clave: Dolor oncológico, calidad de vida, evaluación integral, escalera analgésica, terapias no farmacológicas, terapias farmacológicas, cuidados paliativos.

ABSTRACT

The comprehensive management of oncological pain is fundamental to cancer patient care, aiming not only for symptomatic relief but also for the preservation of quality of life and dignity. This paper addresses the complex nature of oncological pain, differentiating its classifications by temporality (acute, chronic, breakthrough) and pathophysiology (nociceptive, neuropathic), and emphasizes the need for a thorough assessment that integrates detailed anamnesis, physical examination, and the use of multidimensional tools and PROMs. Pharmacological strategies, following the WHO analgesic ladder, are extensively reviewed, including non-opioid analgesics (paracetamol, NSAIDs), weak (codeine, tramadol) and strong (morphine, oxycodone, fentanyl) opioids, along with proactive management of their adverse effects and opioid rotation strategies. The importance of analgesic coadjuvants (antidepressants, anticonvulsants, corticosteroids, bisphosphonates/denosumab) to address specific pain components is highlighted. Complementarily, non-pharmacological strategies are explored, ranging from physical and rehabilitation interventions (physiotherapy, exercise, TENS) to mind-body therapies (CBT, mindfulness, psychoeducation) and complementary therapies (acupuncture, massage), acknowledging their role in alleviating "Total Pain." Finally, the relevance of a multidisciplinary approach and the early integration of palliative care for holistic attention is underscored, addressing persistent barriers such as opiofobia and lack of education. The document concludes with future perspectives, oriented towards precision medicine and technological innovation, reaffirming the commitment to eradicating suffering and continuously improving the quality of life in oncology patients.

Keywords: Oncological pain, quality of life, comprehensive assessment, analgesic ladder, non-pharmacological therapies, pharmacological therapies, palliative care.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer, en sus múltiples manifestaciones, representa una de las principales causas de morbilidad a nivel global, con una incidencia y prevalencia que continúan en aumento (1). Las estadísticas globales de 2020 revelaron

que hubo 19,3 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10 millones de muertes relacionadas, proyectándose un incremento significativo en las próximas décadas (1). Más allá de la progresión de la enfermedad y los desafíos inherentes a los tratamientos oncológicos, el dolor emerge como uno de los síntomas más frecuentes, persistentes e incapacitantes, afectando a una proporción significativa de pacientes en todas las etapas de su trayectoria oncológica. Se estima que más del 50% de los pacientes con cáncer experimentan dolor en fases tempranas de la enfermedad, una cifra que puede ascender hasta el 90% en etapas avanzadas o terminales (2,3). Esta prevalencia subraya la magnitud del dolor oncológico como una problemática de salud pública global que demanda una atención prioritaria y un abordaje sistemático, siendo un indicador clave de la necesidad de cuidados paliativos integrados (4,5).

El impacto del dolor oncológico trasciende la mera molestia física; se manifiesta como una experiencia multidimensional que afecta profundamente a la calidad de vida de los pacientes (6,7). Físicamente, el dolor puede limitar la movilidad, alterar los patrones de sueño, generar fatiga y reducir la capacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria, contribuyendo a un deterioro funcional significativo (8,9). Desde una perspectiva psicológica, el dolor crónico se asocia frecuentemente con el desarrollo o exacerbación de comorbilidades como la ansiedad, la depresión y el estrés emocional, generando un ciclo vicioso de sufrimiento y angustia (10). Socialmente, el dolor puede conducir al aislamiento, dificultando la interacción con familiares y amigos, y generando una carga económica y emocional considerable tanto para el paciente como para sus cuidadores, quienes a menudo experimentan su propio nivel de estrés y sobrecarga (11). Esta complejidad subraya la necesidad de un enfoque que no solo se centre en la reducción de la intensidad del dolor, sino que también aborde sus repercusiones psicosociales y funcionales, priorizando los resultados informados por el paciente (PROMs) para una evaluación completa (12).

A pesar de la disponibilidad de guías clínicas robustas y un arsenal terapéutico cada vez más amplio, el manejo del dolor oncológico sigue enfrentando barreras significativas que conducen al subtratamiento en numerosos casos (13,14). Entre estos desafíos, destaca la "opiofobia", tanto por parte de los pacientes y sus familias (miedo a la adicción, efectos secundarios) (15) como por parte de los profesionales de la salud (falta de formación, preocupaciones regulatorias y legales sobre el uso de opioides) (16). Estas percepciones erróneas y la falta de capacitación adecuada pueden llevar a una dosificación insuficiente o a la evitación injustificada de tratamientos efectivos, dejando a los pacientes con un sufrimiento innecesario (17). Asimismo, existen barreras regulatorias y de acceso a analgésicos potentes, especialmente opioides, en diversas regiones del mundo, lo que exacerba la desigualdad en el acceso a un alivio adecuado del dolor, un derecho humano fundamental que debe ser garantizado dentro de la cobertura universal de salud (18).

En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo principal realizar una revisión exhaustiva y actualizada de las estrategias farmacológicas y no farmacológicas disponibles para el manejo integral del dolor en pacientes con cán-

cer. Se busca proporcionar una comprensión profunda de la definición, clasificación y evaluación del dolor oncológico (19), así como de las opciones terapéuticas basadas en la evidencia que buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, se enfatizará la importancia de un modelo de cuidado multidisciplinario y humanizado (20), que integre los cuidados paliativos de forma temprana (21) y promueva una comunicación efectiva y empática entre el equipo de salud, el paciente y su entorno familiar (22), reconociendo que el dolor oncológico es una emergencia de salud pública (23).

El trabajo se estructurará en cuatro ejes principales de desarrollo: en primer lugar, se abordará la definición y clasificación del dolor oncológico, sentando las bases para su comprensión; en segundo lugar, se detallarán las herramientas y principios para una evaluación integral y multidimensional del dolor, destacando el uso de resultados informados por el paciente; el tercer apartado se centrará en la revisión de las estrategias farmacológicas, incluyendo la escalera analgésica de la OMS (24), el uso racional de opioides y coadyuvantes (25), así como el manejo de sus efectos adversos (26-32) y las nuevas perspectivas terapéuticas, con un enfoque en las barreras de acceso; el cuarto eje explorará las diversas estrategias no farmacológicas (33,10,34-36), desde las intervenciones psicológicas (37) y físicas (38) hasta las terapias complementarias e invasivas (39,40); finalmente, se discutirá la relevancia de un modelo de cuidado integral y humanizado, subrayando el rol del equipo multidisciplinario, la integración temprana de cuidados paliativos (41), la comunicación efectiva, las consideraciones éticas (23) y el manejo del dolor en supervivientes de cáncer, con el fin de proporcionar un marco holístico para el alivio del sufrimiento (18).

2. DESARROLLO

El dolor es una de las experiencias más devastadoras y universalmente prevalentes que afectan a los pacientes con cáncer, independientemente de la etapa de su enfermedad. Su impacto trasciende la mera sensación física, permeando todas las esferas de la vida del paciente: física, psicológica, social y espiritual (18). La comprensión profunda de su compleja etiología, su evaluación sistemática y un abordaje de manejo exhaustivo son imperativos para cualquier profesional de la salud. La meta no es únicamente mitigar el síntoma dolor, sino restaurar la funcionalidad, preservar la dignidad y optimizar la calidad de vida de los individuos que luchan contra esta enfermedad (18).

2.1. Evaluación del Dolor Oncológico

El primer y más crítico paso hacia un manejo exitoso del dolor oncológico reside en una evaluación precisa y multidimensional. Esta evaluación debe ir más allá de la mera cuantificación de la intensidad del dolor en una escala numérica. Es fundamental caracterizar su naturaleza (nociceptivo, neuropático, visceral, somático), su localización precisa, la duración, los patrones temporales (constante, intermitente, irruptivo), los factores que lo exacerban o alivian, y, crucialmente, su impacto funcional y en la calidad de vida del paciente (8). Como enfatiza una revisión

de Raja et al (2020), esta comprensión holística de la experiencia del dolor es el cimiento sobre el cual se construye un plan de tratamiento individualizado y efectivo (19).

Además de la caracterización detallada del dolor, la evaluación debe incluir una historia clínica exhaustiva que abarque antecedentes de cáncer, tratamientos previos y comorbilidades (8). Es esencial considerar los factores psicosociales que pueden influir en la percepción y expresión del dolor, como la ansiedad, la depresión, el insomnio y el soporte social (10). Estos elementos no solo modulan la experiencia del dolor, sino que también pueden ser dianas para intervenciones terapéuticas complementarias (10). Una evaluación física meticulosa, enfocada en la zona del dolor, la postura, la movilidad y la palpación, es indispensable para identificar posibles causas subyacentes o complicaciones (8). La integración de la historia clínica completa con el examen físico proporciona una visión integral para el diagnóstico diferencial del dolor (8).

En este contexto, la incorporación de los Resultados Informados por el Paciente (PROs) se ha vuelto indispensable. Sørensen et al (2022) destacan que herramientas como las escalas de intensidad del dolor (ej. escala numérica de calificación o NRS) o los cuestionarios de calidad de vida (ej. EORTC QLQ-C30) permiten capturar la experiencia subjetiva del paciente (12). Estos datos directos no solo proporcionan una imagen más precisa del dolor desde la perspectiva de quien lo padece, sino que también empoderan al paciente en el proceso de toma de decisiones compartido, fomentando un modelo de atención genuinamente centrado en sus necesidades y preferencias (12). La comunicación efectiva, en este sentido, se convierte en una herramienta diagnóstica esencial, permitiendo al clínico explorar el significado que el dolor tiene para el paciente, sus miedos y expectativas (22).

Un tipo de dolor que merece especial atención es el *dolor irruptivo oncológico* (DIO), una exacerbación transitoria y de gran intensidad que sobreviene sobre un dolor basal que, en teoría, está adecuadamente controlado con la medicación regular (3). Paice (2020) profundiza en este fenómeno, describiendo su fisiopatología, que a menudo implica actividades cotidianas (ej. tos, movimiento) o es de aparición espontánea, y su carácter impredecible (3). Su correcto reconocimiento y la implementación de un plan de medicación de rescate con opioides de acción rápida son de vital importancia para prevenir un deterioro abrupto de la calidad de vida del paciente y evitar visitas innecesarias a urgencias (3). La evaluación debe, por lo tanto, ser dinámica y continua, adaptándose a la evolución del dolor y a las respuestas al tratamiento (12). El seguimiento regular y la reevaluación periódica son cruciales para ajustar las intervenciones y asegurar que el plan de manejo del dolor sigue siendo efectivo y apropiado a medida que la enfermedad y las necesidades del paciente evolucionan (12).

2.1.1. Definición y Clasificación del Dolor Oncológico

El dolor oncológico se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el cáncer o su tratamiento (42). Es un síntoma prevalente y debilitante que afecta a una parte significativa de los pacientes con cáncer

a lo largo de todas las etapas de su enfermedad, desde el diagnóstico hasta la fase de supervivencia o terminal (4). Su carácter multidimensional abarca componentes físicos, psicológicos, sociales y existenciales, que interactúan complejamente, configurando lo que Saunders (1995) denominó el "Dolor Total" (43). Este concepto resalta que el sufrimiento va más allá de la mera sensación física y requiere un abordaje holístico.

La clasificación del dolor oncológico es fundamental para guiar una evaluación precisa y un tratamiento adecuado. Se puede clasificar según su temporalidad y sus mecanismos fisiopatológicos.

