

# Pain Clinical updates

Diciembre 2006

## CONSEJO EDITORIAL

### Editor en Jefe

**Daniel B. Carr, MD** Internal Medicine, Endocrinology,  
Anesthesiology  
USA

### Consejo Asesor

**Elon Eisenberg, MD** Neurology  
Israel

**James R. Friction, DDS, MS** Dentistry, Orofacial Pain  
USA

**Maria Adele Giamberardino, MD** Internal Medicine, Physiology  
Italy

**Cynthia R. Goh, MB BS, FRCP, PhD** Palliative Medicine  
Singapore

**Alejandro R. Jadad, MD, PhD** Anesthesiology, Evidence-Based Medicine and Consumer Issues  
Canada

**Andrzej W. Lipkowski, PhD, DSc** Neuropharmacology and Peptide Chemistry  
Poland

**Patricia A. McGrath, PhD** Psychology, Pediatric Pain  
Canada

**Mohammad Sharify, MD** Family Medicine, Rheumatology  
Iran

**Bengt H. Sjolund, MD, PhD** Neurosurgery, Rehabilitation  
Sweden

**Maree T. Smith, PhD** Pharmacology  
Australia

**Harriët M. Wittink, PhD, PT** Physical Therapy  
The Netherlands

### Production

Elizabeth Endres, Production Editor

Kathleen E. Havers, Programs Coordinator

Dale Schmidt, Technical Document Specialist



## **Grupo de Síntomas Asociados al Dolor Oncológico: Actualidad de la investigación**

Febrero 2007 Traducido para AUED por Dra. María Florin

Pain: Clinical Updates, Diciembre 2006

Los pacientes con cáncer padecen de múltiples síntomas agobiantes. <sup>1</sup>

Desde hace tiempo se sabe que el dolor es un problema corriente en pacientes con cáncer. Como ya ha sido descrito en números anteriores de *Pain: Clinical Updates*, se han realizado enormes esfuerzos para comprender los mecanismos del dolor en el cáncer, sea para desarrollar nuevas drogas,<sup>3</sup> tratamientos no farmacológicos o enfoques intervencionistas para su manejo.

La reciente puesta al día de la prioridad del manejo del dolor en el cáncer se refleja en las múltiples normas de práctica clínica y en los progresos de los estándares de calidad <sup>5</sup>.

El dolor es solamente uno del conjunto de síntomas que padecen los pacientes con cáncer, y está claro tanto para los oncólogos como para los investigadores, que los pacientes con cáncer avanzado, los que se someten a tratamientos agresivos para combatir el cáncer, los sobrevivientes a largo plazo y aún aquellos pacientes en remisión, se encuentran aquejados por otros síntomas que incluyen cansancio, depresión y trastornos del sueño.<sup>6</sup>

### **El dolor es uno del conjunto de los síntomas que padecen los enfermos de cáncer**

#### **Importancia del Grupo de Síntomas Cancerosos No Dolorosos**

Es bien conocida la necesidad de nuevos enfoques para el manejo de los múltiples y asociados síntomas del cáncer.

El Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos coloca como una de sus principales 20 prioridades para mejorar el cuidado de la salud,<sup>9</sup> al control del dolor oncológico, de la depresión y de la fatiga.

Así como sucede con la evaluación del dolor, las valoraciones publicadas de la prevalencia de la depresión mayor en pacientes con cáncer varían ampliamente.

Se han realizado evaluaciones entre pacientes con diferentes tipos y estadios del cáncer y entre pacientes ambulatorios e internados; se ha constatado que en menos del 1 en 10 hasta en cerca de la mitad de los pacientes, se reunían los criterios DSM para la depresión mayor y mostraban signos de depresión clínicamente significativos.<sup>6</sup> Usualmente, las evaluaciones transversales muestran que se afecta uno de cada cinco o seis pacientes.

En pacientes estudiados durante los tratamientos con quimioterapia y radioterapia, se han descrito estimaciones aún más grandes de fatiga (4-91%)

Aproximadamente la mitad de los pacientes que están en tratamiento paliativo y casi la mitad de los sobrevivientes de cáncer manifiestan fatiga, aunque los instrumentos para valorarla no están todavía normatizados. La mayoría de los estudios de fatiga han utilizado métodos de evaluación pluridimensionales y con gran variedad de ítems.

