



ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

Actualización del dolor oncológico en el anciano



Luis Cabezón-Gutiérrez^{a,*}, Javier Gómez-Pavón^b, Javier Pérez-Cajaraville^c,
María Aurora Vilorio-Jiménez^d, Cecilio Álamo-González^e y Pedro Gil-Gregorio^{d,f},
en representación del Comité de Expertos del Dolor de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología[◇]

^a Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

^b Servicio de Geriatria, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, España

^c Unidad del Dolor, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^d Servicio de Geriatria, Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

^e Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá Alcalá de Henares, Madrid, España

^f Coordinador del Comité de Expertos del Dolor de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2015

Aceptado el 4 de febrero de 2015

Palabras clave:

Dolor oncológico

Paciente geriátrico

Valoración del dolor oncológico

Manejo del dolor oncológico

R E S U M E N

El dolor es un síntoma muy prevalente en los pacientes geriátricos oncológicos, apareciendo hasta en el 90% en las fases finales de la enfermedad. Requiere de un manejo multidimensional, con un alto porcentaje de valoración y tratamiento inadecuado. El dolor no reconocido o tratado deficientemente en la población geriátrica, y especialmente en los pacientes oncológicos, conlleva la aparición de síntomas invalidantes como depresión, ansiedad, aislamiento, alteraciones del sueño y del apetito, y muy especialmente pérdida de la capacidad funcional y de la calidad de vida. En esta revisión pretendemos analizar los estudios más relevantes sobre el diagnóstico y manejo del dolor en población de edad avanzada con patología oncológica.

© 2015 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update on oncological pain in the elderly

A B S T R A C T

Pain is a prevalent symptom in cancer geriatric patients, appearing in up to 90% of patients with terminal cancer. This requires a multidimensional approach, as there is a high percentage of inappropriate assessments and treatments. Unrecognized or poorly treated pain in the geriatric population, especially in cancer patients, leads to the development of disabling symptoms such as depression, anxiety, isolation, sleep disturbances, and appetite, and very especially, loss of functional capacity and quality of life. In this review an analysis is made on the most relevant studies on the diagnosis and management of cancer pain in the geriatric population.

© 2015 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer se ha convertido en la actualidad en la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados, si bien las estimaciones mundiales sobre incidencia y mortalidad sobre los 27 tipos

de cáncer más importantes recogidos en la serie GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer¹ predicen que en los próximos años el cáncer puede ocupar el primer lugar, sobrepasando a las enfermedades cardiovasculares, con el cáncer de pulmón (1,6 millones de muertes por cáncer) a la cabeza, seguido y a distancia del de hígado y el de estómago (743.000 y 720.000 muertes, respectivamente). La edad es un factor de riesgo para la mayoría de neoplasias. En el año 2000, el 50% de todos los cánceres ocurrían en mayores de 65 años (el 12% de la población), y se estima que para el año 2030 el porcentaje aumente hasta el 70%¹⁻³.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcabazon@torrejonsalud.com (L. Cabezón-Gutiérrez).

◇ Los miembros del Comité de Expertos del Dolor de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología se detallan en el Anexo 1.

Tabla 1
Escala de evaluación de la intensidad del dolor según las características del anciano¹⁰

	Escalas	Observaciones
<i>Sin problemas de comunicación</i>	Escala Verbal Descriptiva Escala Numérica Escala Visual Analógica (EVA) Termómetro del Dolor ^a Escala Expresión Facial ^a	Facilitar la comunicación con un lenguaje adecuado y favorecer la utilización correcta de gafas, audífonos. . . Uso de una u otra en virtud de la comprensión del anciano
<i>Con déficit sensorial</i>		
Déficits visuales, ceguera	EVA en baile (si disponible) Escala Numérica Verbal Escala Verbal Descriptiva	Facilitar los medios del paciente para solventar el déficit (gafas. . .)
Déficits auditivos, sordera, sordomudez, afasia motora, laringectomizados. . .	Escalas visuales e Información escrita	Facilitar los medios del paciente para solventar el déficit (audífonos. . .)
Déficits mixtos (sordera y ceguera)		Aproximación como en pacientes con graves problemas de comprensión
<i>Con demencia (según grado)</i>		
Leve y moderada	Escala Expresión Facial Termómetro del Dolor Escala Numérica Escala Verbal Descriptiva	Facilitar la comunicación con un lenguaje adecuado y favorecer la utilización correcta de gafas, audífonos. . .
Moderada-grave	Escala Expresión Facial ^b Equivalentes de dolor Escala Abbey ^c Escala PAINAID ^c	Colaboración de los cuidadores habituales en la interpretación de alteraciones de conducta y comportamiento que pueden ser manifestaciones de dolor

^a Recomendada en ancianos con bajo nivel cultural o analfabetismo.

^b Referida por la familia-cuidador-personal de enfermería.

^c En medios sanitario o social con participación de personal formado (auxiliar de enfermería, enfermería).

Aunque el cáncer suele ser indoloro en las primeras fases de su desarrollo, conforme avanza la enfermedad la relación dolor-cáncer parece algo inevitable, con cifras de prevalencia de dolor oncológico variables dependiendo del tipo de tumor, de la localización y del estadio de la enfermedad; muy alta en tumores óseos, broncogénicos, de páncreas o de estómago y baja en linfomas/leucemias⁴⁻⁶. La prevalencia de dolor en pacientes con cáncer no hospitalizados oscila entre el 20 y el 60%. El 41% de los pacientes expresan 3 o más dolores diferentes, el 68% 2 o más, y solo el 19% expresan un dolor único⁶. Una revisión sistemática⁷ identifica una prevalencia del dolor oncológico que va desde el 64% en pacientes con metástasis, en fase avanzada o terminal, al 59% en pacientes que siguen tratamiento curativo y al 33% en los pacientes tras dichos tratamientos curativos. Estos datos, junto con los ya conocidos de que hasta un 43% de los pacientes con cáncer reciben tratamientos inadecuados para el manejo del dolor⁸, han llevado a Ripamonti et al.⁹ a realizar un importante llamamiento en una reciente revisión sobre el manejo del dolor derivado del tratamiento curativo y diagnóstico del cáncer, con el objetivo de evitar que dicho dolor «caiga en tierra de nadie», sin el adecuado tratamiento.

