

# Coadyuvantes analgésicos en dolor por cáncer. Utilización de la herramienta de preguntas clínicas de PubMed

Luis Enrique Chaparro-Gómez,\* José Andrés Calvache-España,\*\* Lina Marcela Arbeláez-León\*\*\*

## Resumen

Los coadyuvantes en cáncer son medicamentos que adicionados a la terapia opioide pueden disminuir el requerimiento de ésta y los efectos adversos relacionados con su uso. El objetivo de este artículo es revisar no solo la evidencia, sino también los mecanismos de acción y esquemas de tratamiento de estas drogas. Realizamos una revisión cualitativa de la literatura utilizando la herramienta de preguntas clínicas de PubMed, seleccionando los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas que evaluaran analgesia oral o transdérmica en cáncer. Excluimos los artículos que analizaron la efectividad primaria de opioides, antiinflamatorios y esteroides, además de intervenciones perioperatorias. Suplementamos la información con revisión de los mecanismos de acción de estos medicamentos y esquemas de dosificación. Identificamos una revisión sistemática que evaluaba ketamina y ensayos clínicos que apoyan el uso de gabapentina, amitriptilina y nitroglicerina transdérmica. Encontramos, además, ensayos negativos de gabapentina y lamotrigina en dolor por quimioterapia. Evidencia muy débil soporta el uso de magnesio y lidocaína intravenosa en crisis dolorosas. Se requieren más estudios para justificar el uso de algunos coadyuvantes en dolor por cáncer.

## Summary

Coadjutants for cancer pain are medications that, when added to opioids, can potentially decrease narcotic request and opioid-related side effects. Our goal was to review not only the evidence that supports the effectiveness, but also the mechanisms of action, of these drugs. We performed a qualitative review using the PubMed database using the "clinical queries" tool to identify therapeutic clinical trials or systematic reviews evaluating cancer pain—oral or transdermal—analgesia. We excluded studies using anti-inflammatories, steroids or narcotics as primary analgesia and studies focused on perioperative cancer pain. We supplemented the information describing the mechanisms of action and suggested dosage schemes. We found a qualitative systematic review evaluating ketamine and randomized trials supporting the use of amitriptyline, gabapentin and transdermal nitroglycerin. We also found some negative trials using gabapentin and lamotrigine for neuropathic pain secondary to chemotherapy. Weak evidence supports intravenous magnesium and lidocaine for breakthrough cancer pain. Further primary research based on clinical trials is required to support some adjuvant analgesics for cancer pain.

**Palabras clave:** Analgésicos coadyuvantes, dolor, cáncer.

**Key words:** Coadjuvant analgesics, pain, cancer.

## Introducción

Los opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen la base para el manejo de los pacientes con dolor por cáncer. Con la implementación de la escalera analgésica en

1986 por la Organización Mundial de la Salud,<sup>1</sup> se han considerado coadyuvantes analgésicos como los antidepresivos tricíclicos. Los coadyuvantes son compuestos de baja potencia analgésica que, combinados con opioides, permiten reducir los requerimientos de éstos y mejorar su perfil de efectividad y seguridad. Se indican en dolor moderado a severo con características neuropáticas, así como también para pacientes con depresión asociada y, finalmente, en casos de alta sospecha de tolerancia o fenómeno de hiperálgesia opioide. Aun cuando estos fármacos no son una estrategia novedosa en el manejo del dolor, sus potenciales beneficios aún continúan en estudio y disponemos de escasa evidencia para apoyar su uso en dolor por cáncer.

La analgesia coadyuvante no es un reemplazo de la terapia opioide y mucho menos del manejo primario oncológico (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y cirugía).<sup>2</sup>

\* Universidad de Toronto, Toronto, Canadá.

\*\* Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

\*\*\* Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

### Solicitud de sobretiros:

Luis Enrique Chaparro-Gómez. University Health Network, University of Toronto, Toronto Western Hospital, 399 Bathurst Street. Comprehensive Pain Program (4F-811).

Tel.: 416 603 5380.

E-mail: luisdr74@yahoo.com

Recibido para publicación: 03-04-2009

Aceptado para publicación: 25-11-2009

Nuestro objetivo es describir aspectos relacionados con los mecanismos de acción farmacológica de los coadyuvantes analgésicos y la evidencia científica que hasta el momento respalda su uso en la práctica clínica, usando el motor de búsqueda de preguntas clínicas (*clinical queries*) de la base de datos PubMed.