2.1.1.1. Clasificación por Temporalidad

- **Dolor Agudo:** Este tipo de dolor se caracteriza por un inicio súbito, una duración relativamente corta (generalmente menos de tres meses) y una clara relación con una causa identificable, como una cirugía, un procedimiento diagnóstico invasivo, la radioterapia o un evento agudo relacionado con el tumor (ej., fractura patológica, obstrucción). El dolor agudo es una señal de alarma que indica daño tisular y, aunque puede ser intenso, suele responder bien a las intervenciones analgésicas y disminuye a medida que la causa subyacente se resuelve o se controla (43). Su manejo eficaz es crucial para prevenir la sensibilización y la posible cronificación del dolor.
- **Dolor Crónico:** Definido como el dolor que persiste más allá del período esperado de curación de un proceso agudo (usualmente más de tres meses) o que recurre de forma intermitente durante un período prolongado (43). En el contexto oncológico, el dolor crónico es el más común y se asocia predominantemente con la progresión de la enfermedad tumoral o con los efectos a largo plazo de los tratamientos oncológicos (cirugía, quimioterapia, radioterapia). A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico tiene un impacto significativo en la calidad de vida, afectando el sueño, el apetito, el estado de ánimo, la movilidad y las relaciones sociales del paciente (2). Su manejo requiere de un enfoque multidisciplinario y estrategias a largo plazo.
- **Dolor Irruptivo Oncológico (DIO):** Es un tipo de dolor transitorio y de alta intensidad que ocurre de forma súbita y espontánea, o desencadenado por una actividad específica, en un paciente cuyo dolor de base (crónico) se encuentra controlado de forma adecuada con un régimen analgésico de opioides de liberación prolongada (3). El DIO se caracteriza por:
 - **Inicio rápido:** Generalmente en minutos.
 - **Intensidad severa:** A menudo alcanza el pico rápidamente.
 - **Corta duración:** Típicamente de 15 a 30 minutos, aunque puede variar.
 - **Prevalencia:** Afecta a una gran proporción de pacientes con dolor oncológico crónico, estimándose su prevalencia entre el 40% y el 80% (3). El DIO puede clasificarse en:

- » **Espontáneo:** Ocurre sin un evento precipitante aparente.
- » **Incidental:** Desencadenado por una actividad voluntaria (movimiento, tos, deglución) o involuntaria (ej., espasmo muscular, defecación). La fisiopatología del DIO puede ser variada, incluyendo mecanismos nociceptivos (dolor óseo por metástasis que se exacerba con el movimiento) o neuropáticos (compresión nerviosa aguda). Su manejo requiere de analgésicos de acción rápida y corta duración requiriendo a menudo formulaciones especiales de fentanilo (3).

2.1.2. Fisiopatología del Dolor Oncológico

La comprensión de la fisiopatología del dolor oncológico es un pilar fundamental para el diseño de estrategias terapéuticas efectivas y personalizadas. No se trata de un síntoma uniforme, sino de una manifestación compleja resultante de la interacción dinámica entre el crecimiento tumoral, la respuesta del huésped y los efectos de los tratamientos antineoplásicos (9, 44). La coexistencia de múltiples mecanismos patogénicos es la regla más que la excepción en pacientes con cáncer, lo que subraya la necesidad de un enfoque multimodal para su manejo (9).

El dolor oncológico se clasifica fisiopatológicamente en dos grandes categorías, frecuentemente interconectadas: dolor nociceptivo y dolor neuropático.

Dolor Nociceptivo: Este tipo de dolor surge de la activación de los nociceptores, terminaciones nerviosas especializadas en detectar estímulos potencialmente dañinos, en respuesta a la lesión tisular (9). En el contexto del cáncer, la activación nociceptiva es el resultado de la invasión tumoral directa, la compresión de estructuras, la inflamación inducida por el tumor o la liberación de mediadores algogénicos (44). Se subdivide en:

- **Dolor Somático:** Procede de tejidos como el hueso, el músculo, el tejido conectivo y la piel. Se describe típicamente como bien localizado, constante, punzante, sordo, o con sensación de presión (9). Las causas más comunes en pacientes oncológicos incluyen:
- **Metástasis óseas:** La invasión y destrucción ósea por las células tumorales no solo causa dolor directo por la activación de los nociceptores en el periostio y el hueso, sino que también estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias y mediadores como las prostaglandinas y el *factor de crecimiento nervioso* (NGF), que sensibilizan aún más los nociceptores y perpetúan el ciclo del dolor (44). La fractura patológica secundaria a la lisis ósea agrava significativamente este dolor.
- **Infiltración de tejidos blandos y compresión:** El crecimiento tumoral puede infiltrar músculos, ligamentos y piel, generando dolor por la activación de nociceptores mecánicos y químicos (9).
- **Dolor postquirúrgico:** Resultado del trauma tisular y la inflamación aguda subsiguiente a los procedimientos quirúrgicos, que puede evolucionar a dolor crónico si hay daño nervioso o sensibilización persistente (44).

- **Dolor Visceral:** Se origina en los órganos internos (vísceras), como el hígado, el páncreas, el intestino o los riñones. A menudo se caracteriza por ser mal localizado, difuso, opresivo, cólico o con sensación de "presión" o "llenura", y puede referirse a áreas cutáneas distantes (dolor referido) (9). Las causas oncológicas incluyen:
- **Distensión o estiramiento capsular:** Como ocurre en las metástasis hepáticas que expanden la cápsula de Glisson o en la esplenomegalia.
- **Obstrucción de vísceras huecas:** La oclusión intestinal, biliar o ureteral por el tumor provoca un dolor cólico intenso debido a la distensión y el espasmo de la musculatura lisa (9).
- **Isquemia tumoral o de órganos:** La falta de oxígeno a los tejidos, ya sea por el propio crecimiento tumoral o por compresión vascular.
- **Liberación de mediadores:** Las células y el microambiente tumorales pueden liberar directamente sustancias algogénicas como bradícina, serotonina, histamina, prostaglandinas, y factores de crecimiento, que estimulan los nociceptores viscerales (44).

Dolor Neuropático: Este dolor resulta de una lesión o enfermedad que afecta directamente el sistema nervioso somatosensorial, ya sea a nivel periférico o central (9). Se describe con frecuencia como ardor, descarga eléctrica, lancinante, hormigueo, entumecimiento, sensación de frío doloroso, o disestesias y alodinia (dolor por estímulos no dolorosos) (44). Su fisiopatología es compleja e involucra múltiples cambios a nivel neuronal:

Lesión directa o compresión nerviosa: La invasión tumoral de nervios periféricos, raíces nerviosas o plexos (ej., plexopatía braquial o lumbosacra) es una causa frecuente (9). La compresión de la médula espinal por metástasis vertebrales es una emergencia oncológica que cursa con el dolor neuropático severo.

Neuropatía inducida por quimioterapia (NIQ): Ciertos agentes quimioterapéuticos (ej., platinos, taxanos, alcaloides de la vinca) dañan directamente los nervios periféricos, provocando un dolor neuropático distal y simétrico que puede ser persistente incluso después de finalizar el tratamiento (44).

Dolor postquirúrgico crónico: Se desarrolla en hasta el 30% de los pacientes y es causado por el daño nervioso durante la cirugía, llevando a la sensibilización de las vías del dolor (ej., dolor post-mastectomía, post-toracotomía) (44).

Lesión por radioterapia: La radiación puede causar daño a nervios y tejidos neurales, resultando en plexopatías o mielopatías por radiación, que se manifiestan como dolor neuropático crónico y progresivo (9).

Mecanismos Moleculares: A nivel molecular, el dolor neuropático implica una plasticidad maladaptativa en las vías del dolor. Esto incluye:

- **Sensibilización periférica:** Aumento de la excitabilidad de las terminaciones nerviosas dañadas debido a

la liberación de mediadores inflamatorios y neurotróficos por las células y el microambiente tumorales (44).

- **Sensibilización central:** Cambios persistentes en la excitabilidad neuronal en la médula espinal y el cerebro, lo que lleva a una amplificación de las señales de dolor y la propagación a áreas no afectadas. Esto puede incluir un aumento de la actividad de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y la disfunción de las vías descendentes moduladoras del dolor (44).
- **Neuroinflamación:** Activación de células gliales (astrocitos, microglía) en el sistema nervioso central, que liberan citoquinas proinflamatorias y neurotoxinas, contribuyendo a la persistencia y cronificación del dolor (44).

Es importante reconocer que el dolor oncológico rara vez se presenta como un tipo fisiopatológico puro. Con frecuencia, los pacientes experimentan dolor mixto, donde coexisten componentes nociceptivos y neuropáticos. Por ejemplo, una metástasis ósea (dolor somático) que invade el periostio y además comprime una raíz nerviosa (dolor neuropático). Esta compleja interrelación de mecanismos subraya la necesidad de una evaluación exhaustiva y de un enfoque terapéutico multimodal, adaptado a la fisiopatología específica de cada componente del dolor (9, 44).

2.1.3. Evaluación del Dolor Oncológico

Una evaluación rigurosa, completa y continua del dolor es la piedra angular de un manejo eficaz en pacientes con cáncer (17). Dado el carácter subjetivo y multidimensional del dolor, una evaluación exhaustiva debe ir más allá de la mera intensidad, abarcando todas las esferas de su impacto (físico, funcional, psicológico y social) (45). Este proceso es dinámico y requiere de reevaluaciones periódicas para ajustar el plan de tratamiento a las necesidades cambiantes del paciente.

2.1.3.1. Componentes Clave de la Evaluación del Dolor

Una evaluación integral del dolor oncológico debe incluir los siguientes elementos.

Anamnesis Detallada del Dolor

Localización y radiación: Precisar la ubicación anatómica del dolor y si se irradia a otras áreas. El uso de diagramas corporales (dibujo del cuerpo) por parte del paciente puede ser una herramienta invaluable para visualizar y documentar la distribución del dolor (17).

Intensidad: Cuantificar la intensidad del dolor en el momento de la evaluación, el peor dolor en las últimas 24 horas y el dolor promedio. Esto proporciona una línea base para monitorear la respuesta al tratamiento.

Cualidad y descriptores: Solicitar al paciente que describa cómo se siente el dolor utilizando adjetivos específicos (ej., punzante, sordo, quemante, eléctrico, opresivo, pulsátil). Estos descriptores ofrecen pistas sobre el mecanismo fisiopatológico subyacente (nociceptivo vs. neuropático) (10).

Inicio y duración: Cuándo comenzó el dolor, si es constante o intermitente, y si hay patrones temporales (ej., peor por la noche, al despertar).

Factores exacerbantes y aliviantes: Actividades, posturas, o factores externos o internos (ej., estrés, frío) aumentan el dolor, y medidas (descanso, medicación, calor) lo alivian.

Impacto Funcional: Evaluar cómo el dolor afecta las actividades de la vida diaria, el sueño, el apetito, el estado de ánimo, la movilidad y la participación en actividades sociales y laborales. Los pacientes a menudo priorizan la mejora funcional sobre la reducción total del dolor.

Tratamientos Previos y Actuales: Historial de analgésicos utilizados (dosis, frecuencia, duración), su eficacia, y los efectos secundarios experimentados. Esto es crucial para evitar polifarmacia y para guiar la rotación de fármacos.

Significado del Dolor para el Paciente: Explorar la percepción del paciente sobre la causa de su dolor y sus miedos asociados (ej., temor a la progresión de la enfermedad, al significado de la adicción). Abordar estos miedos es vital para la adherencia al tratamiento (11, 43).

Objetivos del Paciente: Conocer las metas realistas del paciente en relación con el manejo del dolor (ej., poder dormir sin dolor, caminar distancias cortas, reducir el dolor lo suficiente para ver a sus nietos). Esto facilita un plan de tratamiento centrado en el paciente.

Examen Físico: Dirigido a identificar la fuente del dolor. Incluye inspección, palpación, evaluación de la amplitud de movimiento, y un examen neurológico para detectar signos de neuropatía, compresión medular o radiculopatía (10).

Evaluación Psicosocial y Espiritual: Es fundamental indagar sobre la presencia de ansiedad, depresión, insomnio, estrés, apoyo social y preocupaciones espirituales. Estos factores pueden amplificar la percepción del dolor y deben ser abordados de forma integral (8, 22, 43).

2.1.3.2. Herramientas de Medición del Dolor

La cuantificación del dolor es esencial para monitorizar la respuesta al tratamiento y ajustar las intervenciones. Se utilizan diversas escalas y cuestionarios:

Escalas Unidimensionales: Miden la intensidad del dolor y son fáciles de usar y entender para el paciente y el clínico.

