

TÍTOL DEL TREBALL DE RECERCA:

“Dolor oncológico en una unidad de cuidados paliativos”

AUTOR:

Ernest Güell Pérez

Metge Adjunt a la Unitat de Cures Pal·liatives

Servei d'Oncologia

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

ANY D'ELABORACIÓ:

2010

Data d'entrega:

Convocatòria de juny

DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA:

Dr. Antonio Pascual López

Cap de la Unitat de Cures Pal·liatives

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

PRÒLEG

El present treball de recerca és un treball acceptat com a publicació (DOLOR 2009;24:21-7) i s'ha mantingut l'estructura del mateix fidel a l'original, tant pel què fa a l'idioma, com a l'extensió del resum i la inclusió de les conclusions a l'últim paràgraf de la discussió. Pel què fa a les taules, que apareixen a l'article original enmig del text, per raons d'edició, s'han inclòs en un apartat específic, després de la discussió.

ÍNDEX

| | |
|--|-----------|
| Portada | 1 |
| Pròleg | 3 |
| Índex | 4 |
| Resum | 5 |
| Introducció | 6 |
| Metodologia | 7 |
| Resultats | 8 |
| Discussió | 12 |
| Taules | 15 |
| Bibliografia | 18 |
| Annexes | |
| 1.- Certificat del director del treball de recerca | 19 |
| 2.- Carta d'acceptació de l'editor de la revista DOLOR | 20 |
| 3.- Notificació de coneixement dels coautors de l'article | 21 |

DOLOR ONCOLÓGICO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS

Güell E, Fariñas O, Ramos A, Solis R, Pascual A.

RESUMEN

El propósito de este estudio fue describir las características del dolor en los enfermos de cáncer avanzado y terminal atendidos por una unidad de cuidados paliativos (UCP) hospitalaria, así como evaluar el impacto de la intervención sobre el dolor usando los instrumentos de evaluación Support Team Assessment Schedule (STAS) Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) en el momento de la inclusión (T1) y a los 7 días (T2). Se incluyeron todos aquellos pacientes que fallecieron durante un periodo de 2 años (n=995), realizando un total de 1.338 evaluaciones de procesos. A pesar de que un 76% refería algún grado de dolor (ESAS>0 en T1), sólo un 39% recibía tratamiento opioide. La media en T1 y T2 para el grupo de enfermos con STAS o ESAS>0 fue de 1.79 y 1.04 y de 5.29 y 3.42, respectivamente, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas (t de student para datos apareados, $p<0.001$). Para el grupo de dolor moderado-grave la magnitud de la diferencia entre T1 y T2 fue mayor (6.43 y 3.86, $p<0.001$). En un 23% se inició tratamiento opioide y en un 27% se realizaron ajustes de las dosis opioideas. La rotación opioidea se indicó en un 11% durante la primera semana. Previa a la intervención de la UCP, el opioide más usado fue el fentanilo. En el momento del *exitus* hasta el 82% de los enfermos recibía opioides; morfina en un 82% (87% por vía sc.). La necesidad de sedación paliativa por causa de dolor refractario fue requerida sólo en 2 casos (0.21% de los *exitus*, 2.5% de las sedaciones en general y 4% de las sedaciones en la UCP).

La intervención de una UCP en una población de enfermos de cáncer avanzado y terminal proporciona un alivio significativo del dolor, especialmente en aquellos con intensidad moderada-grave.