## Búsqueda de la información

Para un abordaje objetivo de la literatura de interés, se realizó una revisión de la literatura utilizando el motor de búsqueda de preguntas clínicas (*clinical queries*) de la base de datos PubMed, recientemente promovido por su alta sensibilidad y especificidad para evaluar respuestas a tratamientos.<sup>3</sup> Usando las palabras *cancer pain* dentro de la herramienta, buscamos no solo estudios clínicos de terapia sino también revisiones sistemáticas. Los resultados de estas búsquedas fueron combinados mediante el enlace booleano *AND*, con las palabras clave (como término MeSH o como texto libre en caso de su inexistencia en el glosario *Medical Subject Headings* o para incrementar la sensibilidad de la búsqueda): "Ketamine"[MeSH], (Gabapen\*[tw] OR Pregaba\*[tw] OR "Anticonvulsants"[MeSH]), "Antidepressive Agents"[MeSH], "Clonidine"[MeSH], "Magnesium Sulfate"[MeSH], "Anesthetics, Local"[MeSH], "Steroids"[MeSH], y "Nitroglycerine"[MeSH]. Para aumentar la sensibilidad de los resultados, revisamos la base de datos del grupo PAPAS (*the Cochrane pain, palliative care and supportive care*) de la Colaboración Cochrane.

Finalmente, de los artículos seleccionados revisamos los mecanismos de acción de los medicamentos y los esquemas de dosificación sugeridos por los autores. Excluimos los estudios donde se evaluaba la efectividad perioperatoria del medicamento o cuando éste fue utilizado en el eje neuroaxial o mediante bloqueos regionales. Excluimos, además, los estudios que soportan el uso de bifosfonatos debido a las amplias revisiones que apoyan su uso y que generan suficiente material para una revisión completa.<sup>4</sup>

## Ketamina

### Mecanismo de acción

La ketamina ejerce su efecto al modular la acción de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), los cuales han sido involucrados en los procesos de amplificación de la señal dolorosa en un fenómeno conocido como sensibilización central.<sup>5</sup> Además, su utilización ayuda a controlar efectos adversos relacionados con la administración de opioides como la tolerancia y la hiperalgesia.<sup>6</sup>

### Evidencia del efecto, dosificación y seguridad

Bell y colaboradores<sup>7</sup> publicaron una revisión sistemática cualitativa del uso de ketamina en dolor por cáncer; identificaron dos ensayos clínicos<sup>8,9</sup> y 32 estudios observacionales. La evidencia sugiere un efecto analgésico de aproximadamente tres horas, un efecto ahorrador de opioides y varios rangos de uso. Despues de esta revisión sistemática se abordan los artículos publicados enfocados al uso perioperatorio. De acuerdo con la revisión de Bell y colaboradores,<sup>7</sup> los rangos de dosificación serían: ruta subcutánea a 1 mg/kg/día y ruta intravenosa a 600 mg al día. La administración oral ha sido exitosa en dosis de 0.5 mg/kg cada cuatro horas.<sup>10</sup> En crisis dolorosas se recomiendan infusions intravenosas de 0.02-0.05 mg/kg en dosis titulada en escalada cada seis horas.<sup>11</sup>

Como efecto adverso frecuentemente se informa sedación. Las alucinaciones pueden ser controladas efectivamente con la utilización de una benzodiacepina de acción corta como midazolam.<sup>12</sup>

## Gabapentinoides y otros anticonvulsivantes

### Mecanismo de acción

La gabapentina y la pregabalina presentan ciertas diferencias farmacocinéticas pero actúan modulando la subunidad alfa 2 delta ( $\alpha_2\delta$ ) de los canales de calcio voltaje-dependientes situados en el asta dorsal a nivel presináptico. De esta forma disminuyen el influjo de calcio e inhiben la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato, sustancia p y péptido relacionado con el gen de la calcitonina.<sup>13</sup> Los gabapentinoides han demostrado disminuir la hiperexcitabilidad del asta dorsal de la médula espinal en modelos de dolor por cáncer.<sup>14</sup>

La carbamazepina y oxcarbazepina actúan como bloqueadores inespecíficos de los canales de sodio. La lamotrigina y topiramato poseen un efecto selectivo sobre canales de calcio voltaje-dependientes y bloquean canales de sodio.<sup>15</sup>

La fenitoína también podría ejercer su efecto al inhibir la liberación presináptica de glutamato y topiramato a través de su efecto modulador de receptores AMPA y GABA.<sup>15</sup>