Al encontrarse con una sustancial prevalencia de los síntomas no ligados al dolor así como con la viabilidad de los estudios del control de síntomas<sup>10</sup>, el Consejo Asesor Nacional del Cáncer del Instituto de Medicina (National Cancer Advisory Board of the Institute of Medicine) ha solicitado un incremento significativo de, la investigación “dirigida al síntoma”.

En el mencionado informe <sup>10</sup>, se citan recientes líneas de investigación que indican que:

- \* el control del síntoma se vuelve probablemente cada vez más importante, y se incluye que la creciente aceptación de los informes subjetivos de pacientes sobre sus síntomas haga que puedan ser considerados medidas razonables en la investigación clínica y experimental;
- \* la aceptación de los resultados de la valoración de la calidad de vida – incluyendo aspectos del control de síntomas – puedan ser considerados como terminación de ensayos clínicos
- \* y se hace hincapié en el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan vislumbrar la naturaleza, los mecanismos y la manifestación de los síntomas (por ejemplo, técnicas de imagenología cerebral para estudiar el dolor y la depresión, técnicas de bioinformática para encarar amplias bases de datos subjetivos y biológicos y genotipificación para identificar individuos con alto riesgo de desarrollar síntomas); así como en adelantos en neurobiología y biología molecular que arrojen nuevas luces sobre la

forma de presentación de los síntomas y la variabilidad en su expresión entre los individuos de alto riesgo de desarrollar síntomas) y avances en neurobiología y biología molecular que aporten nuevas luces sobre la manera cómo aparecen los síntomas y la variabilidad de su expresión en los diferentes individuos.

Comparando con observaciones de la literatura médica sobre dolor no oncológico, en los cuales los síntomas tales como ansiedad o depresión se concentran alrededor del dolor, 11,, el dolor y los síntomas no dolorosos por cáncer se presentan frecuentemente en forma simultánea y pueden exacerbarse el uno al otro.

Muchos clínicos han observado el hecho de que en varias formas de tratamientos de neoplasias y de cánceres, ciertos síntomas severos aparecen combinados <sup>12-14</sup>

Por ejemplo, el dolor está frecuentemente ligado al estrés, a problemas del sueño, a dificultades para la concentración y a fatiga.

Los síntomas del post tratamiento (ejemplo: fatiga, déficits cognitivos, neuropatías) pueden coexistir y con ello, limitar la actividad vocacional e inhibir la reintegración social.

Los síntomas relacionados con el tratamiento pueden incluso afectar la sobrevida si llegan a ser lo suficientemente severos para que los pacientes abandonen terapias potencialmente curativas.

El alivio de la carga sintomática, sea ésta causada por la enfermedad o sea provocada por el tratamiento, no sólo es esencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer sino que tiene un potencial beneficio para su sobrevida.

### **Carga sintomática vinculada al tratamiento**

La reducción de la carga sintomática iatrogénica sobre el estado funcional del paciente, en el transcurso de su enfermedad, especialmente durante y a

posteriori de la agresiva terapia oncológica, debería ser un objetivo significativo del tratamiento del cáncer.

Sin embargo, un óptimo control sobre los síntomas depende del conocimiento que se tenga de los mecanismos por los cuales se desarrollan los síntomas físicos y psicológicos en el curso del tratamiento y de comprender cuáles son los síntomas con mayor impacto sobre la funcionalidad del paciente.

A pesar de que el minucioso relevamiento de los síntomas sea de crítica importancia para establecer un tratamiento sintomático efectivo, hay poca investigación longitudinal sobre el desarrollo de síntomas múltiples en pacientes que siguen un tratamiento oncológico agresivo.<sup>15</sup>

Muchas importantes interrogantes quedan sin respuesta: ¿Cómo varían los grupos de síntomas durante el curso del tratamiento, en particular en un grupo de pacientes con el mismo diagnóstico y que reciben el mismo tratamiento?