Escala Numérica del Dolor (NRS - Numeric Rating Scale): El paciente califica la intensidad de su dolor de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor imaginable). Es la escala más utilizada por su simplicidad y buena correlación con la intensidad del dolor (17).

Escala Visual Analógica (EVA - Visual Analogue Scale): Consiste en una línea de 10 cm con extremos que representan "sin dolor" y "el peor dolor posible". El paciente marca un punto en la línea, que luego se mide.

Escala de Caras (Faces Pain Scale): Utilizada principalmente en niños o pacientes con barreras de comunicación, donde se presentan una serie de caras que van de una expresión feliz (sin dolor) a una de llanto (peor dolor) (17).

Cuestionarios Multidimensionales: Evalúan múltiples aspectos del dolor, incluyendo la intensidad, localización, calidad, y el impacto en la función y el estado de ánimo. Proporcionan una visión más holística y son útiles para el seguimiento a largo plazo y la investigación.

Cuestionario Breve del Dolor (BPI - Brief Pain Inventory): Es una herramienta ampliamente validada que evalúa la intensidad del dolor (peor, menor, promedio, actual) y el impacto del dolor en diferentes actividades de la vida diaria (ej., actividad general, estado de ánimo, caminar, trabajo, relaciones con otros, sueño, disfrute de la vida). Permite diferenciar entre dolor "general" y dolor "interferente" (12).

Cuestionario de Dolor de McGill (MPQ - McGill Pain Questionnaire): Utiliza una lista de adjetivos para describir la calidad del dolor (sensorial, afectivo, evaluativo) y también evalúa la intensidad y la localización. Es más extenso y detallado, útil en contextos de investigación o para evaluaciones más profundas (10).

Módulos de Calidad de Vida Relacionada con la Salud: Instrumentos como el Módulo de Cuidados Paliativos del EORTC QLQ-C30 (EORTC QLQ-C15-PAL o QLQ-C30) incluyen ítems sobre el dolor, la fatiga, las náuseas y otros síntomas, permitiendo una evaluación del impacto general del tratamiento en la calidad de vida del paciente (8, 45).

2.1.3.3. Reevaluación Continua y Medidas de Resultados Reportadas por el Paciente (PROMs)

La evaluación del dolor no es un evento único, sino un proceso continuo. La reevaluación regular es fundamental para monitorear la efectividad de las intervenciones analgésicas, identificar nuevos patrones de dolor, ajustar las dosis de medicación y manejar los efectos secundarios (17). La frecuencia de la reevaluación debe adaptarse a la situación clínica del paciente: en un contexto de dolor agudo o en fase de titulación de opioides, la reevaluación puede ser cada pocas horas; en el dolor crónico estable, puede ser diaria o semanal.

La incorporación de *Medidas de Resultados Reportadas por el Paciente* (PROMs - Patient-Reported Outcome Measures) es una práctica cada vez más reconocida y valiosa. Los PROMs son cualquier informe directo de los pacientes sobre el estado de su salud y/o la calidad de vida relacionada con la salud, sin la interpretación o modificación de un clínico u otra persona (12). Su uso sistemático en la práctica clínica y la investigación permite:

- Capturar la perspectiva única del paciente sobre su dolor y su sufrimiento.
- Facilitar la comunicación entre el paciente y el equipo de salud (12).
- Identificar precozmente cambios en el dolor o la aparición de nuevos síntomas.

- Monitorizar la eficacia de los tratamientos y el impacto en la calidad de vida de forma objetiva desde la perspectiva del paciente (12).
- Empoderar al paciente al hacerlo partícipe activo de su propio cuidado y toma de decisiones (12).

En conclusión, una evaluación del dolor oncológico exhaustiva, que combine la historia clínica, el examen físico, la evaluación psicosocial, el uso de herramientas de medición adecuadas y la reevaluación continua a través de PROMs, es indispensable para proporcionar un alivio efectivo y mejorar la calidad de vida del paciente con cáncer (17, 45).

2.2. Estrategias Farmacológicas

El manejo farmacológico del dolor oncológico constituye el pilar fundamental de la terapéutica, siguiendo los principios de la escalera analgésica de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), que propone una aproximación escalonada según la intensidad del dolor (24). Esta estrategia permite adaptar el tratamiento a las necesidades individuales del paciente, optimizando la eficacia y minimizando los efectos adversos.

2.2.1. Analgésicos No Opioides

Estos fármacos son la primera línea para el dolor leve a moderado y pueden utilizarse como coadyuvantes en el dolor severo para reducir la dosis de opioides. Actúan principalmente a nivel periférico o en el sistema nervioso central.

2.2.1.1. Paracetamol (Acetaminofén)

El paracetamol es un analgésico y antipirético de uso común. Su mecanismo de acción exacto no está completamente dilucidado, pero se cree que actúa principalmente en el *sistema nervioso central* (SNC) inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), particularmente la COX-3, una isoforma de la enzima *ciclooxigenasa* que se expresa en el cerebro y la médula espinal (46). A diferencia de los AINEs, el paracetamol tiene un efecto antiinflamatorio periférico mínimo, lo que lo hace adecuado para pacientes con riesgo de hemorragia gastrointestinal o disfunción renal (46).

Indicaciones: Dolor leve a moderado, fiebre. Es especialmente útil en dolor óseo y muscular de intensidad leve en pacientes oncológicos, así como para el dolor asociado a la inflamación leve.

Dosificación: La dosis habitual en adultos es de 500 mg a 1000 mg cada 4 a 6 horas. La dosis máxima diaria recomendada no debe exceder los 4 gramos (4000 mg) en adultos, debido al riesgo de hepatotoxicidad. En pacientes con insuficiencia hepática, desnutrición crónica, alcoholismo o bajo peso, la dosis máxima debe ser reducida (46).

Efectos Adversos: El principal efecto adverso del paracetamol es la hepatotoxicidad, especialmente con sobre-

dosis o en pacientes con factores de riesgo. Los síntomas iniciales de sobredosis pueden ser inespecíficos (náuseas, vómitos, anorexia, malestar) y la lesión hepática se manifiesta a las 24-48 horas siguientes (46). Es relativamente seguro cuando se utiliza dentro de los límites de dosis recomendados.

2.2.1.2. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

Los AINEs ejercen su efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético mediante la inhibición de las *enzimas ciclooxigenasa* (COX), que son responsables de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas están implicadas en la mediación del dolor y la inflamación (47). Existen dos isoformas principales de la COX:

- **COX-1:** Es una enzima constitutiva (siempre presente) que regula funciones fisiológicas como la protección de la mucosa gástrica, la función renal y la agregación plaquetaria (47).
- **COX-2:** Es una enzima inducible que se expresa principalmente en sitios de inflamación y lesión tisular, donde produce prostaglandinas que contribuyen al dolor y la inflamación (47).

En función de su selectividad por estas isoformas, los AINEs se clasifican en:

AINEs No Selectivos (Inhibidores de COX-1 y COX-2): Ejemplos incluyen el ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco. Inhiben ambas isoformas de la COX, lo que explica sus efectos analgésicos y antiinflamatorios, pero también su perfil de efectos adversos gastrointestinales y renales debido a la inhibición de la COX-1 (47).

AINEs Selectivos de COX-2 (Coxibs): Ejemplos incluyen celecoxib y etoricoxib. Inhiben preferentemente la COX-2, lo que reduce el riesgo de efectos adversos gastrointestinales, pero pueden presentar un mayor riesgo cardiovascular en ciertos pacientes debido a su impacto en la síntesis de prostaciclina (47).

Indicaciones en Dolor Oncológico: Los AINEs son particularmente útiles para el dolor óseo metastásico y el dolor asociado a la inflamación, ya que la liberación de prostaglandinas en estas condiciones juega un papel crucial en la nocicepción (6). También pueden ser efectivos para el dolor somático de intensidad leve a moderada.

Efectos Adversos:

- **Gastrointestinales:** Los más comunes incluyen dispepsia, náuseas, úlceras gástricas y sangrado gastrointestinal, especialmente con AINEs no selectivos. La administración con alimentos o el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones puede mitigar este riesgo (47).
- **Renales:** Pueden causar insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes deshidratados o con disfunción renal preexistente, al inhibir la síntesis de prostaglandinas renales que mantienen la perfusión.

- **Cardiovasculares:** Los AINEs, especialmente los coxibs, se han asociado con un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular), particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente o factores de riesgo.
- **Hematológicos:** Inhibición de la agregación plaquetaria, lo que aumenta el riesgo de sangrado, relevante en pacientes oncológicos con trombocitopenia o coagulopatías (47).

Precauciones en Pacientes Oncológicos: El uso de AINEs debe ser cauteloso en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, antecedentes de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, y aquellos con trombocitopenia significativa o alto riesgo de sangrado (6). La relación riesgo-beneficio debe evaluarse individualmente.

2.2.2. Opioides

Los opioides son la piedra angular en el tratamiento del dolor oncológico moderado a severo. Ejercen su acción analgésica al unirse a receptores opioides específicos (μ , κ , δ) en el sistema nervioso central y periférico, modulando la transmisión del dolor. Los receptores μ son los más importantes para la analgesia, pero también median en la mayoría de los efectos secundarios (25).

2.2.2.1. La Escalera Analgésica de la OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso en 1986 una guía para el manejo del dolor por cáncer que se ha convertido en un estándar global, conocida como la "escalera analgésica" (50). Esta escalera consta de tres escalones que sugieren la progresión del tratamiento farmacológico en función de la intensidad del dolor:

Primer Escalón (Dolor Leve): Para el dolor leve (1-3/10 en NRS), la primera línea de tratamiento son los analgésicos no opioides, como el paracetamol o los AINEs (50). Se pueden añadir coadyuvantes si hay un componente neuropático o inflamatorio.

Segundo Escalón (Dolor Moderado): Para el dolor moderado (4-6/10 en NRS) que no se controla con analgésicos no opioides, se añaden opioides débiles (ej., codeína, tramadol) al régimen, manteniendo los no opioides y coadyuvantes (50).

Tercer Escalón (Dolor Severo): Para el dolor severo (7-10/10 en NRS) o el dolor moderado que no responde a los opioides débiles, se utilizan opioides fuertes (ej., morfina, oxycodona, hidromorfona, fentanilo) (25). En este escalón, los no opioides y coadyuvantes se mantienen, y la dosis de opioide se titula hasta alcanzar el alivio del dolor o la aparición de efectos secundarios intolerables.

La escalera de la OMS enfatiza la administración "por la boca, por el reloj, por la escalera y para el individuo", promoviendo la vía oral siempre que sea posible, la administración regular (no a demanda) para mantener niveles plasmáticos constantes, la progresión adecuada en la

escalera según la intensidad del dolor y la individualización del tratamiento (50).

2.2.2.2. Opioides Débiles

Son aquellos con un techo analgésico, lo que significa que a partir de cierta dosis, no aumentan su efecto analgésico pero sí sus efectos secundarios.

Codeína: Es un profármaco que se metaboliza en el hígado a morfina por la enzima CYP2D6. Su eficacia analgésica depende de la actividad de esta enzima, que es genéticamente variable (27). Se utiliza para el dolor leve a moderado. Los efectos secundarios incluyen estreñimiento, náuseas y sedación.

Tramadol: Es un agonista débil de los receptores mu opioides, pero también inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, contribuyendo a su efecto analgésico, especialmente en el dolor neuropático (27). Tiene un menor riesgo de depresión respiratoria que los opioides fuertes.

Indicaciones: Dolor moderado, especialmente útil cuando hay un componente neuropático.

Efectos Adversos: Náuseas, mareos, somnolencia, estreñimiento. Debido a su mecanismo dual (serotoninérgico/noradrenérgico), puede interactuar con antidepresivos y aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. Tiene un techo analgésico (51).

2.2.2.3. Opioides Fuertes

Carecen de techo analgésico, lo que significa que la dosis puede ser aumentada progresivamente hasta alcanzar el alivio del dolor o la aparición de efectos secundarios inmanejables.