### Evidencia del efecto, dosificación y seguridad

Keskinbora y colaboradores<sup>16</sup> realizaron un estudio evaluando la efectividad de adicionar gabapentina a la terapia opioide en pacientes con dolor neuropático asociado a cán-

cer. Encontraron diferencias clínicamente significativas a las dos semanas de uso en la intensidad de dolor y en incidencia de efectos adversos asociados a opioides.<sup>16</sup> Otro estudio similar había sido publicado por Caraceni y colaboradores,<sup>17</sup> quienes demostraron la efectividad del medicamento para el control del dolor incidental asociado a metástasis óseas.<sup>18</sup> Identificamos un ensayo clínico que falló en demostrar efectividad para dolor asociado a quimioterapia cuando se usa gabapentina.<sup>19</sup>

La carbamazepina no está recomendada en pacientes con cáncer debido a su potencial efecto deletéreo sobre el recuento leucocitario que, aunque infrecuente, representa un riesgo potencial serio.<sup>20</sup> La Colaboración Cochrane publicó una revisión sistemática relacionada con el uso de anticonvulsivantes en dolor neuropático,<sup>21</sup> que incluyó pacientes con dolor por cáncer. La búsqueda identificó únicamente una publicación donde se utilizó fenitoína, la cual no ofrecía una ventaja adicional a la terapia opioide con buprenorfina.<sup>22</sup>

La estrategia de búsqueda no identificó ensayos clínicos o revisiones sistemáticas sobre pregabalina, oxcarbazepina, o topiramato como adyuvantes para el tratamiento del dolor por cáncer, excepto por un ensayo clínico con lamotrigina que falló en demostrar efectividad para alivio del dolor secundario a quimioterapia.<sup>23</sup>

#### Dosificación y efectos adversos

Para mejorar la tolerancia de la gabapentina se recomienda su uso en dosis crecientes. Se puede iniciar con 100 mg en horas de la noche y progresar hasta 800 mg tres veces al día. Los efectos adversos más referidos son mareo y sedación. Aunque con pregabalina no disponemos actualmente de estudios en dolor por cáncer, recomendamos dosis crecientes desde 25 mg al día hasta 300 mg dos veces al día. No es aconsejable el uso por personal no especializado de medicamentos como oxcarbazepina, lamotrigina o topiramato.

## Antidepresivos

### Mecanismo de acción

Los antidepresivos ejercen su efecto a través de inhibir la recaptación de monoaminas en el sistema nervioso central. La amitriptilina y la imipramina cuentan con un efecto mayor sobre la recaptación de serotonina, pero al ser transformadas a sus metabolitos activos nortriptilina y desipramina, respectivamente, su efecto sería mayor sobre la recaptación de noradrenalina.<sup>24</sup> Su accionar también parece estar asociado al bloqueo de

canales de sodio y al antagonismo sobre receptores NMDA.<sup>25</sup> Medicamentos como fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram bloquean exclusivamente la recaptación de serotonina sin ejercer efecto sobre canales de sodio o receptores NMDA. La venlafaxina y duloxetina (inhibidores duales) ofrecen un bloqueo equivalente de noradrenalina y serotonina.

### Evidencia del efecto, dosificación y seguridad

Una revisión sistemática Cochrane enfocada en el uso de antidepresivos en pacientes con dolor neuropático<sup>26</sup> identificó un artículo que mostraba la efectividad de amitriptilina en pacientes que cursaban con dolor severo por cáncer.<sup>27</sup> Nosotros identificamos otro ensayo clínico en pacientes con dolor inducido por quimioterapia (derivados del platino y taxanos), donde las dosis crecientes de amitriptilina (10 a 50 mg) mostró una tendencia a mejorar la calidad de vida, sin afectar significativamente la intensidad del dolor.<sup>28</sup>

De acuerdo con la información disponible en la literatura relacionada con dolor neuropático no maligno, la efectividad de estos medicamentos (cuantificada mediante el número necesario a tratar [NNT]) sería mayor para los antidepresivos tradicionales (NNT: 2-3) que para los recaptores selectivos (NNT: 5-6).<sup>29</sup>

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg de amitriptilina o imipramina, realizando incrementos y ajustes en la dosis cada cinco días hasta alcanzar el alivio del dolor y utilizando máximo 100 mg/día. Cabe resaltar que la dosis total debe ser administrada en una sola toma en horas de la noche. Con venlafaxina se recomiendan dosis crecientes desde 37.5 mg hasta lograr un rango terapéutico alrededor de 150 a 225 mg/día. Duloxetina se inicia a 30 mg/noche incrementando la dosis cada cinco días hasta máximo 60 mg dos veces al día.

Los efectos adversos más frecuentes con los antidepresivos son la resequedad de la boca, la hipotensión ortostática y la sedación. Se debe tener precaución con el uso de tricíclicos en pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca y con prostatismo.