¿Sobre la base de qué mecanismos se pueden explicar dichas variaciones? En la vida diaria del paciente, ¿interfieren de la misma manera los síntomas físicos y los psicológicos?

## La carga sintomática en los sobrevivientes del cáncer

Hasta la fecha, se han realizado muchas investigaciones sobre síntomas en pacientes con cáncer avanzado, en el tratamiento paliativo y en el cuidado de los de los pacientes terminales.

En gran medida debido al el éxito de los modernos tratamientos para el cáncer, cada vez es más relevante la carga sintomática experimentada por los pacientes, porque un número cada vez mayor de sobrevivientes de cáncer desea volver a desempeñar de lleno sus roles sociales y laborales, mientras se encuentran lidiando con los efectos a largo plazo de sus tratamientos. Los ejemplos son la constante astenia en sobrevivientes de cáncer de mama y en la “enfermedad injerto contra huésped” post- trasplante de médula ósea.<sup>16,17</sup>

**El dolor y los otros síntomas no dolorosos se presentan con frecuencia en forma concomitante y se pueden exacerbar unos a otros.**

Los sobrevivientes de cáncer de mama con fatiga, manifiestan más frecuentemente trastornos de conducta que los controles sin fatiga. Los problemas conductuales se presentan concomitantemente con el cansancio y además, los investigadores los han asociado con niveles elevados en suero de diversos marcadores, como ser, el antagonista del receptor de interleucina-1, receptor tipo II de factor de necrosis tumoral y neopterin 18 (Neopterin, un sub-producto de la estimulación del macrófago por interferón gamma, es utilizado como marcador de activación inmunológica celular.) El grupo investigador encontró más tarde aumentos de otro marcador inflamatorio de la respuesta constitucional inmunológica (interleucina 6R) en el mismo grupo de sobrevivientes de cáncer de mama con fatiga persistente.<sup>19</sup>

### **La Creciente Investigación de Síntomas Puede Utilizar las Enseñanzas Aprendidas en la Investigación del Dolor**

Los estudios avanzados de un solo síntoma: el dolor por cáncer, han proporcionado un modelo para comprender y disminuir la carga sintomática causada por múltiples síntomas.

La ciencia del control de síntomas ha evolucionado, de este modo, desde el enfoque únicamente del dolor, hasta la exploración de grupos de síntomas (dos o más síntomas que co-varían en aparición y en severidad), un verdadero punto de inflexión en el terreno de la investigación de síntomas relacionados con el cáncer, que puede ser extrapolable a otras enfermedades crónicas (tales como artritis reumatoide e insuficiencia cardíaca) y a situaciones fisiológicas (tales como el envejecimiento).

La naturaleza subjetiva de los síntomas, sin embargo, representa un desafío para la investigación basada en los mecanismos, incluyendo la evaluación de tratamientos nuevos o de medidas preventivas. Más aún recién están comenzando a ser explorados., los mecanismos biológicos que pueden causar o pueden contribuir a la incidencia de síntomas o grupos de síntomas por cáncer o por la terapia del cáncer.

## La Metodología de las Mediciones Subjetivas

La primera lección importante a retener de la investigación en dolor, es que los auto- informes de los pacientes sobre sus resultados (“PROs” sigla en inglés) son muy importantes para el desarrollo de una efectiva investigación de los síntomas.

Ha sido sustancial el reciente progreso en las mediciones de los síntomas, a pesar de la naturaleza subjetiva de las muchas de las mediciones de los PROs y de las variables en los resultados y a pesar de la pobre articulación entre los actuales modelos bio-médicos de enfermedad y éste tipo de investigación relacionada con la salud y de la falta de modelos estadísticos que integren los datos en borrador del diario de informes del paciente con los datos biológicos.

Los síntomas auto- informados por los pacientes son reconocidos ahora por la FDA como variables legítimas de los resultados primarios de ensayos clínicos que apuntan al registro de nuevas drogas o de nuevos dispositivos.<sup>20</sup>

Se han usado ampliamente herramientas bien desarrolladas de evaluación PRO de dolor tanto en la clínica, como en ensayos clínicos y en investigación traslacional en dolor; los instrumentos PRO para el dolor han sido reconocidos por la FDA como buenos modelos para medir otros síntomas.