INTRODUCCIÓN

El dolor es un síntoma prevalente en los enfermos con cáncer avanzado y terminal¹⁻². En la práctica clínica se observa que representa una de las molestias y preocupaciones prioritarias de los enfermos. Guías clínicas como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirman que el dolor oncológico puede ser aliviado aproximadamente en el 90% de los casos mediante el uso correcto y combinado de medidas farmacológicas y no farmacológicas.³ Uno de los objetivos prioritarios de una unidad de cuidados paliativos (UCP) es el alivio del dolor. La Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud, elaborada en el 2007, recoge la recomendación de establecer un sistema para la medición y categorización del dolor con instrumentos validados⁴. Existen varios instrumentos que permiten al profesional sanitario medir la intensidad del dolor a lo largo del tiempo⁵. El propósito de este estudio es describir las características del dolor de una población de enfermos con cáncer avanzado y terminal atendidos por una UCP hospitalaria a lo largo de 2 años mediante el uso de las escalas de valoración STAS⁶ y ESAS⁷, así como analizar las variaciones en la intensidad del mismo en dos mediciones consecutivas separadas por 7 días y las intervenciones terapéuticas realizadas.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, llevado a cabo en la UCP del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona durante un periodo de dos años (2007 y 2008). Se incluyeron todos aquellos pacientes atendidos por la unidad que fallecieron durante el tiempo del estudio (n = 995). Además del género, edad y localización del tumor, se recogieron también la función física (Barthel y *performance status*), los factores de buen/mal pronóstico para el control del dolor⁸, la principal molestia y preocupación del enfermo y el opioide inicial. La evaluación ESAS, una escala visual numérica de 0 a 10, fue rellenada por el paciente con o sin la ayuda de un profesional sanitario de la unidad en dos tiempos: 1) en el momento de su inclusión (T1), y 2) a los 7 días (T2). Paralelamente, el equipo de atención paliativa realizaba en los mismos tiempos la STAS, una valoración cualitativa ordinaria (de 0 a 4) consensuada para cada paciente. Posteriormente se consideraron, según la escalera analgésica de la OMS, las actuaciones farmacológicas realizadas durante la primera semana, incluyendo, entre otras, la rotación opioide⁹. Así mismo, se estudiaron los opioides, dosis y vía de administración al final de la vida del paciente y su supervivencia global desde que fue atendido por primera vez por la UCP. La explotación estadística de los datos del estudio fue apoyada por el uso del programa SPSS v15.0.

RESULTADOS

Fueron registrados todos los pacientes conocidos por la UCP fallecidos durante el periodo 1 de enero del 2007 a 31 de diciembre de 2008 (2 años). Fueron incluidos un total de 995 enfermos (al final del estudio hubo pérdida de seguimiento de 30 de ellos). Se registraron evaluaciones sintomáticas en un total de 1.338 procesos (un mismo enfermo pudo haber ingresado en distintas ocasiones, habiendo sido evaluado su dolor en cada una de ellas).

Se incluyeron 395 mujeres y 600 hombres (40 y 60%, respectivamente), con una edad media de 70.7 años (rango 21-99, mediana 73, y desviación estándar 12.9). El lugar de inclusión fue la interconsulta en el 71% y la consulta externa en el 28%. El servicio de procedencia mayoritario fue oncología (67%; 668 pacientes), seguido de medicina interna (7%) y cirugía (6%). El motivo principal de consulta fue la "valoración y seguimiento" (72%) seguido del "dolor" (12%) y el "traslado a la UCP" (5%). La tabla 1 resume las características de los pacientes. Las localizaciones tumorales más frecuentes fueron: pulmón (23%), colorectal (14%), vejiga-vía urinaria (7%), estómago y páncreas (6%), mama, origen desconocido y próstata (5%). Tenían metástasis el 78% (776 pacientes).

Tenían pareja el 60% (592), eran viudos el 23% (225), solteros el 12% (116) y separados el 6% (58); vivían acompañados el 85% (843) y solos el 15% (149).

El *performance status* fue de 4 en 25% (248) y de 3 en el 57% (566). De los 924 enfermos que tenían registrado el Barthel un 9.5% (88 enfermos) era de 0%; un 22% (205) menor de 20% (dependencia total) y un 42% (390) menor de 40% (dependencia severa). La media del Barthel fue de 49 (33 DT).