Morfina: Es el opioide de referencia y el estándar de oro para el tratamiento del dolor oncológico severo (25). Actúa como agonista puro de los receptores mu.

Dosificación y Vías de Administración: Disponible en múltiples formulaciones (liberación inmediata y prolongada) y vías (oral, subcutánea, intravenosa, intratecal, rectal). La vía oral es preferida siempre que sea posible. La dosis de inicio debe ser baja en pacientes vírgenes a opioides y titularse lentamente hasta el control del dolor (25).

Metabolismo: Se metaboliza en el hígado a metabolitos activos, principalmente morfina-6-glucurónido (M6G), un potente analgésico, y morfina-3-glucurónido (M3G), que puede causar neurotoxicidad (delirio, mioclonías) en altas concentraciones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, ya que ambos metabolitos se eliminan por vía renal (31).

Oxicodona: Agonista puro de los receptores mu y kappa. Tiene una alta biodisponibilidad oral y una potencia similar o ligeramente superior a la morfina oral (31). Se considera que tiene un componente adicional en el manejo del dolor neuropático.

Indicaciones: Dolor moderado a severo.

Vías de Administración: Principalmente oral (liberación inmediata y prolongada). También disponible en formulaciones intravenosas o subcutáneas.

Metabolismo: Metabolizada por CYP2D6 y CYP3A4, lo que implica un menor riesgo de acumulación de metabolitos en insuficiencia renal en comparación con la morfina (31).

Hidromorfona: Opiode semi-sintético, agonista puro de los receptores mu, aproximadamente 5-7 veces más potente que la morfina oral (31). Su metabolito principal, hidromorfona-3-glucurónido (H3G), puede causar neurotoxicidad, pero su acumulación es menos frecuente que la de M3G.

Indicaciones: Dolor moderado a severo, especialmente en pacientes que no toleran la morfina o que presentan efectos adversos limitantes con ella.

Vías de Administración: Oral, subcutánea, intravenosa.

Fentanilo: Opiode sintético, agonista puro de los receptores mu, con una potencia analgésica extremadamente alta, aproximadamente 100 veces mayor que la morfina (31). Es altamente lipofílico, lo que le permite una rápida penetración en el SNC y un rápido inicio de acción.

Indicaciones:

- **Formulaciones Transdérmicas (Parches):** Para el manejo del dolor crónico, estable y severo en pacientes que ya están recibiendo opioides y están estabilizados. No se utiliza para la titulación inicial del dolor o para el dolor agudo/irruptivo debido a su lento inicio de acción y larga duración.
- **Formulaciones de Rápida Acción (Transmucosa, Sublingual, Nasal):** Específicas para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico (DIO), dado su rápido inicio y corta duración de acción (3).

Consideraciones: Debido a su alta potencia, la titulación debe ser muy cuidadosa. El fentanilo se metaboliza por CYP3A4, lo que lo hace susceptible a interacciones con inhibidores o inductores de esta enzima.

2.2.2.4. Manejo de los Efectos Adversos Inducidos por Opioides (EAIO)

Aunque los opioides son altamente efectivos para el dolor oncológico, su uso se asocia con efectos adversos que pueden afectar significativamente a la calidad de vida y la adherencia al tratamiento. El manejo proactivo y sintomático de estos efectos es crucial.

Estreñimiento Inducido por Opioides (EIO): Es el efecto adverso más común y persistente, afectando a casi todos los pacientes que toman opioides regularmente (28,51). Ocurre porque los opioides activan los receptores mu en el tracto gastrointestinal, disminuyendo la motilidad, el tono del músculo liso y la secreción de líquidos y electrolitos, lo que resulta en heces secas y duras y dificultad para la evacuación. A diferencia de otros efectos adversos como las náuseas o la sedación, el EIO no suele desarrollar tolerancia (28).

Manejo: La profilaxis es fundamental y debe iniciarse al mismo tiempo que el opioide. Se recomienda un régimen laxante que combine un laxante estimulante (ej., senósidos, bisacodilo) para promover el peristaltismo y un laxante osmótico (ej., polietilenglicol, lactulosa) para ablandar las heces (28,51).

En casos refractarios, se pueden utilizar antagonistas de los receptores mu opioides de acción periférica (PAMORAs) como el metilnaltrexona (vía subcutánea) o naloxegol/naldemedina (vía oral). Estos fármacos bloquean selectivamente los receptores mu en el intestino sin cruzar la barrera hematoencefálica, lo que permite aliviar el estreñimiento sin antagonizar la analgesia central (29).

Náuseas y Vómitos: Comunes al inicio del tratamiento con opioides o con aumentos de dosis, pero a menudo desarrollan tolerancia en pocos días o semanas (30). Se deben a la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora en el cerebro y a la lentificación del vaciamiento gástrico.

Manejo: Los antieméticos más utilizados incluyen metoclopramida (procinético y antagonista dopaminérgico) y ondansetrón (antagonista de los receptores 5-HT₃) (30). La dosificación regular durante los primeros días de tratamiento con opioides es a menudo necesaria.

Sedación y Deterioro Cognitivo: Frecuentes al inicio del tratamiento o con aumentos de dosis. Generalmente mejoran con el tiempo a medida que el paciente desarrolla tolerancia. Una sedación excesiva que interfiere con la calidad de vida o la comunicación requiere de evaluación.

Manejo: Ajuste de dosis (reducción o titulación más lenta), rotación de opioides (cambio a otro opioide para aprovechar la tolerancia cruzada incompleta), y en casos seleccionados, el uso de psicoestimulantes (ej., metilfenidato) si la sedación es persistente y el beneficio supera el riesgo (37).

Prurito: Ocurre en una minoría de pacientes, más común con la administración espinal de opioides.

Manejo: Antihistamínicos (aunque con sedación como efecto secundario), o, en casos más severos, naloxona a bajas dosis o la rotación a otro opioide (32). La gabapentina también se ha explorado.

Depresión Respiratoria: Es el efecto adverso más grave, pero poco frecuente si los opioides se titulan de forma gradual. Se debe a la disminución de la sensibilidad del centro respiratorio medular al CO₂.

Manejo: Si es severa, se requiere la administración de naloxona, un antagonista puro de los receptores opioides, que revierte rápidamente la depresión respiratoria, pero también la analgesia (25).

Neurotoxicidad Inducida por Opioides (NIO): Menos común, pero puede manifestarse como mioclonías, delirium, alucinaciones o hiperalgesia. Se asocia a la acumulación de metabolitos activos (M3G, H3G) o a dosis muy altas.

Manejo: Reducción de la dosis, hidratación adecuada para favorecer la eliminación de metabolitos, y rotación de opioides (37).

2.2.2.5. Rotación de Opioides y Dosis Equianalgésicas

La rotación de opioides es una estrategia clínica importante que implica cambiar de un opioide a otro o de una vía de administración a otra en un paciente cuyo dolor no está bien controlado o que experimenta efectos secundarios intolerables a una dosis efectiva del opioide actual (25). La base de la rotación reside en la hipótesis de la tolerancia cruzada incompleta, donde un paciente que es tolerante a un opioide puede no serlo en la misma medida a otro, permitiendo un efecto analgésico con una dosis menor del nuevo opioide y con un perfil de efectos secundarios diferente (40).

Indicaciones:

- Efectos adversos intratables o inaceptables a pesar de un manejo sintomático adecuado (ej., sedación persistente, náuseas, mioclonías, estreñimiento refractario) (51).
- Control inadecuado del dolor a pesar de la titulación ascendente de la dosis.
- Cambio en la vía de administración (ej., de oral a subcutánea o intratecal).
- Aparición de tolerancia al opioide.

Proceso: La rotación de opioides implica el uso de tablas de dosis equianalgésicas, que son guías para convertir la dosis de un opioide a la dosis equivalente de otro, manteniendo la misma potencia analgésica (25). Sin embargo, debido a la tolerancia cruzada incompleta, es una práctica común reducir la dosis calculada del nuevo opioide en un 25-50% para el inicio, especialmente si el paciente está en alto riesgo de efectos adversos o si la rotación se debe a neurotoxicidad (25). Una vez iniciada la rotación, se realiza una titulación cuidadosa del nuevo opioide.

2.2.3. Analgésicos Coadyuvantes

Los coadyuvantes analgésicos son un grupo heterogéneo de fármacos que no se clasifican primariamente como analgésicos, pero que poseen propiedades que contribuyen al alivio del dolor. Se utilizan solos o, más comúnmente, en combinación con opioides o no opioides, para potenciar la analgesia o para tratar componentes específicos del dolor (neuropático, inflamatorio, óseo) que no responden adecuadamente a los analgésicos convencionales (13).

2.2.3.1. Antidepresivos

Los antidepresivos son una clase fundamental de coadyuvantes analgésicos, especialmente en el manejo del dolor neuropático, aunque sus mecanismos de acción analgésica son distintos de sus efectos antidepresivos. Actúan modulando las vías descendentes del dolor en el sistema nervioso central, incrementando la disponibilidad de neurotransmisores como la noradrenalina y la serotonina, que tienen un efecto inhibitorio sobre la transmisión nociceptiva.

Antidepresivos Tricíclicos (ATCs)

Mecanismo de Acción: Inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina en las sinapsis neuronales. También bloquean los canales de sodio y calcio en las membranas neuronales y tienen efectos antagonistas sobre los receptores muscarínicos, histamínicos H1 y alfa-1 adrenérgicos, lo que contribuye a sus efectos secundarios.

Fármacos Comunes: Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina, Desipramina.

Indicaciones: Primera línea en el dolor neuropático, dolor crónico musculoesquelético. La amitriptilina es uno de los más estudiados para el dolor neuropático oncológico (10).

Dosificación: Se inician a dosis bajas (10-25 mg de amitriptilina por la noche) y se titulan lentamente para minimizar los efectos adversos, especialmente la sedación y los efectos anticolinérgicos.

Efectos Adversos: Son frecuentes debido a su amplio perfil de acción. Incluyen sedación, boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria (efectos anticolinérgicos), mareos, hipotensión ortostática y arritmias cardíacas (especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente). La nortriptilina puede tener un perfil de efectos adversos más favorable.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRS)

Mecanismo de Acción: Inhiben selectivamente la recaptación de serotonina y noradrenalina, con menos afinidad por otros receptores, lo que les confiere un perfil de efectos adversos más benigno que los ATCs.

Fármacos Comunes: Duloxetina, Venlafaxina.

Indicaciones: La duloxetina es particularmente eficaz en el dolor neuropático, incluyendo el inducido por quimioterapia, y el dolor crónico musculoesquelético (10). La venlafaxina también se ha utilizado.

Dosificación: Se inician a dosis bajas y se aumentan gradualmente.

Efectos Adversos: Náuseas, somnolencia, insomnio, sudoración, hipertensión (con venlafaxina a dosis altas). Menos riesgo de efectos anticolinérgicos o cardiovasculares que los ATCs.

2.2.3.2. Anticonvulsivos (Antiepilépticos)

Los anticonvulsivos son la primera línea de tratamiento para el dolor neuropático, especialmente el dolor lancinante o tipo descarga eléctrica (10). Actúan modulando los canales iónicos neuronales (sodio, calcio) y la neurotransmisión, reduciendo la hiperexcitabilidad neuronal que caracteriza al dolor neuropático.

Gabapentina y Pregabalina (Gabapentinoides)

Mecanismo de Acción: Aunque estructuralmente similares al GABA, no actúan directamente sobre los receptores

GABA. Su principal mecanismo de acción analgésica es la unión a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje-dependientes en las neuronas presinápticas del asta dorsal de la médula espinal (Manual de Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia, Cuidados Paliativos UC). Esto reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, la sustancia P y la noradrenalina, disminuyendo la sensibilización central.

Indicaciones: Primera línea para el dolor neuropático oncológico, incluyendo la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, dolor postherpético y dolor postquirúrgico. También se utilizan para la ansiedad y el insomnio.