Estos mismos autores, en la línea de la de otros muchos, reclaman que el dolor crónico —y cómo no, el oncológico— debe ser considerado como el 5.º signo vital⁹, una enfermedad en sí misma y un verdadero síndrome geriátrico¹⁰. Las consecuencias del dolor crónico oncológico y su inadecuado manejo en el anciano son múltiples: ansiedad, depresión, trastornos del sueño, inquietud, agitación, pérdida de apetito, malnutrición, y muy especialmente inmovilidad que empeora la alta pluripatología (infecciones, úlceras por presión, trombosis venosa profunda. . .), con pérdida de relaciones sociales y aislamiento, que le conduce finalmente a una significativa pérdida funcional y disminución de la calidad de vida, con sobrecarga del cuidador e incremento del uso de los recursos tanto sanitarios como sociales¹⁰⁻¹³.

Valoración del dolor oncológico en ancianos

La evaluación del dolor crónico oncológico sigue las mismas directrices del dolor crónico en el anciano, basándose en una valoración geriátrica integral exhaustiva y sistematizada (tabla 1 y figs. 1 y 2)¹⁰⁻¹³. En cada consulta, independientemente del motivo

de la misma, se debe pensar y preguntar siempre por la presencia de dolor, determinar sus posibles causas, incidiendo en sus características, síntomas y signos acompañantes, factores agravantes y atenuantes, respuesta a los tratamientos previos e interferencia con las actividades de la vida diaria, ánimo, sueño, apetito. . . De igual modo es necesario evaluar las creencias, las actitudes, la forma en que perciben los ancianos «su» dolor oncológico. Los ancianos con cáncer pueden no referir dolor por miedo a que el mismo implique un estado avanzado de su enfermedad o que consideren que no hay solución.

En aquellos casos con deterioro cognitivo moderado-grave, en los que la capacidad de comunicación verbal está disminuida o es nula, el dolor y otros síntomas son a menudo muy difíciles de identificar y pueden presentarse como «equivalentes de dolor» con trastornos afectivos, agitación, gritos, gemidos, aumento de la confusión y/o disminución de la movilidad^{13,14}. Existen escalas específicas observacionales para valorar el dolor o las molestias en el anciano con demencia avanzada, destacando la escala PAINAD (Anexo 2)¹⁵ y la de Abbey (Anexo 3)¹⁶. La figura 3 resume un algoritmo para la evaluación del dolor oncológico en ancianos con deterioro cognitivo severo¹⁷.

Tratamiento farmacológico del dolor oncológico en ancianos

La mayoría de los autores están de acuerdo con el empleo de la distintas guías clínicas existentes para el manejo del dolor oncológico, como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la del *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) o la del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). De esta forma, el dolor oncológico puede ser aliviado en aproximadamente el 90% de los casos mediante el uso correcto, y a menudo combinado, de los tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos.

Principios generales de manejo farmacológico de analgésicos en ancianos¹⁰⁻¹⁴

Aunque los ancianos se asocian a un alto riesgo de reacciones adversas a medicamentos por los analgésicos, estos son seguros y

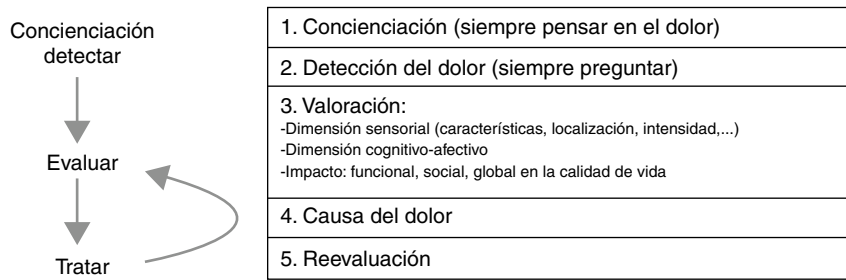


Figura 1. Principales recomendaciones en el manejo del dolor crónico en el anciano¹⁰.

efectivos cuando la comorbilidad y el resto de factores de riesgo son considerados cuidadosamente:

- La principal regla farmacológica es comenzar despacio y ajustar lentamente la dosis de acuerdo a una continua reevaluación, ya sea presencial o telefónica (de 24 a 72 h, dependiendo del analgésico) con objetivos realistas del alivio del dolor que en muchas ocasiones no será completo sino parcial, y sin o con la menor presencia de efectos secundarios. En este sentido serían necesarias nuevas preparaciones farmacológicas de bajas dosis (presentaciones farmacéuticas «geriátricas»).
- Planificación adecuada de la prescripción con información precisa y de fácil comprensión para el anciano. El médico debe ser capaz de transmitir de la manera más clara y sencilla posible la forma de tomar la medicación, su duración, y advertir sobre la presencia de los efectos secundarios más frecuentes. Por parte de las farmacias, deberían mantener siempre el mismo genérico, para evitar errores de toma, eficacia y toxicidad.
- Utilizar siempre la vía menos invasiva y de fácil posología. La vía oral es la preferida en el anciano por su facilidad y relativas concentraciones plasmáticas estables. La vía intravenosa es la vía más rápida de alivio del dolor, y aunque no contraindicada en el anciano, su mayor riesgo de reacciones adversas a

medicamentos (RAM) con control y monitorización continua la hace de uso reservado a unidades hospitalarias o especializadas. La vía subcutánea es, junto con la oral, una de las vías más utilizadas en el anciano; su principal desventaja son las fluctuaciones plasmáticas, con «picos» y una brusca pérdida del efecto analgésico. La vía transdérmica, de fácil aplicación y sin modificaciones significativas en la absorción de la piel del anciano, es indispensable en los trastornos del tránsito y/o absorción intestinal, con buena estabilidad en las concentraciones plasmáticas.

- No usar la dosis máxima de un analgésico, pasar al siguiente escalón o añadir otro analgésico. Es la llamada *polifarmacia racional*, importante en algunos medicamentos dosis dependientes como los opiáceos y adyuvantes. Además, la combinación de 2 o más analgésicos con mecanismos de acción complementarios y sinérgicos muestra mejores resultados y menos toxicidad que altas dosis de un solo medicamento.
- No es ético el uso de placebos para el manejo del dolor persistente en el anciano.