## Clonidina

### Mecanismo de acción

La clonidina tiene efecto antinociceptivo al administrarse de forma sistémica. Ejerce un incremento en la actividad de los receptores alfa 2 adrenérgicos, los cuales disminuyen el tono adrenérgico del sistema nervioso periférico. La administración raquídea o epidural del medicamento aumenta el tono colinérgico y su efecto analgésico estaría mediado en este caso por acción de la acetilcolina en el cordón espinal. Teó-

ricamente esto sugiere que la administración sistémica del medicamento tendría un efecto analgésico leve y mayor posibilidad de efectos adversos como hipotensión y sedación.<sup>30</sup>

#### Evidencia del efecto, dosificación y seguridad

Hasta la fecha no disponemos de revisiones sistemáticas que evalúen el uso de clonidina oral en pacientes con dolor por cáncer. Sin embargo, ha sido utilizada efectivamente en el eje neuroaxial<sup>31</sup> en pacientes con dolor catalogado como intratable. Bajo estas consideraciones, su uso aún no está recomendado por vía sistémica.

## Magnesio

#### Mecanismo de acción, evidencia del efecto, dosificación y seguridad

El magnesio inhibe la entrada de calcio a la célula mediante inhibición no competitiva de los receptores NMDA.<sup>32</sup> Su efecto es catalogado actualmente como “promisorio” en ciertos contextos como el dolor posoperatorio, donde cuenta con una revisión sistemática reciente.<sup>33</sup>

Nuestra búsqueda identificó un estudio por Crosby y colaboradores,<sup>34</sup> quienes informan que el uso de magnesio intravenoso en pacientes con dolor neuropático por cáncer logra un tiempo de alivio alrededor de cuatro horas y describen como único efecto adverso la sensación de acalamiento. Ninguno de los doce pacientes incluidos presentó efectos cardiovasculares. Es importante anotar que los participantes tuvieron medición de niveles séricos de magnesio, los cuales regresaron a rangos normales después de 24 horas de la administración del medicamento.<sup>34</sup> Solo bajo esta hipótesis de efectividad, el uso de magnesio en dosis de 1 g (para uso intravenoso) en crisis dolorosa por cáncer podría estar sugerido. Como efectos adversos teóricos se informa bradicardia, vasodilatación, náusea, vómito y retención urinaria.

## Anestésicos locales

Desde la perspectiva farmacológica del bloqueo de canales de sodio, el uso de lidocaína intravenosa específicamente ha sido por mucho tiempo materia de estudio.<sup>26</sup> Lastimosamente su efecto en bolos de 5 mg/kg no ha demostrado ser diferente del placebo cuando ha sido usada en dolor neuropático por cáncer<sup>35</sup> y su papel en el campo de dolor neuropático no maligno requiere más estudio, como se concluye en una revisión sistemática reciente.<sup>36</sup>

## Esteroides

Los esteroides son medicamentos de muy amplio uso en dolor por cáncer y cuidado paliativo. Su efectividad ha sido documentada en náusea y vómito por quimioterapia,<sup>37</sup> en el síndrome de anorexia-caquexia<sup>38</sup> y en obstrucción intestinal.<sup>39</sup> Para el manejo del dolor, identificamos un estudio que usó prednisona 10 mg diarios combinados con mitoxantrone, con resultados favorables para el alivio del dolor en cáncer avanzado de próstata.<sup>40</sup> La efectividad analgésica de dexametasona en dosis variables entre 10 y 100 mg ha sido documentada para metástasis en columna vertebral;<sup>41,42</sup> el alivio en estos casos se atribuye a la disminución significativa del edema peritumoral.

## Nitroglicerina transdérmica

La nitroglicerina transdérmica ha demostrado ser un útil coadyuvante en dolor por cáncer. Su mecanismo de acción depende de la modulación del óxido nítrico en la médula espinal. Lauretti y colaboradores<sup>43</sup> demostraron que en pacientes con requerimiento de al menos 80 mg de morfina al día, la nitroglicerina en parches (5 mg diariamente) puede frenar una potencial tolerancia al opioide y ser coadministrada de forma segura con amitriptilina. Un estudio previo<sup>44</sup> por el mismo grupo de investigadores demostró que la nitroglicerina era tan efectiva como la ketamina en pacientes con dolor por cáncer.

## Conclusiones

Esta revisión se enfocó a un grupo especial de medicamentos que deben ser vistos como alternativas al manejo tradicional de pacientes que experimentan dolor por cáncer. De acuerdo con la evidencia existente, la ketamina posee un soporte para su uso basado en múltiples estudios observacionales, ya que los ensayos clínicos, por el momento, han demostrado un efecto leve e inconsistente. Del grupo de anticonvulsivantes podríamos concluir que, con excepción de la gabapentina, no tienen un soporte en la evidencia para su uso en dolor por cáncer.