La molestia prioritaria en 843 pacientes (excluidos los enfermos en situación agónica, extrema debilidad o variable no cumplimentada) fue, en primer lugar, el dolor (353; 42%), seguida de la debilidad (158; 19%). La principal preocupación (n=805) fue muy distribuida: la familia (116; 14%), mejorar (82; 10%), la enfermedad (79; 10%), dependencia (72; 9%), nada (68; 8%), futuro (64; 8%), morir (61; 8%), y otras. El dolor (42; 5%) ocupó la novena posición.

El dolor estaba presente en el momento de la inclusión en cuidados paliativos en un 73% (730). En el 60% fue evaluado como dolor de buen pronóstico y en el 40% como de mal pronóstico. A su llegada a la UCP la mayoría (61%) no estaba recibiendo ningún opioide de tercer escalón. La distribución del opioide en el 39% restante (383 enfermos) fue la siguiente: fentanilo 188 (49%), morfina 163 (43%), oxicodona 28 (7%), buprenorfina 2, metadona y dolantina 1.

La tabla 2 muestra la prevalencia de síntomas, evaluada por el equipo y por el paciente, en el momento de la inclusión en el programa.

La evaluación de los síntomas, incluyendo el dolor, se realizó en 1.338 procesos. De éstos, fue realizada la evaluación STAS y ESAS (T1/T2) en 1.281/534 y 799/366, respectivamente. Los motivos más frecuentes de la omisión de estos datos fueron el deterioro físico y/o cognitivo, la dificultad para entender el instrumento de evaluación ESAS y el fallecimiento del enfermo.

La prevalencia y clasificación del dolor en la STAS y ESAS en los T1 y T2 se muestran en la tabla 3.

En el momento de la admisión (T1) no referían dolor 194 casos (24%), leve (inferior a 5) en 203 (26%) y moderado-grave (mayor o igual a 5) en 402 (50%). En el T2 no referían dolor 105 pacientes (29%), leve (inferior a 5) en 159 (43%) y moderado-grave (mayor o igual a 5) en 102 (28%).

La puntuación media (desviación estándar) de la ESAS para T1 y T2 fue respectivamente de 4.01 (3) y 2.95 (2.5), con una mediana de 5 y 3. Se analizaron estas diferencias en aquellos casos (311) en los que estaba registrada la información de la ESAS para ambos tiempos (T1 y T2), resultando unas medias de 3.90 y 2.94, respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa (t Student para datos apareados; $p < 0.001$) (tabla 4). Excluidos los que no presentaban dolor en el T1 (ESAS = 0), se obtuvieron 605 y 261 casos para T1 y T2 respectivamente. De este modo, la puntuación media fue de 5.29 y 3.42, respectivamente. Se analizaron estas diferencias en aquellos casos (240) en los que estaban ambos tiempos (T1 y T2) registrados, resultando unas medias de 5.05 y 3.42, respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa (t Student para datos apareados; $p < 0.001$). Para el subgrupo de dolor leve ($n=87$) las medias fueron de 2.62 y 2.66, respectivamente, sin resultar significación estadística ($p < 0.887$). En cambio,

para el subgrupo de dolor moderado-grave (n=153) las medias fueron de 6.43 y 3.86, respectivamente, siendo dichas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). También se estudiaron los datos de las medias de la evaluación STAS para ambos tiempos, con un resultado de 1.30 (n=1.281) y 0.87 (n=534) para T1 y T2, y de 1.77 (n=936) y 1.04 (n=394) si excluimos aquellos con STAS = 0 en el T1. Para los datos apareados el resultado fue de 1.36 contra 0.87 (n=519) y 1.79 contra 1.04 para el grupo STAS > 0 (n=394), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Se registraron las actuaciones analgésicas realizadas por el equipo paliativo durante la primera semana, analizadas según la escalera de la OMS, en 1.085 episodios. En 56 casos (5.2%) se inició un fármaco del primer escalón, en 88 (8.1%) uno del segundo escalón y en 143 (23.2%) uno del tercer escalón (76% de morfina, 15% de fentanilo y 8% de metadona). Del mismo modo, se realizaron ajustes de analgésicos ya presentes en 133 (12.3%), 64 (5.9%) y 293 casos (27%), respectivamente. Se realizó rotación opioide en 122 casos (11.2%); la más frecuente (49%) de fentanilo a morfina, seguida de fentanilo a metadona (21%), de morfina a metadona (16%) y de oxicodona a otros (11%).