Tras estas consideraciones generales de manejo específico en el paciente anciano, el planteamiento terapéutico del dolor oncológico consta fundamentalmente de 4 fases:

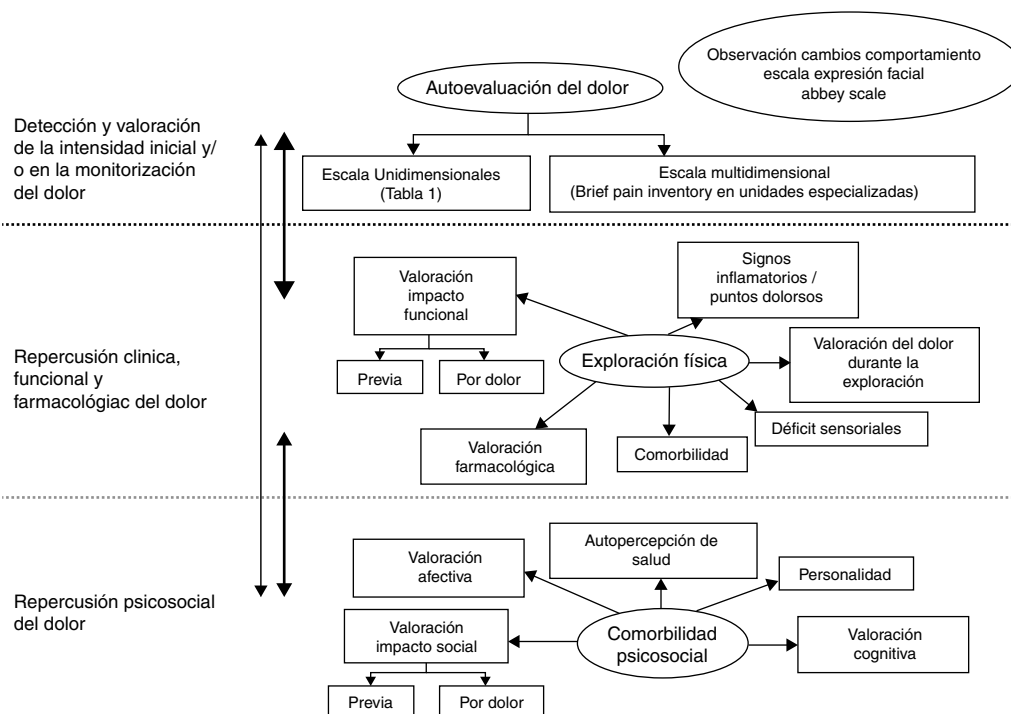


Figura 2. Dominios de la valoración geriátrica integral del dolor en el paciente anciano¹⁰.

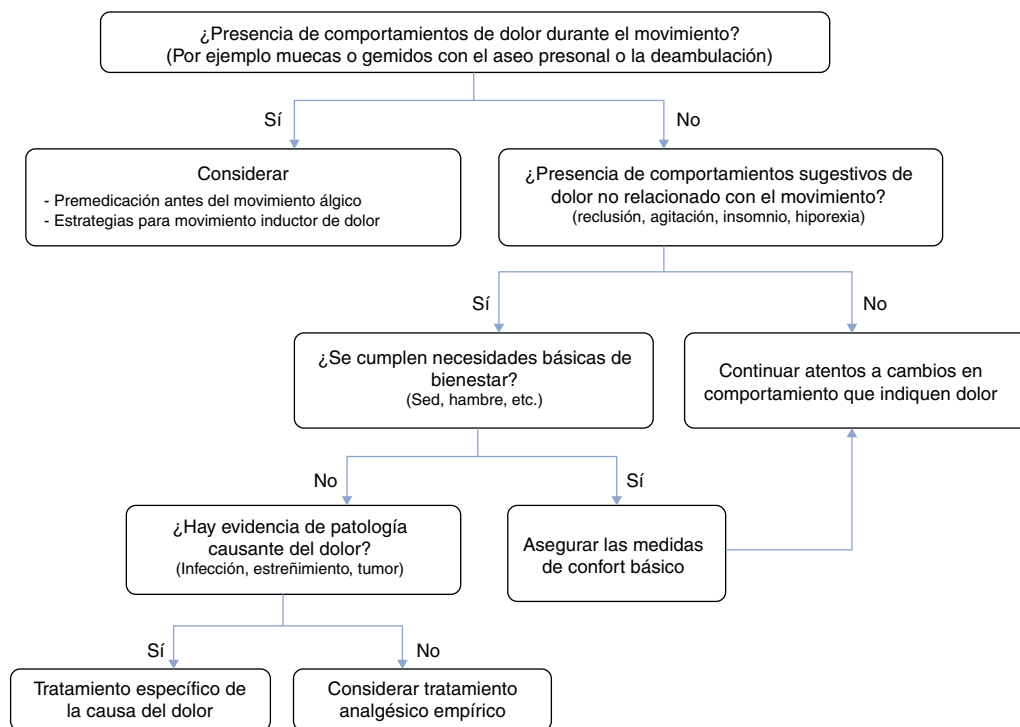


Figura 3. Algoritmo para la evaluación del dolor en ancianos con demencia severa o graves problemas de comunicación (modificado de Marin Carmona¹⁷).

1. Reducir o eliminar, en la medida de lo posible, las causas del dolor oncológico (cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, etc.).
2. Aumentar el umbral del dolor neutralizando la angustia, la ansiedad y/o la depresión asociadas.
3. Bloqueo eficaz de los receptores opiáceos del SNC con agonistas opiáceos puros, evitando los agonistas parciales.
4. Reconocimiento y tratamiento específico del componente neuropático del dolor oncológico.

Escalera («ascensor») analgésica de la OMS

La OMS elaboró en 1986 la famosa escalera analgésica sobre el uso de los fármacos analgésicos. Posteriormente se modificó dicha escala analgésica acuñando el término «ascensor» analgésico¹⁸, ya que no es necesario pasar por los pasos previos para llegar al 3.º o 4.º escalón, sino que, en función de la intensidad y del tipo de dolor, se puede comenzar la analgesia por el escalón que corresponda.

Manejo del dolor leve/moderado (EVA \leq 6)

El dolor leve es aquel definido por una intensidad en la escala visual analógica (EVA) < 4 , considerándose moderado aquel con EVA entre 4-6. La base de su tratamiento (tabla 2)¹⁰⁻¹⁴ se centra en el paracetamol y en los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), siendo de utilidad los opiáceos menores en caso de dolor moderado.

El metaanálisis realizado por Eisenberg et al.¹⁹ en 1994 sobre de la eficacia de los AINE en el tratamiento del dolor oncológico (25 estudios que investigaban una o múltiples dosis de 16 AINE distintos en 1.545 pacientes con cáncer) destaca entre sus conclusiones más relevantes que no hay grandes diferencias de eficacia entre la aspirina y otros AINE, que existe una relación dosis-respuesta, que presentan techo analgésico y que los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales y se incrementan con la edad, con la dosis y con la duración del tratamiento. En la población anciana, aunque sea un fármaco útil, por sus efectos no solo gastrointestinales sino cardiacos y renales se desaconseja su uso, y en caso de uso necesario sin contraindicaciones absolutas, usar el menos lesivo, en

bajas dosis, no más de 10-12 días y siempre con la correspondiente protección gástrica²⁰.