Dosificación: Se inician a dosis bajas y se titulan lentamente hasta alcanzar la dosis efectiva o el máximo tolerado, ya que la titulación es crucial para la tolerancia a los efectos secundarios. La gabapentina requiere de una dosificación múltiple al día; la pregabalina tiene un perfil farmacocinético más simple, con dosificación b.i.d. o t.i.d.

Efectos Adversos: Los más comunes son somnolencia, mareos, ataxia, edema periférico y aumento de peso. Generalmente son dosis-dependientes y tienden a mejorar con el tiempo. Precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que se eliminan por esta vía.

2.2.3.3. Corticosteroides

Son potentes antiinflamatorios e inmunosupresores con una amplia gama de aplicaciones en el dolor oncológico, especialmente en situaciones de compresión o inflamación significativas (13).

Mecanismo de Acción: Inhiben la liberación de mediadores inflamatorios al bloquear la fosfolipasa A2 y estabilizar las membranas lisosomales. También reducen el edema peritumoral, especialmente en el sistema nervioso central (cerebro, médula espinal), y pueden tener un efecto antiemético y estimulante del apetito.

Fármacos Comunes: Dexametasona (de larga duración y potente efecto antiinflamatorio), Prednisona, Metilprednisolona.

Indicaciones:

- Dolor óseo metastásico: Reducen la inflamación y el edema alrededor de las metástasis óseas.
- Compresión de la médula espinal o nerviosa: Disminuyen el edema peritumoral, aliviando la presión sobre estructuras nerviosas (13).
- Dolor por distensión de cápsula de órganos: Como en hepatomegalia por metástasis.
- Dolor neuropático por infiltración tumoral: Al reducir la inflamación local.
- Náuseas y vómitos: Coadyuvantes antieméticos.
- Aumento del apetito y mejora del estado general: En pacientes con caquexia o malestar general.

Dosificación: Depende de la indicación y la urgencia. Dosis de carga altas (8-16 mg de dexametasona IV/oral

para compresión medular) seguidas de dosis de mantenimiento.

Efectos Adversos (con uso crónico): Hiperglucemia, miopatía (debilidad muscular), insomnio, cambios de humor (euforia, irritabilidad), dispepsia, úlcera péptica, supresión adrenal, osteoporosis, infecciones, retención de líquidos. Debido a estos efectos, el uso a largo plazo debe ser cuidadosamente monitorizado y la dosis mínima efectiva es crucial.

2.2.3.4. Bifosfonatos y Denosumab

Estos fármacos son cruciales para el manejo del dolor óseo metastásico y para prevenir eventos esqueléticos relacionados con el cáncer (ESRC) en pacientes con metástasis óseas.

Mecanismo de Acción:

- **Bifosfonatos (Pamidronato, Zoledronato):** Son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen fuertemente a los cristales de hidroxipatita en la superficie ósea. Una vez incorporados al hueso, son captados por los osteoclastos (células que degradan el hueso), inhibiendo su actividad y reduciendo la resorción ósea. Esto disminuye la destrucción ósea causada por las metástasis y el dolor asociado (2).
- **Denosumab:** Es un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando RANKL (RANK Ligand), impidiendo que este se una a su receptor RANK en los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos maduros. Al bloquear la vía RANKL/RANK, Denosumab inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, reduciendo drásticamente la resorción ósea (2). Es más potente que los bifosfonatos en la supresión de la resorción ósea.

Indicaciones:

- **Dolor óseo metastásico:** Reducen la intensidad del dolor y la necesidad de analgésicos.
- **Prevención de ESRC:** Incluyen fracturas patológicas, compresión medular, necesidad de radioterapia o cirugía ósea.
- **Hipercalcemia maligna:** Ayudan a normalizar los niveles de calcio sérico.

Vías de Administración: Generalmente intravenosa (bifosfonatos) o subcutánea (Denosumab). La administración es periódica (mensual o cada 3-4 semanas).

Efectos Adversos:

- **Reacciones de fase aguda:** Fiebre, mialgias, artralgias (frecuentes con la primera dosis de bifosfonatos).
- **Osteonecrosis de la mandíbula (ONM):** Un efecto adverso raro pero grave, especialmente en pacientes con mala higiene dental o procedimientos dentales invasivos. Requiere de una evaluación dental antes del inicio y buena higiene oral.
- **Hipocalcemia:** Más común con Denosumab, requiere de monitorización de calcio y suplementación si es necesario.

- **Disfunción renal:** Más asociada a los bifosfonatos (especialmente zoledronato) y requiere de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

2.2.4. Enfoques Farmacológicos Nuevos y en Investigación

La ciencia médica está en constante evolución, buscando nuevas estrategias para el control del dolor oncológico, especialmente para aquellos casos refractarios o con efectos secundarios limitantes.

El interés en los medicamentos basados en cannabis (cannabinoides) para el dolor oncológico ha crecido considerablemente en los últimos años (23). Estos compuestos, como el THC (*tetrahidrocannabinol*) y CBD (*cannabidiol*), actúan sobre el sistema endocannabinoide del cuerpo, que está implicado en la modulación del dolor y la inflamación. Sin embargo, la revisión sistemática de Häuser y colaboradores (2023) subraya que la evidencia actual sobre su eficacia y seguridad en el dolor por cáncer es mixta y a menudo limitada, con algunos estudios sugiriendo beneficios modestos para ciertos tipos de dolor, como el neuropático, pero con un perfil de efectos adversos (mareos, somnolencia, náuseas) que justifican la precaución y la necesidad de más investigaciones de alta calidad antes de establecer pautas claras para su uso clínico (23).

Se exploran continuamente nuevos blancos terapéuticos y vías de administración. Esto incluye el desarrollo de nuevos agonistas opioides con perfiles de seguridad mejorados, analgésicos no opioides con mecanismos de acción novedosos, y terapias dirigidas a las vías específicas de transducción del dolor oncológico, como aquellas relacionadas con el crecimiento tumoral o la inflamación microambiental (13). Como futuros médicos, es fundamental mantenernos informados sobre estas nuevas opciones, evaluándolas siempre con base en la evidencia rigurosa y las guías clínicas actualizadas.

2.3. Estrategias No Farmacológicas

Las estrategias no farmacológicas desempeñan un papel complementario y a menudo esencial en el manejo integral del dolor oncológico. Estas intervenciones pueden potenciar los efectos de la analgesia farmacológica, reducir la necesidad de dosis más altas de medicamentos, mejorar la calidad de vida, disminuir la ansiedad y el estrés, y empoderar al paciente al ofrecerle herramientas para participar activamente en su propio cuidado (14, 22, 48, 49). Su selección debe ser individualizada, considerando el tipo de dolor, la condición física y las preferencias del paciente.

2.3.1. Intervenciones Físicas y Rehabilitación

Las terapias físicas y la rehabilitación tienen como objetivo mejorar la función, reducir el dolor, y mantener la independencia del paciente.

2.3.1.1. Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico

La fisioterapia y el ejercicio son intervenciones clave para abordar el dolor musculoesquelético, la debilidad, la fatiga

ga y las limitaciones funcionales derivadas del cáncer y sus tratamientos.

Mecanismo de Acción: El ejercicio libera endorfinas (analgésicos naturales), reduce la inflamación, mejora la circulación, fortalece los músculos, mejora la flexibilidad y contribuye a una mejor percepción del bienestar. La fisioterapia, a través de movilizaciones, estiramientos y fortalecimiento, ayuda a restaurar la función articular y muscular, a reducir la tensión y el espasmo, y a mejorar la postura (6, 35).

Indicaciones: Dolor musculoesquelético (ej., dolor de espalda por metástasis vertebral, dolor postquirúrgico, dolor por radioterapia), fatiga relacionada con el cáncer, debilidad, neuropatía periférica inducida por quimioterapia (para mejorar la función y la sensación), linfedema, y mejora general de la movilidad y la calidad de vida.

Tipos de Intervenciones:

- **Ejercicios Aeróbicos:** Caminar, ciclismo suave, natación, adaptados a la capacidad del paciente. Mejoran la resistencia y el estado de ánimo (6).
- **Ejercicios de Fortalecimiento:** Uso de pesas ligeras, bandas de resistencia, o el propio peso corporal. Fortalecen los músculos y mejoran la estabilidad articular.
- **Ejercicios de Flexibilidad y Estiramiento:** Mejoran el rango de movimiento y reducen la rigidez.
- **Terapia Manual:** Masaje terapéutico, movilizaciones articulares y liberación miofascial. Pueden aliviar el espasmo muscular, reducir la tensión y mejorar la circulación local (14).
- **Programas de Rehabilitación Específicos:** Diseñados para abordar secuelas de cirugías (ej., mastectomía), radioterapia o quimioterapia.

Consideraciones: Los programas de ejercicio deben ser individualizados, supervisados por un fisioterapeuta o especialista en ejercicio oncológico, y adaptados a la condición física del paciente, la fase de la enfermedad y los posibles riesgos (ej., fracturas patológicas en metástasis óseas, trombocitopenia, neutropenia) (6). El objetivo es mantener o recuperar la mayor autonomía posible.

2.3.1.2. Termoterapia (Aplicación de Calor/Frío)

El uso de calor o frío es una intervención simple y accesible para el alivio sintomático del dolor.

Mecanismo de Acción:

- **Calor:** Aumenta el flujo sanguíneo, relaja los músculos, reduce el espasmo, y mejora la flexibilidad de los tejidos conectivos. Alivia el dolor por contractura muscular, rigidez articular y dolor neuropático leve.
- **Frío:** Disminuye el flujo sanguíneo, reduce la inflamación y el edema, ralentiza la conducción nerviosa y tiene un efecto anestésico local. Es útil para el dolor agudo, el dolor musculoesquelético post-ejercicio, y en áreas con inflamación activa.

Indicaciones: Dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor neuropático leve, inflamación local.

Consideraciones: Evitar la aplicación directa sobre piel lesionada o irradiada. Precaución en pacientes con neuropatía que puedan tener alterada la sensibilidad térmica. Las aplicaciones deben de ser de corta duración para evitar lesiones en la piel (ej., 15-20 minutos).

2.3.1.3. TENS (Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea)

La TENS es una modalidad no invasiva que utiliza corrientes eléctricas de baja intensidad aplicadas a través de la piel para aliviar el dolor.

Mecanismo de Acción: Actúa a través de la "Teoría de la Puerta de Control del Dolor" (Melzack y Wall, 1965), donde la estimulación eléctrica de fibras nerviosas grandes (A-beta) inhibe la transmisión de señales de dolor de fibras pequeñas (A-delta y C) en el asta dorsal de la médula espinal. También puede promover la liberación de endorfinas endógenas (14).

Indicaciones: Dolor nociceptivo crónico (muscular, articular), dolor neuropático localizado. Es una opción para el alivio del dolor agudo y crónico.

Consideraciones: No debe usarse en pacientes con marcapasos o desfibriladores implantados. Se requiere una instrucción adecuada al paciente sobre la colocación de electrodos y los parámetros. Su eficacia puede variar entre individuos.

2.3.2. Terapias Mente-Cuerpo y Psicología del Dolor

Estas intervenciones abordan los componentes psicológicos, emocionales y espirituales del dolor, reconociendo el concepto de "Dolor Total" (27).

2.3.2.1. Terapias Cognitivo-Conductuales (TCC)

La TCC es un enfoque psicológico que ayuda a los pacientes a identificar y cambiar pensamientos y comportamientos disfuncionales relacionados con el dolor.

Mecanismo de Acción: Enseña habilidades de afrontamiento para manejar el dolor, reducir el catastrofismo, la ansiedad y la depresión asociadas. Incluye reestructuración cognitiva (identificar y desafiar pensamientos negativos sobre el dolor), técnicas de relajación, y aumento gradual de la actividad para contrarrestar el miedo al movimiento (22, 24).

Indicaciones: Dolor crónico, especialmente cuando hay un componente psicológico significativo (ansiedad, depresión, miedo al dolor), dolor neuropático, y para mejorar la adherencia al tratamiento.

Consideraciones: Requiere la guía de un terapeuta capacitado. Puede realizarse individualmente o en grupo.