La supervivencia media (n=965) fue de 60.8 días (mediana y desviación estándar de 24 y 120).

Se tiene constancia de la pauta analgésica en el momento del *exitus* en 629 casos (en la mayoría de los casos restantes el fallecimiento se produjo fuera del hospital, sin poder disponer de esta información). Un 18% (111) no recibía opioide alguno. Del resto (518 pacientes), un 82% recibía morfina (87% por vía sc.), un 12% metadona (87% por vía sc.) y un 6% fentanilo. En la tabla 5 se pueden observar los distintos opioides y vías en el momento del *exitus*. La tabla 6 las dosis de los diferentes opioides y la vía utilizada también en el momento del *exitus*.

La sedación paliativa se indicó en 80 de 626 pacientes (12.8%). En la sala de hospitalización UCP precisaron sedación paliativa 48 enfermos (16% de un total de 296 *exitus*). Los motivos más frecuentes fueron la agitación (23 casos, 48%), la angustia terminal (14, 29%), y la disnea (7, 15%). El dolor ocupó el 4º lugar, con sólo 2 casos, lo que representa un 4% de las sedaciones

en la UCP, un 2.5% de las sedaciones globales y un 0.21% del total de la población atendida.

DISCUSIÓN

A pesar de que los pacientes refieren el dolor como la molestia prioritaria (42%), las herramientas de evaluación sintomática (tanto STAS, como ESAS) lo colocan en el sexto lugar en intensidad, por detrás de la astenia, sequedad de boca, anorexia, malestar y depresión. Como señala Strasser¹⁰, es la naturaleza bidireccional del dolor y el sufrimiento lo que obliga a entender el abordaje paliativo del dolor desde una perspectiva multidimensional que incluya medidas farmacológicas, psicológicas, de rehabilitación y existenciales. Cuando se interroga a los pacientes acerca de su principal preocupación (cuestión distinta a la de la molestia) observamos que hasta un 5% señala también el dolor. Por lo que respecta a la posición relativa del dolor respecto de otros síntomas y a la intensidad, nuestros datos coinciden con los de otros autores^{11,12}. Estos datos sugieren que los pacientes con una elevada frecuencia y/o intensidad de síntomas son los consultados con una mayor proporción a la UCP, destacando, entre ellos, el dolor grave, la depresión y la ansiedad. La presencia de un 40% de pacientes con factores de mal pronóstico para el control del dolor subraya la complejidad de la población atendida.

En el momento de la inclusión la prevalencia de algún grado de dolor (ESAS>0) es del 76%, y de dolor moderado o grave (EVA>4) del 50%. A pesar de que el equipo valora la presencia de dolor en el 73%, resulta destacable que hasta un 61% del total de los pacientes no están recibiendo tratamiento opioide de tercer escalón en el momento de la inclusión. Además, se precisó un ajuste de las dosis en muchos de los pacientes que sí estaban recibiendo opioides potentes. Cleary¹³ destaca la presencia, en más de un tercio de los enfermos de cáncer, de un grado de dolor grave que compromete la vida diaria, y apunta como una de las causas fundamentales el uso insuficiente y manejo inadecuado de los opioides.

En cuanto al opioide administrado a los pacientes antes de ser atendidos en la UCP, destaca el amplio uso de fentanilo, lo que coincide con un reciente estudio realizado en nuestro país¹⁴. Llama también la atención que sólo un paciente estaba recibiendo metadona antes de ser incluido en cuidados paliativos.