Para el dolor moderado son de utilidad los opiáceos menores —tramadol y codeína—, disponibles prácticamente en todas las presentaciones útiles geriátricas (gotas, comprimidos retard, subcutáneas). Sin embargo, en el dolor oncológico en fase avanzada de enfermedad se utilizan con menor frecuencia debido a un mejor inicio de la analgesia con dosis bajas de opiáceos mayores ante la frecuente necesidad de escalar dosis de manera más precoz que en el dolor crónico no oncológico. Así se evita un segundo escalón con opiáceos de techo analgésico (200 mg de tramadol equivalen ya a 40 mg de sulfato de morfina de liberación retardada-MST) y presentar en dichas dosis efectos secundarios más llamativos que los opiáceos mayores (estreñimiento y molestias gástricas, en el caso de la codeína, y mareos/náuseas en el caso del tramadol).

A este respecto, Marinangeli et al.²¹ realizaron en 2004 un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado en el que evaluaron la eficacia y la seguridad de los opiáceos potentes como tratamiento de primera línea analgésica en comparación con el régimen recomendado por la OMS (fármacos de primer y segundo escalón) en 100 pacientes con cáncer terminal y dolor leve/moderado. Se analizó tanto la intensidad del dolor como la necesidad de cambio en el tratamiento, la calidad de vida, la situación funcional evaluada por el Índice de Karnofsky, el estado general del paciente y los efectos adversos. Los pacientes en los que se inició tratamiento con opiáceos potentes obtuvieron beneficio estadísticamente significativo en comparación con los pacientes que fueron tratados de acuerdo con las directrices de la OMS en los siguientes parámetros (mayor alivio del dolor, menor necesidad de modificación terapéutica y mayor satisfacción con el tratamiento). Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida ni en la situación funcional entre los 2 grupos.

Manejo del dolor intenso (EVA \geq 7)

A pesar de la clara indicación de opiáceos mayores, existe un alto porcentaje de pacientes con cáncer en los que la prescripción de opiáceos dista mucho de la prevalencia del dolor intenso,

Tabla 2
Principales fármacos analgésicos con recomendaciones específicas en el anciano¹⁰⁻¹²

Fármaco	Dosis de inicio recomendada	Dosis recomendada	Características relevantes en población anciana
<i>Primer escalón</i>			
Paracetamol		1 g/8 h o 500 mg/6 h	Es el analgésico de elección en ancianos, si bien no tiene efecto antiinflamatorio. Máximo 3 g al día, ya que su aclaramiento se reduce con la edad
Ibuprofeno		200-400 mg/8 h	Es el menos gastrolesivo y cardiotoxico (no superar 1.200 mg 24 h)
Metamizol		575 mg/6-8 h	No se ha demostrado mayor riesgo de agranulocitosis en ancianos. Poco nefrotóxico
Celecoxib		100 mg/12 h	Necesidad de protección gástrica
Naproxeno		250-500 mg/12 h	No superar dosis > 1.000 mg/24 h
Diclofenaco		50 mg/12 h o 75 mg retard/24 h	Mayor riesgo cardiovascular en comparación con otros AINE
Fármaco		Dosis de inicio recomendada	Características relevantes en población anciana
<i>Opiáceos «menores»</i>			
Tramadol		12,5-25 mg/6-8 h	No apurar dosis máxima. Cambio a opiáceos potentes si dosis de 200-300 mg/día y sin control del dolor. Si uso concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina pueden precipitar síndrome serotoninérgico
Codeína		15-30 mg/6-8 h	En el anciano frágil es menos emetizante que el tramadol pero mayor estreñimiento y somnolencia
<i>Opiáceos «mayores»</i>			
Morfina	Liberación inmediata	5-10 mg/4 h	Metabolitos activos pueden acumularse en población anciana con insuficiencia renal
	Liberación retardada	5-10 mg/12 h 4 mg/24 h	
Hidromorfona			Si se utiliza en rotación de opiáceos la equivalencia es de 5:1 con respecto a morfina
Oxicodona	Liberación inmediata	5 mg/4-6 h	Reducción de su aclaramiento en personas con insuficiencia renal
	Liberación retardada	5-10 mg/12 h	
Buprenorfina transdérmica		½ o ¼ de parche 35 µg/h 2 veces a la semana	No necesita de ajuste en la insuficiencia renal y en caso de supresión brusca no produce síndrome de abstinencia
Fentanilo transdérmico		12-25 µg/h en parche/72 h	No suelen alcanzarse niveles séricos estacionarios en población anciana hasta pasados 6-9 días
Oxicodona/Naloxona		10/5 mg/12 h	Reducción de su aclaramiento en personas con insuficiencia renal y de su eficacia en pacientes con insuficiencia hepática moderada/severa
Tapentadol	Liberación inmediata	No disponible en España 50 mg/4-6 h	50 mg de tapentadol equivalen a 20 mg de sulfato de morfina y a 10 mg de oxicodona
	Liberación retardada	25-50 mg/12 h	
<i>Dolor neuropático: antidepresivos</i>			
Duloxetina		30 mg/24 h en desayuno	Insomnio. Control síntomas al inicio (náuseas, mareo, inestabilidad)
Venlafaxina		25 mg/12 h o 37,5 mg (retardada)/24 h	Control de la presión arterial y sedación
<i>Dolor neuropático: anticomociales</i>			
Gabapentina		100 mg al acostarse	Monitorizar sedación y ataxia. Reducción aclaramiento del fármaco en la insuficiencia renal
Pregabalina		25 mg al acostarse	
Lamotrigina		25 mg al acostarse	Monitorizar sedación, ataxia y rash

especialmente en la población más envejecida. Esta situación la refleja claramente un estudio canadiense realizado en pacientes oncológicos mayores de 65 años en el que hasta un tercio de los que presentaron dolor intenso no recibieron tratamiento con opiáceos al menos durante el mes siguiente de seguimiento, es decir, fueron infratratados²². Datos similares son expuestos en una reciente revisión sistemática²³ con 11 estudios prospectivos del manejo del dolor oncológico y síntomas asociados en residencias geriátricas que muestran la alta prevalencia del dolor intenso (cerca del 45%) y su baja prescripción de opiáceos (menos del 40%).