Curiosamente, en la literatura se han explorado múltiples medicamentos para dolor por quimioterapia, pero el único que posee un respaldo positivo es la amitriptilina. En crisis dolorosas por cáncer podemos concluir que la ketamina tiene un soporte basado en estudios observacionales, la lidocaína no posee un efecto significativo y el magnesio tiene el respaldo de solamente un estudio, con un relativamente pequeño tamaño de muestra. Lo más curioso es que aparte

de la gabapentina, la nitroglicerina posee el mejor soporte basado en la evidencia en dolor por cáncer, con efecto preventivo en el desarrollo de tolerancia a los opioides.

Los alcances de esta revisión están limitados por la ausencia de una búsqueda exhaustiva y sistemática y por carecer de un protocolo de desarrollo y evaluación metodológica de lo incluido. Sin embargo, el uso de la herramienta de preguntas clínicas de la base de datos PubMed parece promover un acercamiento del clínico a la mejor evidencia disponible.<sup>3</sup> Además, el uso de la base de datos de PAPAS de Cochrane aumenta la sensibilidad de una búsqueda que hoy en día sobrepasa 90 %.<sup>45</sup> Contrario a lo que se pensaría, agregar la base de datos Embase aumenta solamente 6 % la sensibilidad de la búsqueda literaria.<sup>46</sup>

Es nuestro interés que este artículo resulte estimulante para el advenimiento de nuevas ideas de investigación en el manejo farmacológico del dolor por cáncer.

### Referencias

1. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7:93-96.
2. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:144-150.
3. Kastner M, Wilczynski NL, McKibbin AK, Garg AX, Haynes RB. Diagnostic test systematic reviews: bibliographic search filters ("Clinical Queries") for diagnostic accuracy studies perform well. *J Clin Epidemiol* 2009;62:974-981.
4. Machado M, Cruz LS, Tannus G, Fonseca M. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2009;31:962-979.
5. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003;97:1108-1116.
6. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002;94:1263-1269.
7. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:867-875.
8. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:246-252.
9. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996;43:379-383.
10. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:60-65.
11. Moryl N, Coyle N, Foley KM. Managing an acute pain crisis in a patient with advanced cancer: "this is as much of a crisis as a code". *JAMA* 2008;299:1457-1467.
12. MacPherson RD, Woods D, Penfold J. Ketamine and midazolam delivered by patient-controlled analgesia in relieving pain associated with burns dressings. *Clin J Pain* 2008;24:568-571.
13. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:108-113.
14. Donovan-Rodríguez T, Dickenson AH, Urch CE. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology* 2005;102:132-140.
15. Dickenson AH, Ghandehari J. Anti-convulsants and anti-depressants. *Handb Exp Pharmacol* 2007;177:145-177.
16. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:183-189.
17. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909-2917.
18. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Pigni A, Bracchi P. Gabapentin for breakthrough pain due to bone metastases. *Palliat Med* 2008;22:392-393.
19. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007;110:2110-2118.
20. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP* 1990;24:1214-1219.
21. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anti-convulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001133.
22. Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:209-213.
23. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer* 2008;112:2802-2808.
24. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:399-409.
25. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 1995;83:1046-1054.
26. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005454.
27. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Villari P, Casuccio A. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002;88:239-242.
28. Kautio AL, Haapaa M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:31-39.
29. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed* 2007;9:36.
30. Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. *Anesth Analg* 1998;87:591-596.
31. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995;61:391-399.
32. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984;309:261-263.
33. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramer MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg* 2007;104:1532-1539.

34. Crosby V, Wilcock A, Corcoran R. The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:35-39.
35. Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, Macmillan K, Hanson J. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:138-140.
36. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;101:1738-1749.
37. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358: 2482-2494.
38. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004310.
39. Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001219.
40. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr. Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
41. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-1257.
42. Zaidat OO, Ruff RL. Treatment of spinal epidural metastasis improves patient survival and functional state. *Neurology* 2002;58:1360-1366.
43. Lauretti GR, Pérez MV, Reis MP, Pereira NL. Double-blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *J Clin Anesth* 2002;14:83-86.
44. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999;90:1528-1533.
45. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and Embase. *J Med Libr Assoc* 2006;94:451-455.
46. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R, et al. Should meta-analysts search Embase in addition to Medline? *J Clin Epidemiol* 2003;56:943-955.