Existe una mejoría significativa del dolor (tanto en la escala STAS y ESAS) tras la primera semana de intervención del equipo de cuidados paliativos, independientemente de la ubicación del paciente. Destaca que esta mejoría se observa con una magnitud mayor en aquellos dolores de intensidad moderada-grave. En un estudio con un diseño similar al nuestro realizado en una UCP¹⁵ se observan unos valores relativos a la intensidad del dolor en la inclusión y a la semana en la escala ESAS muy similares a los que aquí se muestran. Un estudio multicéntrico¹⁶ realizado recientemente en España ha mostrado también reducciones significativas del dolor y otros síntomas tras la intervención de equipos de cuidados paliativos.

Como se comentó anteriormente, en el momento de la inclusión el dolor ocupó el sexto puesto en intensidad, para pasar, tras la mejoría obtenida por la intervención de la UCP, al final de la semana al octavo, quedando tan sólo dos síntomas con menor intensidad; la disnea y la náusea. Cambios parecidos se encuentran en un interesante original¹⁷ donde se encuentra una disminución de aproximadamente el 25% entre el número de pacientes que tras 1 semana consideran el dolor como el peor síntoma.

Las modificaciones en la pauta analgésica dentro de la primera semana (periodo del estudio) incluyeron la introducción de tercer escalón en el 23%, y el aumento de su dosis en caso de estar ya presente en el 27%. En el momento del *exitus* el 82% recibía algún opioide potente; mayoritariamente morfina (82%), 12% metadona y 6% fentanilo. Esto traduce un aumento en el consumo opioide global de los enfermos atendidos por la unidad, al tiempo que una priorización del uso de morfina, y un aumento significativo del uso de la metadona que ocupa el segundo lugar. Estas pautas se ajustan más a las reflejadas en un estudio europeo de tratamiento del dolor en una unidad de cuidados paliativos¹⁸.

En la primera semana objeto de estudio se realizó rotación opioide en el 11% de los casos. Este porcentaje es muy superior a lo largo del curso evolutivo de los pacientes. En un estudio en el que se siguió a 100 pacientes desde la inclusión hasta su fallecimiento se aplican, entre otros, aumentos de dosis en 60 enfermos, y rotación en 32¹⁹. Añaden que este dato indica un tratamiento inadecuado del dolor así como de los efectos secundarios inducidos por opioides.

Como señala Mercadante, la rotación opioide debe considerarse cuando no existe un alivio adecuado del dolor con dosis de un opioide que están causando efectos secundarios intolerables a pesar del uso de las medidas conocidas para su control. Su efecto beneficioso consiste en la mejoría del control analgésico al tiempo que una menor presencia de efectos secundarios. En una serie de 29 pacientes con dolores complejos atendidos en nuestra unidad observamos un 78% de respuestas tras la rotación de morfina o fentanilo a metadona, con una reducción significativa de la neurotoxicidad opioide²⁰.

Cuando es necesario el uso de un opioide en los últimos días de vida de un paciente de cáncer avanzado y terminal la morfina es el fármaco de elección, habitualmente por vía subcutánea²¹. En nuestro estudio, en el momento del *exitus* la morfina es usada en el 82%, y en un 87% por vía subcutánea.

En nuestro estudio, la sedación por dolor refractario fue requerida en dos pacientes, lo que representa un 0.21% de los *exitus*, un 2.5% de las sedaciones en general y un 4% de las sedaciones en la UCP. Esta observación confirma, como ha sido observado en otras series, que el dolor raramente precisa de la sedación paliativa para su control²².

En conclusión, la intervención de un equipo de cuidados paliativos en una población de enfermos de cáncer avanzado y terminal proporciona un alivio significativo del dolor, especialmente en aquellos con intensidad moderada-grave.