La **tabla 2** resume las dosis iniciales de opiáceos, incluyendo las últimas novedades terapéuticas en opiáceos mayores en población anciana a destacar:

- **Asociación oxicodona/naloxona²⁴**. Es la asociación de un agonista y antagonista opiáceo. La dosis de naloxona es la mitad que la de oxicodona, siendo la máxima dosis utilizada en ensayos clínicos la de 40/20 mg cada 12 h. La ventaja que aporta la asociación

respecto a la oxicodona en monoterapia es la reducción en la disfunción intestinal asociada a opiáceos (estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, etc.), debido al bloqueo que ejerce la naloxona a nivel de los receptores intestinales opiáceos, evitando el efecto agonista de la oxicodona a dicho nivel. No obstante, el potencial beneficio a nivel intestinal del fármaco es menor aunque útil en población anciana, siendo necesario el tratamiento concomitante de laxante²⁵.

- **Tapentadol de liberación prolongada²⁶**. Se trata de una molécula con un mecanismo de acción dual (MOR-NRI): por una parte es agonista puro del receptor opiáceo μ , y por otra inhibe la recaptación de noradrenalina. No es un pro-fármaco, y su metabolismo hepático se realiza por glucuronización (bajo riesgo de interacciones farmacológicas), lo que le convierte en un opiáceo mayor muy atractivo en población anciana polimedicada. En los diferentes estudios, incluyendo subpoblaciones > 65 años, se ha asociado a una mejor tolerabilidad gastrointestinal, con una menor incidencia e intensidad de estreñimiento, náuseas y vómitos²⁷. Debido a

Tabla 3
Opiáceos disponibles en España y recomendados en el tratamiento del dolor irruptivo en el anciano

Opiáceos de acción rápida (<i>Short-acting opioids</i> [SAO])	Inicio de analgesia	Tmax	Duración efecto
<i>Morfina de liberación rápida</i> Cápsulas/comprimidos/solución oral	30-45 min	1,5 h	4 h
<i>Oxicodona de liberación rápida</i> Cápsulas/comprimidos/solución oral	30-45 min	1,4+ - 0,7 h	4 h
Opiáceos de acción rápida (<i>Fast-acting opioids</i> [FAO])	Inicio de analgesia	Tmax	Duración efecto
<i>Citrato de fentanilo (transmucosa)</i>	5-10 min	14-240 min	1-2 h
Aplicador transmucoso oral	15 min	20-40 min	2,5-5 h
Comprimido intramucoso/bucal	10-15 min	46,8 min	4 h
Espray intranasal	3-5 min	14-21 min	1-2 h
Comprimido sublingual	10-15 min	22,5-240 min	4 h

Tmax: tiempo en alcanzar el pico máximo de concentración plasmática.

su acción en la inhibición de la recaptación de noradrenalina, es además un fármaco útil en el manejo del componente neuropático del dolor oncológico²⁶.

- **Fentanilo de acción rápida por mucosas.** Opiáceos lipofílicos, que presentan un comienzo de acción rápido de 5 a 15 min, gran potencia analgésica y duración desde 2 h hasta 4-5 h. Se dispone de diferentes presentaciones (tabla 3), y su indicación fundamental es el dolor irruptivo (DI), por definición oncológico. La prevalencia real del DI oncológico es muy variable, con un abanico que abarca del 19 al 93%²⁸⁻³¹. Las características del DI oncológico³² son que aparece específicamente sobre un dolor oncológico de base controlado con opiáceos, tiene un inicio rápido (promedio de 3-5 min), en la mayoría de los casos es paroxístico, de alta intensidad (EVA \geq 7), de corta duración (entre 10-30 min) y con una frecuencia variable, si bien la media se sitúa entre 1-4 episodios diarios. Aunque, como suele ocurrir, los ancianos están muy poco representados en los ensayos clínicos³³, el tratamiento del DI en las personas mayores se podría resumir de la siguiente manera³²⁻⁴⁰:
 - DI sin factor precipitante (dolor episódico o DI idiopático): considerar utilizar fentanilo de acción rápida por mucosas.
 - DI con factor precipitante (dolor incidental):
- Predecible (por ejemplo, movimiento, aseo, cura de úlceras, etc.): considerar utilizar opiáceos de liberación rápida tipo morfina, oxicodona, dependiendo del opiáceo de base del paciente.
- Impredecible (por ejemplo, tos, micción, digestiva, etc.): considerar utilizar fentanilo de acción rápida por mucosas.

Situaciones frecuentes en el anciano y el uso de opiáceos

- **Insuficiencia renal (IR).** Se ha demostrado acumulación de determinados metabolitos potencialmente tóxicos en el caso de muchos opiáceos, como la morfina (M3G y M6G), la oxicodona, la hidromorfona y la codeína. En pacientes con IR los opiáceos de elección son el fentanilo y la buprenorfina⁴¹. El fentanilo es metabolizado a nivel hepático esencialmente en metabolitos inactivos. La buprenorfina es metabolizada en la pared del intestino y el hígado a buprenorfina 3 glucurónico (sustancia inactiva) y norbuprenorfina, un analgésico activo pero de menor potencia, eliminándose ambos a nivel biliar. La farmacocinética de la buprenorfina no se modifica en la IR; por ello se considera la primera línea de tratamiento en pacientes con IR. Incluso en pacientes en hemodiálisis, es un fármaco seguro al no existir diferencias en las concentraciones plasmáticas de buprenorfina antes y después de la hemodiálisis⁴². Se debe comenzar con dosis iniciales bajas y amplios intervalos de dosificación.
- **Insuficiencia hepática (IH).** La mayor parte de los opiáceos se metabolizan en el hígado por oxidación, con excepción de la morfina, la buprenorfina y el tapentadol, que lo hace por glucuronización

y desalquilación. Teóricamente los opiáceos más seguros serían el tapentadol (si bien no existen datos en pacientes con IH moderada/severa), la buprenorfina y el fentanilo. La relativa seguridad del fentanilo en pacientes con fallo hepático o cirrosis está sustentada por el estudio de Haberer et al.⁴³, en el que se demuestra la escasa alteración en la farmacocinética del fentanilo. Al igual que en la IR, se recomienda comenzar con dosis bajas y ampliar los intervalos de dosificación.