2.3.2.2. Mindfulness y Meditación

Estas prácticas se centran en la atención plena al momento presente y la aceptación de las sensaciones sin juicio.

Mecanismo de Acción: A través de la meditación, los pacientes aprenden a observar sus sensaciones de dolor sin reaccionar de forma automática con miedo o angustia. Esto puede llevar a una reducción de la percepción de la intensidad del dolor y a una mejora en el bienestar emocional y la calidad de vida (22).

Indicaciones: Dolor crónico, distrés emocional, ansiedad, insomnio.

Consideraciones: Requiere práctica regular. Puede ser complementado con otras terapias.

2.3.2.3. Psicoeducación

Consiste en proporcionar información y educación estructurada a los pacientes y sus familias sobre el dolor, sus causas, los tratamientos disponibles, y las estrategias de afrontamiento.

Mecanismo de Acción: El conocimiento empodera al paciente, reduce la incertidumbre y el miedo, mejora la adherencia al tratamiento y promueve la participación activa en el manejo de su dolor. Aborda mitos (ej., adicción a opioides) y fomenta expectativas realistas (27).

Indicaciones: Todos los pacientes con dolor oncológico y sus cuidadores. Es fundamental para la gestión del "Dolor Total" (27).

Consideraciones: Debe ser un componente continuo de la atención, adaptado al nivel de comprensión del paciente.

2.3.3. Terapias Complementarias e Integrativas

Estas terapias son utilizadas junto con los tratamientos médicos convencionales para mejorar el bienestar y el alivio de los síntomas.

2.3.3.1. Acupuntura

La acupuntura es una técnica de la Medicina Tradicional China que implica la inserción de agujas delgadas en puntos específicos del cuerpo.

- **Mecanismo de Acción:** Se cree que la acupuntura estimula la liberación de endorfinas y otros neurotransmisores analgésicos endógenos, modula la transmisión del dolor en el sistema nervioso central, y reduce la inflamación (2, 38).
- **Indicaciones:** Dolor oncológico, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, fatiga, xerostomía (boca seca). Se ha mostrado prometedora en el dolor musculoesquelético y neuropático (38).
- **Consideraciones:** Debe ser realizada por un profesional cualificado. Es generalmente segura cuando se realiza correctamente, pero se debe tener precaución en pacientes con trombocitopenia o neutropenia debido al riesgo de sangrado o infección.

2.3.3.2. Masaje Terapéutico

El masaje implica la manipulación de los tejidos blandos del cuerpo.

- **Mecanismo de Acción:** Reduce la tensión muscular, mejora la circulación, promueve la relajación y distracción, y puede disminuir la percepción del dolor a través de la estimulación de fibras nerviosas de tacto y presión (14).

- **Indicaciones:** Dolor musculoesquelético, espasmos musculares, ansiedad, insomnio, mejora del bienestar general.

- **Consideraciones:** Debe ser realizado por un terapeuta capacitado. Se deben evitar áreas con tumores, metástasis óseas, coágulos sanguíneos, piel irradiada o edematosa, y en pacientes con trombocitopenia severa.

2.4. Modelo de Cuidado Integral y Humanizado

El manejo efectivo del dolor oncológico trasciende la simple administración de analgésicos; requiere una aproximación integral que reconozca la naturaleza multidimensional del sufrimiento del paciente y su impacto en todas las esferas de la vida (física, psicológica, social y espiritual) (27). Este abordaje holístico se materializa a través de equipos multidisciplinarios y la integración temprana de los cuidados paliativos, asegurando una atención centrada en la persona.

2.4.1. El Equipo Multidisciplinario en el Manejo del Dolor

Un equipo multidisciplinario es fundamental para abordar la complejidad del dolor oncológico, garantizando que todos los aspectos del sufrimiento del paciente sean considerados y tratados. La colaboración y comunicación efectiva entre los miembros del equipo optimizan la atención y la toma de decisiones (20). Los roles clave incluyen:

Médico Oncólogo: Coordina el tratamiento oncológico primario y debe estar atento a la evaluación y manejo inicial del dolor, refiriendo a especialistas cuando sea necesario.

Médico Especialista en Dolor (Algólogo): Médico con formación específica en el diagnóstico y tratamiento de síndromes de dolor complejos, incluyendo el uso de técnicas invasivas (bloqueos nerviosos, neuroablación, bombas intratecales) y el manejo avanzado de opioides y coadyuvantes (39, 40).

Médico Paliativista: Especialista en cuidados paliativos que proporciona atención integral a pacientes con enfermedades que limitan la vida. Abordan no solo el dolor físico, sino también el sufrimiento psicológico, social y espiritual, facilitando la comunicación y la toma de decisiones complejas (4, 41). Su intervención temprana mejora la calidad de vida y puede prolongar la supervivencia (5).

Enfermero/a Especializado/a en Dolor o Cuidados Paliativos: Es un pilar central en la evaluación continua del dolor, la administración y titulación de medicamentos, el manejo de efectos secundarios, la educación al paciente y la familia, y el soporte emocional. Su presencia en el día a día del paciente es vital (17, 25).

Psicólogo/a o Psicooncólogo/a: Ayuda a los pacientes a afrontar el impacto emocional del cáncer y el dolor crónico. Ofrecen terapia cognitivo-conductual, técnicas de relajación, manejo de la ansiedad, depresión, y del distrés existencial, así como apoyo para mejorar la calidad de vida y la resiliencia (22, 24).

Fisioterapeuta y Terapeuta Ocupacional: Restauran la función física, reducen el dolor musculoesquelético a través de ejercicio terapéutico, movilización, y modalidades físicas. El terapeuta ocupacional ayuda al paciente a adaptar sus actividades diarias para preservar la autonomía y la independencia (6, 35).

Nutricionista: Aborda la malnutrición y la caquexia relacionadas con el cáncer y sus tratamientos, que pueden exacerbar la debilidad y el dolor.

Trabajador/a Social: Proporciona apoyo en la gestión de recursos sociales, económicos y emocionales, abordando las barreras socioeconómicas y facilitando el acceso a servicios de apoyo (2.3, 3.3).

Capellán/a o Consejero/a Espiritual: Ofrece apoyo para el sufrimiento espiritual y existencial, un componente clave del Dolor Total (27).

2.4.2. Integración Temprana de los Cuidados Paliativos

La integración de los cuidados paliativos en la atención oncológica no debe limitarse a la fase terminal de la enfermedad, sino que debe comenzar tempranamente, simultáneamente con el tratamiento activo del cáncer (4, 5).

Beneficios de la Integración Temprana:

- **Mejora del control de síntomas:** Un alivio más eficaz del dolor y otros síntomas desde el inicio, previniendo el sufrimiento innecesario (5).
- **Mejora de la calidad de vida:** Los pacientes que reciben cuidados paliativos tempranos reportan una mejor calidad de vida y menos síntomas depresivos (5).
- **Reducción de la carga para el cuidador:** El apoyo paliativo también beneficia a los cuidadores, reduciendo su distrés y mejorando su bienestar (13).
- **Mejora de la comunicación y planificación anticipada de la atención:** Facilita discusiones abiertas sobre los objetivos de cuidado, las preferencias del paciente y la toma de decisiones informadas sobre el tratamiento (11, 5).
- **Posible impacto en la supervivencia:** Algunos estudios sugieren que la integración temprana de los cuidados paliativos puede incluso prolongar la supervivencia en ciertos pacientes (5).

Modelo de Atención: El modelo ideal es el de atención simultánea, donde el paciente recibe tratamiento oncológico activo y cuidados paliativos de forma concurrente, con una transición fluida hacia un enfoque predominantemente paliativo a medida que la enfermedad progresa o los objetivos de cuidado cambian (4).

2.4.3. Comunicación Efectiva y Empática

La comunicación es una herramienta terapéutica poderosa en el manejo del dolor. Una comunicación efectiva y empática entre el equipo de salud, el paciente y su familia es crucial para una evaluación precisa, una planificación de tratamiento compartida y una adherencia óptima (10).

Claves de la Comunicación:

- **Escucha Activa:** Permitir que el paciente exprese su experiencia del dolor sin interrupciones ni juicios, validando sus sentimientos (10).
- **Lenguaje Claro y Sencillo:** Explicar el plan de manejo del dolor, los fármacos, sus efectos y efectos secundarios, evitando la jerga médica.
- **Abordar Mitos y Temores:** Desmentir creencias erróneas sobre la adicción, la tolerancia y el estigma de los opioides, ofreciendo información basada en la evidencia (9, 11).
- **Establecer Expectativas Realistas:** Discutir objetivos de alivio del dolor que sean alcanzables y centrados en la función (ej., "poder dormir toda la noche", "caminar hasta el baño").
- **Fomentar la Participación del Paciente:** Empoderar al paciente para que sea un participante activo en su propio cuidado, reportando el dolor y los efectos secundarios, y tomando decisiones informadas (10, 25).
- **Comunicación Continua:** Realizar reevaluaciones regulares del dolor y mantener un diálogo abierto y honesto sobre la progresión de la enfermedad y los cambios en el plan de cuidado.

2.4.4. Consideraciones Éticas en el Manejo del Dolor Oncológico

El manejo del dolor oncológico plantea importantes dilemas éticos que requieren de un cuidadoso balance de principios:

Principio del Doble Efecto: Este principio es fundamental en cuidados paliativos y establece que es éticamente permisible administrar un tratamiento (ej., opioides a dosis crecientes) con la intención primaria de aliviar el dolor, aun cuando uno de sus efectos secundarios predecibles pueda ser acortar la vida del paciente (ej., sedación profunda que puede, teóricamente, llevar a depresión respiratoria), siempre y cuando el objetivo directo no sea causar la muerte y se busque el beneficio del paciente (23). La intención debe ser la analgesia, no la eutanasia.

Autonomía del Paciente: El paciente tiene derecho a tomar decisiones informadas sobre su tratamiento del dolor, incluyendo el rechazo de ciertas terapias o la elección de vías de administración, incluso si estas decisiones pueden parecer subóptimas para el equipo médico. El respeto a la autonomía implica proporcionar información completa y comprensible.

Beneficencia y No Maleficencia: Buscar siempre el mayor beneficio para el paciente (alivio del sufrimiento) mi-

nimizando al mismo tiempo el daño (efectos secundarios inmanejables, adicción iatrogénica).

Justicia: Asegurar que el acceso a un manejo del dolor adecuado sea equitativo para todos los pacientes, independientemente de su estatus socioeconómico, ubicación geográfica o tipo de cáncer. Las disparidades en el acceso a los opioides y los cuidados paliativos a nivel global son un desafío ético significativo (13).

Manejo de la Adicción y Tolerancia: Diferenciar claramente entre dependencia física, tolerancia y adicción. Es éticamente incorrecto negar una analgesia adecuada a un paciente con dolor severo por miedo infundado a la adicción, especialmente en el contexto de una enfermedad que limita la vida (9, 11). El objetivo es la mejora del confort y la función del paciente, no la abstinencia por sí misma.

Estos enfoques integradores y multidisciplinarios, arraigados en una comunicación compasiva y principios éticos sólidos, son esenciales para elevar el estándar de la atención del dolor oncológico y garantizar que el sufrimiento innecesario sea erradicado.

2.5. Barreras y Desafíos en el Manejo del Dolor Oncológico

A pesar de los avances significativos en la comprensión de la fisiopatología del dolor oncológico y el desarrollo de diversas estrategias terapéuticas, un número considerable de pacientes continúa experimentando un dolor inadecuadamente controlado. Esto se debe a la persistencia de múltiples barreras y desafíos que afectan a la evaluación, el tratamiento y la gestión integral del dolor a lo largo de la trayectoria de la enfermedad (6). Estas barreras pueden clasificarse en aquellas relacionadas con el paciente, el profesional de la salud y el sistema de atención sanitaria.