TABLAS

Tabla 1. Características de los pacientes.

| | n (%) |
|---|------------------|
| Género | (n = 995) |
| – Varones | 600 (60.3) |
| – Mujeres | 395 (39.7) |
| Media de la edad en años (rango) | 70.7 (21-99) |
| Localización tumoral | (n = 995) |
| – Pulmón | 227 (22.8) |
| – Colorectal | 136 (13.7) |
| – Vejiga-Vías urinarias | 66 (6.6) |
| – Estómago | 62 (6.2) |
| – Páncreas | 57 (5.7) |
| – Mama | 52 (5.2) |
| – Origen desconocido | 48 (4.8) |
| – Próstata | 46 (4.6) |
| – ORL | 32 (3.2) |
| – Hepatocarcinoma | 27 (2.7) |
| – Linfoma | 26 (2.6) |
| – Vía biliar | 24 (2.4) |
| – Renal | 22 (2.2) |
| – Leucemia | 21 (2.1) |
| – Sarcomas | 21 (2.1) |
| – Esófago | 20 (2.0) |
| – SNC | 20 (2.0) |
| – Otros | 89 (8.9) |
| Metástasis | (n = 995) |
| – Sí | 776 (78) |
| – No | 219 (22) |
| Performance status | (n = 987) |
| – 1 | 40 (4) |
| – 2 | 133 (13) |
| – 3 | 566 (57) |
| – 4 | 248 (25) |
| Barthel (media, DT): 49 (33) | (n = 924) |
| = 0% | 88 (9.5) |
| Dependencia total (< 20%) | 205 (22) |
| Dependencia severa (< 40%) | 390 (42) |

Tabla 2. Porcentaje de casos con presencia del síntoma (STAS, ESAS > 0) en T1

| | STAS | ESAS |
|-------------|------|---------|
| Debilidad | 95 | 94 [76] |
| Malestar | 89 | 86 [57] |
| Xerosis | 86 | 86 [65] |
| Depresión | 77 | 78 [56] |
| Anorexia | 79 | 77 [59] |
| Somnolencia | 74 | 77 [46] |
| Dolor | 73 | 76 [50] |
| Ansiedad | 67 | 70 [46] |
| Disnea | 40 | 47 [27] |
| Náuseas | 25 | 27 [13] |

[] Intensidad moderada-severa (ESAS 5-10)

Tabla 3. Prevalencia y clasificación del dolor en las escalas STAS y ESAS para ambos tiempos (T1 y T2).

| STAS | T1 / T2 |
|---------------|-----------------------|
| | n (%) |
| 0 = | 345 (26.9) / 217 (41) |
| 1 = | 391 (30.5) / 190 (36) |
| 2 = | 370 (28.9) / 108 (20) |
| 3 = | 170 (13.3) / 19 (3) |
| 4 = | 5 (0.4) / 0 (0) |
| Total: | 1281/534 |

| ESAS | T1 / T2 |
|------------------|---------------------|
| | n (%) |
| No (0): | 194 (24) / 105 (29) |
| Leve (1-4): | 203 (26) / 159 (43) |
| Mod_Sev. (5-10): | 402 (50) / 102 (28) |
| Total: | 799/366 |

Tabla 4. Puntuaciones medias (STAS y ESAS) para datos apareados (T1 y T2).

| Escala [n] | Puntuaciones medias [n] | | | | | |
|----------------------|-------------------------|-------------|------------|-------------|----------------|---------------------|
| | STAS [519] | STAS' [394] | ESAS [311] | ESAS' [240] | ESAS leve [87] | ESAS mod-sev. [153] |
| T1 | 1.36 | 1.79 | 3.90 | 5.29 | 2.62 | 6.43 |
| T2 | 0.87 | 1.04 | 2.94 | 3.42 | 2.66 | 3.86 |
| Significación | (p< 0.001) | (p< 0.001) | (p< 0.001) | (p< 0.001) | (p<0.887) | (p< 0.001) |

STAS' y ESAS': cuando son excluidos los casos STAS y ESAS = 0 en T1 respectivamente.