- **Delirium.** El delirium es una complicación frecuente en los ancianos⁴⁴. Aunque los opiáceos se citan a menudo como los culpables de la aparición del delirium en los ancianos, estudios minuciosamente realizados han demostrado que el control eficaz del dolor disminuye la incidencia de delirium en los pacientes con función cognitiva intacta⁴⁵. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que el dolor no controlado es, en sí mismo, un factor de riesgo para el desarrollo de delirium. Para evitar el delirium, así como el resto de efectos secundarios de los opiáceos (fecaloma, incontinencia urinaria, somnolencia), se recomiendan las siguientes 5 pautas generales, individualizando según las necesidades del paciente¹⁰⁻¹³:
 1. Comenzar con la mínima dosis de opiáceo con una adecuada valoración riesgo/beneficio.
 2. Exquisita titulación. Controles cada 24-48 h hasta establecer la dosis adecuada.
 3. Monitorizar los efectos secundarios (estreñimiento, deshidratación, retención urinaria, hipotensión ortostática, caídas, sedación) y la suma de efectos con otros fármacos, como benzodiazepinas, antidepresivos, etc.
 4. Anticiparse a efectos secundarios con pre-medicación con antieméticos las primeras 48-72 h, y con laxantes, ya que el estreñimiento es un efecto secundario en el que no se genera tolerancia. Asegurar una correcta hidratación (puede ser útil asociar la hipodermoclasia nocturna). Existe una mayor toxicidad al inicio del tratamiento y en cada subida de dosis.
 5. Si efectos secundarios: no insistir, lavar el fármaco y, según decisión individual, puede intentarse la bajada de dosis o rotar a otro opiáceo, especialmente indicado en el síndrome de neurotoxicidad por opiáceos (tabla 4).

Manejo del dolor neuropático

Se estima de forma global una prevalencia del dolor neuropático de hasta 2/3 del total de los pacientes oncológicos con dolor. Una de las principales causas del mismo es la iatrogenia ocasionada por los tratamientos antineoplásicos, sobre todo por el daño directo ocasionado sobre las fibras nerviosas (fundamentalmente oxaliplatino, taxanos, alcaloides de la vinca, lenalidomida, bortezomid y radioterapia). Sin embargo, la principal causa de dolor neuropático oncológico (DNO) es el propio tumor, fundamentalmente por

Tabla 4
Rotación de opiáceos, principales recomendaciones en el paciente mayor¹⁰

<p>Actitud prudente: es preferible iniciar una dosis baja y titular que comenzar por dosis altas</p> <p>Preguntar al paciente y familia sobre experiencias previas con otros opiáceos</p> <p>En el cálculo de la dosis, redondear siempre a la baja</p> <p>Pasos a seguir:</p> <p>Calcular la dosis diaria del opiáceo inicial: dosis basal diaria más el consumo de dosis de rescate que ha necesitado en las 24 h previas al cambio</p> <p>Basándonos en una tabla equianalgésica, calcular la dosis conversión de morfina oral diaria</p> <p>Calcular en dicha tabla equianalgésica la dosis de conversión del nuevo opiáceo a rotar</p> <p>De dicha dosis calculada del nuevo opiáceo a rotar, reducir entre un 25 a un 50%, y otro 15-30% (especialmente en edad avanzada, insuficiencia hepática y renal, comorbilidad cardiopulmonar)</p> <p>Pautar analgesia de rescate para el dolor episódico, utilizando el mismo opiáceo de liberación rápida, las veces que precise:</p> <p>Oral: dosis de 5-15% de la dosis total diaria. Las veces que precise en intervalo máximo de 1-2 h</p> <p>Infusión parenteral (subcutánea-intravenosa): 25-50% de la dosis total. En intervalo máximo de 30-60 min</p> <p>Ajuste de dosis diarias: teniendo en cuenta la dosis basal más la suma de todas las dosis extras en esas 24 h</p>

infiltración de las fibras nerviosas/médula espinal, siendo especialmente frecuente en neoplasias con afectación metastásica ósea (próstata, mama, riñón, pulmón, mieloma, etc.).

Las actuales recomendaciones de la guía americana NCCN sobre el manejo del DNO⁴⁶ enfatizan en realizar una analgesia centrada en las necesidades del paciente, en este caso anciano, seleccionando el fármaco en función de otros síntomas/comorbilidad (por ejemplo, depresión y/o insomnio concomitante) educando al paciente en cuanto a la dinámica acierto/error de dicha medicación y la latencia en su efecto, con el objetivo de evitar el desánimo y el abandono terapéutico. Gaskell et al.⁴⁷, en una reciente revisión de la literatura, afirman que debido a la falta de estudios en el manejo del dolor neuropático en el anciano, las recomendaciones son extrapolaciones de las guías⁴⁸ correspondientes a pacientes más jóvenes, con el tamiz de las consideraciones de expertos^{10-13,47,49}:

- Como primera línea, si no está tomando opiáceos con acción sobre el dolor neuropático, bien usar la duloxetina o la venlafaxina (cuando se asocia depresión), o bien la pregabalina o la gabapentina (si no se asocia a depresión, pero útiles si se asocian a ansiedad o insomnio). No están recomendados los antidepressivos tricíclicos por presentar, sobre todo en el anciano, importantes interacciones farmacológicas, trastornos extrapiramidales, xerostomía (sumada a la de los opiáceos), estreñimiento y sedación.
- Entre los opiáceos menores y mayores con mayor evidencia científica en dolor neuropático, destacar la metadona (se reserva para una tercera línea debido a su complejo manejo en el anciano⁵⁰ y equivalencia con otros opiáceos por la elevada lipofilia y volumen de distribución del fármaco); la oxycodona (efecto receptor kappa); el tapentadol (inhibición de la recaptación de noradrenalina) y el tramadol (inhibición de la recaptación de serotonina). Si el paciente toma dichos opiáceos se puede optar por incrementar la dosis, o si el dolor neuropático está asociado a un dolor nociceptivo, iniciar tratamiento con dichos opiáceos.
- Si no cede con esta primera línea, lo indicado una vez alcanzados niveles farmacológicos no tóxicos sería la combinación del opiáceo con los antidepressivos o los anticomiciales, con titulación y seguimiento estrecho para evitar la aparición de efectos secundarios.
- En aquellos casos con *afectación nerviosa localizada* (radiculopatías selectivas y plexopatías) son especialmente eficaces las técnicas del 4.º escalón de la OMS (bloqueo nervioso selectivo

por unidades del dolor), evitando altas dosis de fármacos sistémicos analgésicos y sus respectivos efectos secundarios. Como alternativa o como paso previo al bloqueo nervioso, es de utilidad el tratamiento tópico con apósitos de lidocaína transdérmicos al 5%, principalmente en pacientes con afectación tumoral ósea con infiltración local y selectiva de una/varias raíces nerviosas con 1-2 dermatomas afectados.