2.5.1. Barreras Relacionadas con el Paciente

Los propios pacientes y sus familias a menudo contribuyen, de forma involuntaria, a la falta de un manejo óptimo del dolor debido a diversas creencias y comportamientos:

Miedo a la Adicción (Opiofobia del Paciente): Una de las barreras más prevalentes y perniciosas es el temor irracional a desarrollar adicción a los opioides (15). Este miedo, a menudo alimentado por la desinformación y el estigma social, lleva a los pacientes a subreportar su dolor, a negarse a tomar los analgésicos prescritos o a tomarlos en dosis insuficientes, comprometiendo así la eficacia del tratamiento (15). Los pacientes pueden temer ser percibidos como "adictos" o perder el control, lo que les impide buscar un alivio adecuado (15).

Miedo a los Efectos Secundarios: Más allá de la adicción, el temor a otros efectos secundarios de los analgésicos, especialmente los opioides (como la sedación excesiva, el estreñimiento o las náuseas), puede disuadir a los pacientes de adherirse al régimen de tratamiento prescrito (30).

Subestimación o Atribución Incorrecta del Dolor: Algunos pacientes pueden creer que el dolor es una parte inevitable

del cáncer o un indicador de progresión de la enfermedad, lo que los lleva a no reportarlo o a no esperar un alivio completo. También pueden temer que reportar dolor desviará la atención de los tratamientos curativos (6).

Dificultad para Comunicar el Dolor: La fatiga, la debilidad, el deterioro cognitivo o las barreras culturales y lingüísticas pueden dificultar que el paciente comunique eficazmente la intensidad, las características y el impacto de su dolor al equipo de salud (6, 11).

Falta de Conocimiento sobre el Manejo del Dolor: Muchos pacientes y sus cuidadores carecen de información adecuada sobre la naturaleza del dolor oncológico, las opciones de tratamiento disponibles, cómo tomar los medicamentos correctamente o cómo manejar los efectos secundarios comunes (6).

2.5.2. Barreras Relacionadas con el Profesional de la Salud

A pesar de ser los responsables directos de la atención, los profesionales de la salud también enfrentan desafíos que obstaculizan el manejo efectivo del dolor:

Conocimiento y Educación Insuficientes: La formación en manejo del dolor en las facultades de medicina y enfermería a menudo es limitada, lo que resulta en un conocimiento inadecuado sobre la evaluación, fisiopatología y farmacología del dolor oncológico entre los clínicos (16). Esto puede llevar a una prescripción insuficiente de analgésicos, a un manejo inadecuado de los efectos secundarios o a una titulación incorrecta de los opioides (16).

Miedo a la Prescripción de Opioides (Opiofobia Profesional): Similar a los pacientes, los profesionales pueden albergar temores injustificados sobre la prescripción de opioides, incluyendo el miedo a la adicción (del paciente), la desviación de drogas, la sobredosis o el escrutinio regulatorio (15, 25). Este miedo puede manifestarse en dosis subóptimas, retrasos en la prescripción o una renuencia a escalar la medicación según sea necesario.

Preocupaciones Regulatorias: Las estrictas regulaciones y el monitoreo del uso de opioides en muchos países, aunque necesarias para prevenir el uso indebido, pueden crear un ambiente de temor y burocracia que disuade a los médicos de prescribirlos adecuadamente a pacientes con dolor legítimo (13).

Falta de Tiempo y Recursos: En entornos clínicos con alta carga de trabajo, los profesionales pueden carecer del tiempo suficiente para realizar una evaluación multidimensional completa del dolor, educar adecuadamente al paciente o coordinar la atención con un equipo multidisciplinario (6).

Dificultades en la Comunicación: Una comunicación ineficaz o una falta de empatía por parte del profesional pueden hacer que el paciente se sienta no escuchado o que su dolor no es tomado en serio, lo que reduce la confianza y la adherencia al tratamiento (11).

Foco Excesivo en el Tratamiento del Cáncer: A veces, el énfasis principal en la curación o el control de la enfer-

medad oncológica puede llevar a que el manejo del dolor sea relegado a un segundo plano, considerándose menos prioritario (6).

2.5.3. Barreras Relacionadas con el Sistema de Salud

Finalmente, los sistemas de atención de salud a nivel global presentan desafíos estructurales que impactan directamente el acceso y la calidad del manejo del dolor:

Acceso Limitado a Analgésicos Esenciales: En muchos países de ingresos bajos y medios, existe una escasez crítica de opioides esenciales debido a barreras regulatorias excesivas, problemas en la cadena de suministro, altos costos y falta de programas de distribución adecuados (13). Esta desigualdad global en el acceso a medicamentos condena a millones de pacientes a un sufrimiento innecesario (13).

Falta de Infraestructura y Especialistas: La ausencia de clínicas especializadas en dolor, equipos de cuidados paliativos y profesionales capacitados en manejo del dolor en muchas regiones, limita el acceso a una atención experta y multidisciplinaria (13, 12).

Políticas y Regulaciones Restrictivas: Políticas nacionales que restringen severamente la importación, fabricación y prescripción de opioides, incluso para uso médico legítimo, impiden que los pacientes reciban la medicación necesaria (13).

Financiación Inadecuada: La falta de inversión en servicios de manejo del dolor y cuidados paliativos dentro de los sistemas de salud reduce la disponibilidad de personal, formación e infraestructura necesarios (13).

Estigma Social y Cultural: El estigma asociado al cáncer, al dolor y al uso de opioides puede ser una barrera cultural más profunda, que afecta tanto a la búsqueda de ayuda como a la provisión de atención adecuada (15).

Abordar estas barreras multifacéticas requiere de un esfuerzo coordinado a nivel individual, profesional y sistémico, a través de la educación, el cambio de políticas, la mejora del acceso a los medicamentos y el fomento de una cultura de cuidado compasivo y centrado en el paciente (11, 13, 25).

2.6. Perspectivas Futuras e Implicaciones para la Investigación

El campo del manejo del dolor oncológico, aunque ha logrado avances significativos, se encuentra en constante evolución, impulsado por una comprensión más profunda de la biología del cáncer y del dolor, así como por la búsqueda de terapias más eficaces y con menores efectos secundarios. Las perspectivas futuras y las áreas de investigación prioritarias se centran en la personalización del tratamiento, la innovación farmacológica y tecnológica, y la superación de las barreras existentes para el acceso equitativo al alivio del dolor.

2.6.1. Medicina de Precisión y Personalización del Tratamiento

Una de las áreas más prometedoras es la aplicación de los principios de la medicina de precisión al manejo del dolor

oncológico. La investigación se dirige hacia la identificación de biomarcadores genéticos, moleculares o de imagen que puedan predecir la respuesta individual de un paciente a un analgésico específico o su riesgo de desarrollar ciertos efectos secundarios (27). Por ejemplo, las variaciones genéticas en las enzimas del citocromo P450 (CYP450) pueden influir en el metabolismo de opioides como la codeína o la oxycodona, afectando su eficacia y perfil de toxicidad. La farmacogenómica busca optimizar la selección y dosificación de los opioides y coadyuvantes basándose en el perfil genético del paciente, minimizando la necesidad de una titulación empírica prolongada y reduciendo los ensayos y errores (27). Esto permitiría tratamientos más individualizados, eficientes y seguros, mejorando la relación beneficio-riesgo de la analgesia.

2.6.2. Desarrollo de Nuevos Analgésicos y Enfoques Farmacológicos Innovadores

La búsqueda de nuevos fármacos analgésicos que actúen sobre vías novedosas o que presenten un perfil de seguridad mejorado es un área de investigación activa:

Analgésicos no Opioides con Nuevos Mecanismos: Se investigan compuestos que actúan sobre canales iónicos específicos (canales de sodio o calcio), receptores de quimiocinas, o vías de señalización de la inflamación y el crecimiento nervioso en el microambiente tumoral. El objetivo es desarrollar fármacos tan potentes como los opioides, pero sin sus efectos secundarios adictivos o sistémicos (25).

Opioides con Perfil de Seguridad Mejorado: Se desarrollan nuevos opioides o moduladores alostéricos de los receptores opioides que prometen una mayor selectividad por las vías analgésicas y menor activación de las vías responsables de la depresión respiratoria o el estreñimiento (25).

Medicamentos Basados en Cannabis: Como se mencionó anteriormente, la investigación sobre los cannabinoides para el dolor oncológico continúa, con un enfoque en la elucidación de sus mecanismos de acción, la identificación de las ratios óptimas de THC/CBD para tipos específicos de dolor y la determinación de su perfil de seguridad a largo plazo (25). A pesar de un interés creciente, aún se necesitan ensayos clínicos robustos y de alta calidad para establecer su lugar definitivo en la terapéutica (25).

2.6.3. Innovación Tecnológica y Terapias Digitales

La tecnología está abriendo nuevas avenidas en el manejo del dolor:

Inteligencia Artificial (IA) y Big Data: La aplicación de IA y el análisis de grandes volúmenes de datos de pacientes (historiales clínicos electrónicos, resultados de PROs) pueden ayudar a identificar patrones de dolor, predecir respuestas a tratamientos y optimizar las dosis de analgésicos. Esto podría mejorar la eficiencia de la evaluación y el monitoreo del dolor (10).

Realidad Virtual (RV) y Terapia Digital: La RV se explora como una herramienta no farmacológica para distraer al

paciente del dolor agudo o crónico, reducir la ansiedad y mejorar las habilidades de afrontamiento. Las terapias digitales, a través de aplicaciones móviles o plataformas en línea, pueden ofrecer psicoeducación, técnicas de relajación o seguimiento de síntomas, facilitando el autocontrol del dolor a distancia (36).

2.6.4. Fortalecimiento de la Educación y Políticas de Salud Globales

Finalmente, las implicaciones para la investigación también se extienden a la salud pública y la implementación:

Cerrar la Brecha Educativa: Es fundamental investigar y desarrollar modelos de educación médica continua más efectivos sobre el manejo del dolor para profesionales de la salud. La capacitación insuficiente sigue siendo una barrera principal para una analgesia adecuada (16).

Superar las Barreras de Acceso Globales: La investigación en políticas de salud son cruciales para identificar y dismantelar las barreras regulatorias y sistémicas que impiden el acceso a los opioides esenciales en muchas partes del mundo (13). Esto incluye el desarrollo de modelos de distribución y prescripción que garanticen la disponibilidad sin comprometer el control del abuso.

Integración de Cuidados Paliativos: Continuar investigando los modelos más efectivos para la integración temprana y simultánea de los cuidados paliativos en la atención oncológica activa, demostrando su impacto en la calidad de vida y, potencialmente, en la supervivencia de los pacientes (5).

En resumen, el futuro del manejo del dolor oncológico se vislumbra como un campo cada vez más personalizado, tecnológicamente avanzado e impulsado por la necesidad de garantizar que el alivio del sufrimiento sea un derecho universal y equitativo para todos los pacientes con cáncer.

3. CONCLUSIONES

El manejo del dolor oncológico se erige como una piedra angular en el cuidado integral del paciente con cáncer, trascendiendo el mero alivio sintomático para impactar profundamente en su calidad de vida, funcionalidad y dignidad. Esta revisión exhaustiva ha delineado la complejidad intrínseca del dolor oncológico, desde su variada fisiopatología y clasificación (nociceptivo, neuropático, agudo, crónico, irruptivo), hasta la sofisticación de sus estrategias de evaluación, que demandan un abordaje preciso y una reevaluación continua mediante herramientas como los PROMs.

Hemos detallado cómo la farmacología constituye la base de la analgesia, siguiendo los principios de la escalera analgésica de la OMS. Los analgésicos no opioides, como el paracetamol y los AINEs, ofrecen un primer nivel de control, mientras que los opioides, desde los débiles hasta los potentes (morfina, oxycodona, fentanilo), son indispensables para el dolor moderado a severo, requiriendo una cuidadosa titulación y un manejo proactivo de sus efectos adversos. La incorporación de coadyuvantes analgésicos, como antidepresivos y anticonvulsivos para el dolor neuropático,

corticosteroides para el dolor inflamatorio y compresivo, y bifosfonatos/denosumab para el dolor óseo metastásico, subrayan la necesidad de una terapia personalizada que aborde los mecanismos específicos del dolor.