Tabla 5. Opioide y vía utilizada en el momento del *exitus*

| | Subcutánea | Oral | Endovenosa | Transdèrmica / Intratecal | TOTAL |
|--------------|------------|-----------|------------|---------------------------|------------|
| Morfina | 370 | 29 | 22 | 1 | 422 |
| Metadona | 52 | 6 | 2 | 0 | 60 |
| Fentanilo | 0 | 0 | 0 | 30 | 30 |
| Oxicodona | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Buprenorfina | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Dolantina | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| TOTAL | 422 | 37 | 25 | 31 / 1 | 516 |

Tabla 6. Dosis, según el opioide y la vía utilizada en el momento del *exitus*.

| | Dosis media (valores extremos) | | |
|-------------------|--------------------------------|------------|-------------|
| | vo | sc | ev |
| Morfina (mg) | 75 (15-240) | 43 (5-480) | 55 (10-240) |
| Metadona (mg) | 38 (15-80) | 29 (5-120) | 15 (10-20) |
| Fentanilo µg (td) | 50 (12-200) | | |

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Sepúlveda C, Marlin A, Yoshid T, Ulrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:91-6.
- ² Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247-57.
- ³ WHO Expert Committee. Cancer pain relief. World Health Organization. Geneva 1986.
- ⁴ Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007.
- ⁵ Noble B, Clark D, Meldrum M, et al. The measurement of pain, 1945-2000. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(1):14-21.
- ⁶ Carson MG, Fitch MI, Vachon ML. Measuring patient outcomes in palliative care: a reliability and validity study of the Support Team Assessment Schedule. *Palliat Med* 2000;14(1):25-36.
- ⁷ Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7:6-9.
- ⁸ Bruera E, Schoeller T, Wenk R, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(5):348-55.
- ⁹ Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999;86(9):1856-66.
- ¹⁰ Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt. *J Palliat Care* 2005;21(2):69-79.
- ¹¹ Bruera E, Neumann C, Breneis C, et al. Frequency of symptom distress and poor prognostic indicators in palliative cancer patients admitted to a tertiary palliative care unit, hospices, and acute care hospitals. *J Palliat Care* 2000;16(3):16-21.
- ¹² Porta-Sales J, Codorniu N, Gómez-Batiste X, et al. Patient appointment process, symptom control and prediction of follow-up compliance in a palliative care outpatient clinic. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:145-53
- ¹³ Cleary JF. Cancer pain management. *Cancer Control* 2000;7(2):120-31.
- ¹⁴ García del Pozo J, Carvajal A, Vitoria JM, Velasco A, García V. Trends in the consumption of opioid analgesic in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:411-5.
- ¹⁵ Modonesi C, Scarpi E, Maltoni M, et al. Impact of palliative care unit admission on symptom control evaluated by the Edmonton Symptom Assessment System. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(4):367-73.
- ¹⁶ Gómez-Batiste X, Porta J, Tuca A, et al. Efectividad del control de síntomas en pacientes de cáncer avanzado por equipos de cuidados paliativos en España: estudio nacional. VII congreso SECPAL; junio 2008; Salamanca.
- ¹⁷ Strömberg A, Groenvold M, Petersen M, et al. Pain characteristics and treatment outcome for advanced cancer patients during the first week of specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(2):104-13.
- ¹⁸ Klepstad P, Kaasa, Cherny N, Hanks G, De Conno F. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med.* 2005;14:477-84.
- ¹⁹ Yennurajalingam S, Zhang T, Bruera E. The impact of the palliative care mobile team on symptom assessment and medication profiles in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2007;15:471-5.
- ²⁰ Pascual A, Vecino A. Rotación opioide a metadona. X Congreso SEOM; junio 2005; Zaragoza.
- ²¹ Bailey FA, Ferguson L, Williams BR, et al. Palliative care intervention for choice and use of opioids in the last hours of life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:974-8.
- ²² Fainsinger R, Waller A, Bercovici M, et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med.* 2000;14:257-65.