Coadyuvantes específicos en dolor oncológico

Los fármacos coadyuvantes son aquellos que no tienen efecto analgésico intrínseco pero que mejoran la acción de los propiamente indicados para el dolor; o bien minimizan o evitan sus efectos secundarios, mientras que los co-analgésicos son fármacos que no tienen como principal indicación clínica la analgesia pero que en determinadas situaciones sí actúan contra el dolor. Los tratamientos antineoplásicos específicos (quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia, radioterapia, terapia dirigida, etc.) presentan un efecto analgésico indirecto debido a su acción sobre la noxa principal del dolor. En oncología, los fármacos coadyuvantes más utilizados en cualquier escalón de la OMS son⁵¹:

- *Bifosfonatos (zolendronato) y denosumab*. Ambos previenen los eventos óseos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, necesidad de radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos, y por consiguiente evitan el dolor que ocasionan dichas complicaciones. Además, distintos estudios postulan cierto efecto antitumoral de ambos fármacos.
- *Corticoides*. El más utilizado en oncología es la dexametasona, tanto por su potencia como por su ausencia de efecto mineralocorticoide (evitando así la retención hídrica). Se utiliza fundamentalmente como analgésico coadyuvante en las siguientes situaciones: dolor óseo por afectación metastásica⁵² y dolor cólico visceral por obstrucción intestinal⁵³ (cáncer de colon, ovario y gástrico, principalmente).
- *Radioisótopos*. Existen múltiples radiofármacos, siendo los más utilizados con este fin el estroncio-89 y el samario-153, con datos prometedores no solo analgésicos sino antitumorales en el caso del radium-223. Indicados en caso de metástasis osteoblásticas múltiples sintomáticas en las que el uso de otros tratamientos no alivia el dolor o bien son muy tóxicos (por ejemplo, amplios campos de irradiación externa)⁵⁴.
- *Radioterapia antiálgica*. El efecto antitumoral directo ejerce efecto analgésico directo al reducir la masa tumoral y la infiltración de tejidos adyacentes. En este contexto, la radioterapia selectiva sobre regiones dolorosas no controladas con medicación ejerce un efecto analgésico sustancial.

Conclusión

El dolor oncológico en el anciano, por sus características específicas, requiere una aproximación diferente al adulto joven. En el momento actual se dispone de suficientes herramientas para ser adecuadamente evaluado y tratado, tanto con fármacos antiálgicos como por técnicas específicas invasivas, así como por tratamientos coadyuvantes, con un manejo que siempre debe ser multidisciplinar, centrado e individualizado en las necesidades del paciente anciano con el objetivo final de mejoría de la calidad de vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. La Fundación Ghünenthal patrocina las reuniones del Comité de Expertos del dolor en el anciano, facilitando el viaje de los miembros en cada reunión.

Anexo 1. Miembros del Comité de Expertos del Dolor de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología

- José Antonio López Trigo. Geriatra. Ayuntamiento de Málaga. Presidente de la SEGG
- Pedro Gil Gregorio. Jefe de Servicio de Geriatria del Hospital Clínico San Carlos de Madrid
- Javier Gómez Pavón. Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid
- Aurora Viloria Jiménez. Servicio de Geriatria. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. Miembro Grupo de Trabajo Cuidados Paliativos de la SEGG
- Juan Pérez Cajaraville. Responsable de la Unidad del Dolor. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
- Cecilio del Álamo González. Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid

- Luis Cabezón Gutiérrez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid
- José Gutiérrez Rodríguez. Servicio de Geriatria. Hospital Monte Naranco. Oviedo
- Cesáreo Fernández Alonso. Geriatra. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos de Madrid
- Rosa López Mongil. Geriatra. Centro Asistencial Dr. Villacián. Valladolid. Miembro Grupo de Trabajo Asistencia Sanitaria en Residencias de la SEGG
- José María Gómez Argüelles. Servicio de Neurología. Hospital Virgen de la Cruz. Cuenca. Coordinador Grupo de Trabajo Dolor Neuropático de la SEN
- Enrique Zamorano Bayarri. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Sant Antoni de Vilamajor (Barcelona). Miembro Grupo de Trabajo de Dolor de la SEMERGEN

Anexo 2. Escala PAINAD (*Pain Assessment in Advanced Dementia*)¹⁵

Ítem/puntuación	0	1	2
Respiración independiente de la verbalización-vocalización del dolor	Normal	Respiración ocasionalmente dificultosa. Periodos cortos de hiperventilación	Respiración dificultosa y ruidosa. Largos periodos de hiperventilación. Respiraciones de Cheyne-Stokes
Vocalización-verbalización negativa	Ninguna	Gemidos o quejidos ocasionales. Habla con volumen bajo o con desaprobación	Llamadas agitadas y repetitivas. Gemidos y quejidos en volumen alto. Llanto
Expresión facial Lenguaje corporal	Sonriente o inexpresiva Relajado	Triste, atemorizado. Ceño fruncido Tenso. Camina de forma angustiada. No para quieto con las manos	Muecas de disgusto o desaprobación Rígido. Puños cerrados. Rodillas flexionadas. Agarra o empuja. Agresividad física
Consolabilidad (capacidad de alivio)	No necesita que se le consuele (alivio)	Se le distrae o se le tranquiliza hablándole o tocándole	Es imposible consolarle, distraerle o tranquilizarle

Anexo 3. Escala Abbey en la evaluación del dolor de la demencia avanzada¹⁶

Vocalización: lamentos, gruñidos, llanto	<i>Ausente 0</i>	<i>Leve 1</i>	<i>Moderado 2</i>	<i>Grave 3</i>
Expresión facial: expresión tensa, fruncida, lamentándose, aspecto asustado	<i>Ausente 0</i>	<i>Leve 1</i>	<i>Moderado 2</i>	<i>Grave 3</i>
Cambios de lenguaje corporal: movimientos de nerviosismo, de vaivén, protegiendo una parte del cuerpo, retraído	<i>Ausente 0</i>	<i>Leve 1</i>	<i>Moderado 2</i>	<i>Grave 3</i>
Cambios de comportamiento: aumento de confusión, rehúsa comer, alteración de patrones usuales	<i>Ausente 0</i>	<i>Leve 1</i>	<i>Moderado 2</i>	<i>Grave 3</i>
Cambios fisiológicos: temperatura, pulso o de tensión sanguínea fuera de los límites normales, sudor, enrojecimiento facial o palidez	<i>Ausente 0</i>	<i>Leve 1</i>	<i>Moderado 2</i>	<i>Grave 3</i>
Cambios físicos: cortes en la piel, áreas de presión, artritis, contracturas, heridas anteriores	<i>Ausente 0</i>	<i>Leve 1</i>	<i>Moderado 2</i>	<i>Grave 3</i>