Sin embargo, el manejo del dolor va más allá de la farmacología. Las estrategias no farmacológicas, que incluyen intervenciones físicas y de rehabilitación (fisioterapia, ejercicio, TENS), así como terapias mente-cuerpo (TCC, mindfulness, psicoeducación) y complementarias (acupuntura, masaje), son vitales para una aproximación holística. Estas terapias no solo potencian la analgesia, sino que también empoderan al paciente, reducen la ansiedad, mejoran el estado de ánimo y contribuyen al concepto de "Dolor Total", aliviando el sufrimiento en todas sus dimensiones.

La eficacia de estas intervenciones se maximiza bajo un enfoque integrador y multidisciplinario, donde un equipo coordinado de oncólogos, algólogos, paliativistas, enfermeros, psicólogos y otros profesionales de la salud colaboran activamente. La integración temprana y simultánea de los cuidados paliativos en la trayectoria del paciente oncológico ha demostrado ser fundamental, no solo para un mejor control de síntomas y calidad de vida, sino también para facilitar una comunicación efectiva, abordar los temores del paciente y asegurar una planificación anticipada de la atención, respetando siempre la autonomía del paciente y los principios éticos.

A pesar de los significativos avances, persisten barreras considerables para el acceso universal a un manejo del dolor oncológico óptimo. La opiofobia, la falta de educación y capacitación de los profesionales de la salud, y las restricciones regulatorias excesivas en el acceso a los opioides en muchas regiones del mundo, continúan siendo desafíos que perpetúan el sufrimiento innecesario.

Mirando hacia el futuro, el campo del manejo del dolor oncológico se orienta hacia la medicina de precisión, buscando biomarcadores que permitan tratamientos individualizados y una minimización de efectos adversos. La innovación tecnológica, con el uso de inteligencia artificial y terapias digitales, promete transformar la evaluación, el monitoreo y el autocuidado del dolor. Además, la investigación en nuevos analgésicos con mecanismos de acción novedosos, junto con un fortalecimiento de la educación y políticas de salud globales, son imperativos para cerrar las brechas y garantizar que el alivio del dolor sea un derecho fundamental y accesible para todos los pacientes con cáncer.

En suma, el camino hacia un manejo del dolor oncológico verdaderamente compasivo y eficaz exige un compromiso continuo con la investigación, la educación, la colaboración multidisciplinaria y una firme adhesión a una filosofía de cuidado centrada en la persona, con el objetivo primordial de erradicar el sufrimiento y preservar la máxima calidad de vida posible en cada etapa de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dreidi, M. T. M., & Hamdan-Mansour, A. M. (2023). Quality of life and symptom burden among cancer

- patients: A systematic review. *Journal of Cancer Education*, 38(1), 1-10.
2. Sung, H., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
 3. van den Beuken-van Everdingen, M. H. J., et al. (2016). Update on the prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 157(5), 1070-1090.
 4. Paice JA. Breakthrough Cancer Pain: A Narrative Review of Pathophysiology, Assessment, and Management. *Oncology (Williston Park)*. 2020 Mar 1;34(3):95-103. PMID: 32176378.
 5. Castro, J. A., Hannon, B., & Zimmermann, C. (2023). Integrating palliative care into oncology care worldwide: the right care in the right place at the right time. *Current treatment options in oncology*, 24(4), 353-372.
 6. Portenoy, R.K. (1992). Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *The Lancet*, 339(8800), 1026-1031.
 7. Bennett, M. I. (2022). Definition and pathophysiology of complex cancer pain. *Practical Management of Complex Cancer Pain*, 3
 8. Leppert, W., & Wordliczek, J. (2018). Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients. *Oncology in clinical practice*, 14(1), 1-14.
 9. Abdel Shaheed, C., et al. (2024). Opioid analgesics for nociceptive cancer pain: A comprehensive review. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 286-313.
 10. Lee, Y. C., Brake, T., Zhao, E., Dumitrescu, A., Lee, W., Tassie, B., ... y Wang, A. Y. Y. (2024). El uso de procedimientos intervencionistas para el dolor causado por el cáncer. Un breve repaso. *Cuidados de apoyo en el cáncer*, 32(5), 285.
 11. Blumenstein, K. G., Brose, A., Kemp, C., Meister, D., Walling, E., DuVall, A. S., & Zhang, A. (2022). Effectiveness of cognitive behavioral therapy in improving functional health in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 175, 103709.
 12. Häuser, W., et al. (2023). Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
 13. Hökkä, M., Kaakinen, P., & Pölkki, T. (2014). A systematic review: non-pharmacological interventions in treating pain in patients with advanced cancer. *Journal of advanced nursing*, 70(9), 1954-1969.
 14. Kettle, G. (2023). Multidisciplinary approach to cancer pain management. *The Ulster Medical Journal*, 92(1), 55.
 15. Pérez-Cruz, P. E., et al. (2023). Bridging gaps to universal palliative care access in Chile: serious health-related suffering and the cost of expanding the package of care services. *The Lancet Regional Health–Americas*, 19.
 16. Cella, I. F., Trindade, L. C. T., Sanvido, L. V., & Skare, T. L. (2016). Prevalence of opioidophobia in cancer pain treatment. *Revista Dor*, 17(4), 245-247.
 17. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982.
 18. Fishman, S. M. (2021). Addressing the public health crisis of excessive opioid prescribing and inadequate pain management through closing the pain education gap. *Pain Medicine*, 22(1), 9-13.
 19. Brighton, L. J., Koffman, J., Hawkins, A., McDonald, C., O'Brien, S., Robinson, V., ... & Selman, L. E. (2017). A systematic review of end-of-life care communication skills training for generalist palliative care providers: research quality and reporting guidance. *Journal of pain and symptom management*, 54(3), 417-425.
 20. Ruano, A., García-Torres, F., Gálvez-Lara, M., & Moriana, J. A. (2022). Psychological and non-pharmacologic treatments for pain in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pain and symptom management*, 63(5), e505-e520.
 21. Radbruch, L., et al. (2020). Redefining palliative care—a new consensus-based definition. *Journal of pain and symptom management*, 60(4), 754-764.
 22. Sørensen, J., et al. (2022). Patient-reported outcome measures (PROMs) and palliative-care clinician reported outcomes (ClinROs) mutually improve pain and other symptoms assessment of hospitalized cancer-patients. *Scandinavian Journal of Pain*, 22(3), 569-577.
 23. Cherny, N. I., & Ziff-Werman, B. (2023). Ethical considerations in the relief of cancer pain. *Supportive Care in Cancer*, 31(7), 414.
 24. Liu, J., Cheng, W., Du, J., & Li, Y. (2024). Early Palliative Care in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 10499091241300530.
 25. Buchanan, A. L. (no hay año, es una tesis doctoral). The unmet supportive care needs of people with cancer pain (Doctoral dissertation, University of Surrey).
 26. Torres Saavedra, C., Campillay Campillay, M., & Dubó Araya, P. (2024). Barreras y facilitadores de la atención en salud de personas con cáncer en una comuna del norte de Chile: reporte cualitativo. *Enfermería: Cuidados Humanizados*, 13(1).
 27. Vargas-Bermúdez, A. (2014). Manejo no adecuado del dolor por cáncer en Costa Rica: ¿un problema de formación académica?. *Acta Médica Costarricense*, 56(2), 59-64.
 28. Sullivan, D. R., Teno, J. M., & Reinke, L. F. (2022). Evolution of palliative care in the department of veterans

- affairs: lessons from an integrated health care model. *Journal of palliative medicine*, 25(1), 15-20.
29. Nicolás, I. P., Fábregas, D. K., Acereda, P. S., Galve, M. A., López, L. P. L., & Campodarve, L. Q. (2024). Manejo del dolor oncológico. *Revista Sanitaria de Investigación*, 5(7), 296.
 30. Fernández Martínez, P. M. (2020). Utilidad de los inhibidores selectivos COX-2, como Celecoxib, en el tratamiento del cáncer.
 31. del Pozo Alonso, N. (2015). Manejo de opioides para el dolor basal e irruptivo oncológico. *Medicina Paliativa*, 22, 46-52.
 32. Aldana, M. C. S., & Dussan, N. (2018). Análisis de los efectos secundarios presentados durante el uso de analgesia controlada por el paciente con morfina, hidromorfona u oxicodona en postoperatorio de reemplazo total de cadera (Doctoral dissertation, Universidad El Bosque (Colombia)).
 33. Orts-Jorquera, B., Muriel-Serrano, J., & Peiró-Peiró, A. M. (2023). Farmacogenética y respuesta analgésica: hacia una medicina personalizada con análisis de las diferencias por sexo. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 30(2), 115-124.
 34. López, G. Z., Fernández, S. A., & González, E. T. (2018). Tratamiento del estreñimiento inducido por opiáceos en paciente adulto terminal. *RqR Enfermería Comunitaria*, 6(1), 32-46.
 35. Moriano, C. F. (2021). Naldemedina (Rizmoic®): en estreñimiento inducido por opioides. *Panorama actual del medicamento*, 45(446), 912-919.
 36. González, D. R. (2025). NÁUSEAS Y VÓMITO EN ENFERMOS CON CÁNCER. Editor principal, 99.
 37. Cid, M. L. (2008). Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 15(8), 521-526.
 38. Mugabure Bujedo, B. (2017). Actualización en el manejo del prurito inducido por opioides neuraxiales. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 24(1), 27-38.
 39. González-Barboto, J. (2012). Manual de Rotación de opioides en el paciente oncológico. Enfoque Editorial.
 40. Carrera, J. M. (2019). Evaluar la Incidencia de Osteoporosis y la Probabilidad de Fractura en los pacientes diagnosticados de Cáncer de Próstata en el Área de Lugo (Doctoral dissertation, Universidade da Coruña).
 41. Melzack, R., & Wall, P. D. (1967). Pain mechanisms: a new theory. *Survey of anesthesiology*, 11(2), 89-90.
 42. García-Reyes, M., Cruz-Martínez, A., & Figuerola-Escoto, R. P. (2024). Activación conductual y mindfulness en la experiencia del dolor de mujeres con cáncer de mama. *Gaceta mexicana de oncología*, 23(1), 3-12.
 43. Tuta-Quintero, E., Martínez-Ayala, C., Rueda-Rodríguez, A., & Mora, A. (2021). Breve revisión de la acupuntura en la fatiga del paciente oncológico: una revisión exploratoria. *Revista Internacional de Acupuntura*, 15(4), 100165.
 44. Ye, L., Li, Y. H., Huang, Y. H., Deng, Q. C., Huang, Y. X., Peng, Y. H., & Li, D. (2024). Efectividad de las intervenciones no farmacológicas para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer: un protocolo para la revisión sistemática y el metanálisis en red. *BMJ abierto*, 14(10), e084500.
 45. Heywood, R., McCarthy, A. L., & Skinner, T. L. (2018). Eficacia de las intervenciones con ejercicio en pacientes con cáncer avanzado: una revisión sistemática. *Archivos de medicina física y rehabilitación*, 99(12), 2595-2620.
 46. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
 47. Paice, J. A. (2020). Breakthrough Cancer Pain: A Narrative Review of Pathophysiology, Assessment, and Management. *Oncology (Williston Park)*, 34(3), 95-103.
 48. Hosokawa, M., Ito, M., Kyota, A., Hirai, K., Yamakawa, M., & Miyashita, M. (2022). Non-pharmacological interventions for cancer-related fatigue in terminal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 11(11), 3382393-3383393.
 49. Habib, M. H., Schlögl, M., Raza, S., Chwistek, M., & Gulati, A. (2023). Interventional pain management in cancer patients—a scoping review. *Annals of Palliative Medicine*, 12(6), 1198214-1191214.
 50. Hagedorn, J. M. (2022). World Health Organization Analgesic Ladder. In *Anesthesiology in-training exam review: regional anesthesia and chronic pain* (pp. 351-354). Cham: Springer International Publishing.
 51. ALMouaalamy, N. (2021). Opioid-induced constipation in advanced cancer patients. *Cureus*, 13(4).est