Suma de la puntuación total: 0-2, sin dolor; 3-7, dolor leve; 8-13, dolor moderado; 14+, dolor severo.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86.
2. Smith BD, Smith GL, Hurria A. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27:2758–65.
3. Johson C, Fitzsimmons D, Gilbert J, Arraras JL, Hammerlid E, Breder A, et al. Development of the European Organisation for Research and Treatment of cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46:2242–52.
4. Valeberg BT, Rustoen T, Bjordal K, Hanestad B, Paul S, Miaskowski C. Self-reported prevalence, etiology and characteristics of pain in oncology outpatients. *Eur J Pain*. 2008;12:582–90.
5. Schuit KWE, Dirk T, Sleijer J, Meijler R, Schakenraad J, Bergh F. Symptoms and functional status of patients with disseminated cancer visiting outpatients departments. *J Pain Symptom Manage*. 2008;16:290–7.
6. Murillo F. Incidencia prevalencia y etiología del dolor. En: Gómez Batiste E, Planas J, Roca J, Villadiu P, editores. *Cuidados paliativos en oncología*. Barcelona: JIMS Editorial; 1996. p. 129–31.
7. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007;18:1437–49.
8. Deandrea S, Montarani M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol*. 2008;19:1985–91.
9. Ripamonti CI, Bossi P, Santini D, Fallon M. Pain related to cancer treatments and diagnostic procedures: A no man's land. *Ann Oncol*. 2014;25:1097–106.
10. Gómez-Pavón J. El anciano con dolor. En: Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L, editores. *Tratado de Medicina Geriátrica: Fundamentos de Medicina Geriátrica a los Mayores*. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 442–9.
11. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. British Geriatric Society Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42 Suppl 1:1–57.
12. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1331–46.
13. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: A clinical review. *JAMA*. 2014;312:825–36.
14. Hadjistavropoulos T, Herr K, Prkachin KM, Craig KD, Gibson SJ, Lukas A, et al. Pain assessment in elderly adults with dementia. *Lancet Neurol*. 2014;13:1216–27.
15. García-Soler A, Sánchez-Iglesias I, Buiza C, Alaba J, Navarro AB, Arriola E, et al. Adaptación y validación de la versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAINAD-Sp. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:10–4.
16. Chamorro P, Puche E. Traducción al castellano y validación de la escala Abbey para la detección del dolor en pacientes no comunicativos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20:3–7.
17. Marin Carmona JM. Dolor y síntomas no expresados: la otra demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44 Suppl 2:9–14.
18. Torres LM, Calderón E, Pernía A, Martínez-Vázquez J, Mico JA. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:289–90.
19. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1994;12:2756–65.
20. McCarberg BH. NSAIDs in the older patient: Balancing benefits and harms. *Pain Med*. 2013;14 Suppl 1:S43–4.
21. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: A randomized trial. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27:409–16.
22. Barbera L, Seow H, Husain A, Howell D, Atzema C, Sutradhar R, et al. Opioid prescription after pain assessment: A population-based cohort of elderly patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:1095–9.
23. Drageset J, Corbett A, Selbaek G, Husebo BS. Cancer-related pain and symptoms among nursing home residents: A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:699–710.
24. Burness CB1, Keating GM. Oxycodone/Naloxone prolonged-release: A review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs*. 2014;74:353–75.
25. Guerriero F, Sgarlata C, Marcassa C, Ricevuti G, Rollone M. Efficacy and tolerability of low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic nononcological pain in older patients. *Clin Interv Aging*. 2014;10:1–11.
26. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician*. 2014;17:329–43.
27. Strick V. Management of severe chronic pain with tapentadol prolonged release – long-term data from pain specialists. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:2085–92.
28. Nabal M, Madrid F. Dolor episódico: definición, etiología y epidemiología. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:88–93.
29. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009;20:1420–33.
30. Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Fiorella C, et al. Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: A preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:667–71.
31. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: An observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46:619–28.
32. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G, Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13:331–8.
33. Mercadante S, Giarratano A. Assessing age and gender in studies of breakthrough pain medications. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1353–6.
34. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2012.
35. Escobar Y, Mañas A, Juliá J, Gálvez R, Zaragoza F, Margarit C, et al. Optimal management of breakthrough cancer pain (BCP). *Clin Transl Oncol*. 2013;15:526–34.
36. Dickman A. Integrated strategies for the successful management of breakthrough cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5:8–14.
37. Pérez CJ. Update on the use of opioids in acute, chronic, and breakthrough pain: An international symposium. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2011;58:462–4.
38. Smith HS. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *J Pain Res*. 2013;6:189–200.
39. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(Issue 10), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004311.pub3>. CD004311.
40. Davies A, Kleeberg UR, Jarosz J, Mercadante S, Poulain P, O'Brien T, et al. Improved patient functioning after treatment of breakthrough cancer pain: An open-label study of fentanyl buccal tablet in patients with cancer pain. *Support Care Cancer*. 2015 [Epub ahead of print].
41. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25:525–52.
42. Böger RH. Renal impairment: A challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med*. 2006;20 Suppl 1:s17–23.
43. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*. 1982;54:1267–70.
44. Martínez N, Alonso C, Cambra K, Ibáñez B, Alonso J, Casas A. Delirium and subsyndromal delirium: Prevalence of a disease spectrum. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47:158–61.
45. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:76–81.
46. Janjan N. Improving cancer pain control with NCCN guideline-based analgesic administration: A patient-centered outcome. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:1243–9.
47. Gaskella H, Derry S, Moore RA. Treating chronic non-cancer pain in older people. More questions than answers? *Maturitas*. 2014;79:34–40.
48. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. European Federation of Neurological Societies EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113–88.
49. Argoff CE. Comprehensive management of neuropathic pain in older adults: An introduction. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38 2 Suppl:S1–3.
50. Taberna M, Villavicencio-Chávez C, González-Barboteo J. Uso de metadona en el anciano con dolor oncológico: una revisión sistemática. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:129–36.
51. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377:2236–47.
52. Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, Fulfaro F, Mangione S. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 2007;24:13–9.
53. Chapell R, Aapro MS. Efficacy of pre-emptive among patients aged 65 and over receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy: A meta-analysis of unpublished data from previously published studies. *J Geriatr Oncol*. 2013;4:78–83.
54. Hillemonds D, Franklin S, Shelton D, Vijayakumar S, Vijayakumar V. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. *J Natl Med Assoc*. 2007;99:785–94.