En realidad, la proliferación de diferentes instrumentos de evaluación PRO es un problema compartido tanto por la literatura del dolor como por la literatura de los síntomas.<sup>6</sup>

**Los síntomas auto-informados son reconocidos ahora como variables legítimas de resultados primarios en ensayos clínicos que apuntan al registro de nuevas drogas o de nuevos dispositivos.**

Es bastante común en la práctica encontrar un alto grado de variabilidad en el informe de la severidad de los síntomas frente a similares signos objetivos y biomarcadores de enfermedad y esto ha sido bien descrito en estudios que exploran los vínculos entre patologías no oncológicas (ej.: patología de columna), la intensidad del dolor y el deterioro de la función.



Sin embargo, cuando los PRO pluri-sintomáticos (que pueden diferir de mediciones más generales de calidad de vida en el hecho de que se concentran solamente en síntomas en caso de interferencia de éstos) son tomados como puntos finales en ensayos intervencionistas, la experiencia subjetiva de síntomas sumados al dolor puede objetivarse y ser pautada.

Por ejemplo, en una revisión sistemática de 21 instrumentos validados de evaluación de síntomas,<sup>21</sup> el Inventario de Síntomas Anderson M.D. (MDASI)<sup>12</sup> fue considerado un instrumento útil de evaluación pluri-sintomático, en el sentido de su flexibilidad, confiabilidad, validez, facilidad para ser completado y útil en el manejo clínico.

El desarrollo del MDASI fue posterior al del Inventario Breve del Dolor, que evalúa la severidad de los síntomas y las interferencias con varias actividades desde la perspectiva del paciente.<sup>22,23</sup>

Algunos síntomas se agrupan con el mismo modelo (patrón, N del T) temporal durante el tratamiento por cáncer,<sup>24</sup> un patrón que puede ser observado por la evaluación longitudinal pluri-sintomática de los datos aportados por el PRO.

## Intervenciones según la patogenia.

Una segunda lección importante a aprender del reciente avance en el campo de la investigación en dolor, es que diferentes mecanismos biológicos pueden causar o contribuir a la emergencia de grupos de síntomas vinculados al cáncer o de síntomas o grupos de síntomas de origen iatrogénico.

Hasta es posible que un solo síntoma como la fatiga o el dolor, sea etiológicamente multifactorial <sup>25</sup>

Con la posible excepción de la depresión, <sup>26 27</sup> los síntomas relacionados con el cáncer tales como el deterioro cognitivo, fatiga y trastornos del sueño, raramente han sido estudiados desde una perspectiva de su patogenia.

Más bien, el estudio de dichos síntomas ha consistido principalmente de estudios descriptivos. Un típico estudio epidemiológico de síntomas identifica a pacientes con un tipo de cáncer en un estadio específico, mide la severidad de los síntomas junto con factores demográficos (ej.: edad, sexo, si forma parte de una minoría) o con factores clínicos que pueden predecir niveles elevados de síntomas y evalúa el estado funcional y estado de ánimo utilizando un instrumento de evaluación de calidad de vida, sea éste global o relacionado con la salud.

Un típico ensayo clínico intervencionista examina la reducción en la severidad de un síntoma específico, generalmente sobre una base empírica y no sobre la base de la patogenia.

Un área interdisciplinaria promisorio en la búsqueda de una posible identificación del mecanismo biológico que produce los síntomas, es la desregulación de las citocinas, que son los agentes que modulan las respuestas inflamatorias tanto del cáncer como del tratamiento oncológico. Las características de los modelos evolutivos de “conducta de enfermedad” en animales, inducidos por las citocinas, son llamativamente similares a los síntomas referidos por pacientes sometidos a tratamiento, así como lo hemos sugerido nosotros <sup>28,29</sup> y otros <sup>30,31</sup>

“La conducta de enfermedad” del animal se refiere a una constelación de respuestas conductuales y fisiológicas observadas después de la administración de agentes inflamatorios o citocinas específicas pro-inflamatorias. <sup>32,33</sup>

Pueden aparecer otros agentes y objetivos, igualmente importantes para la prevención y el control de los grupos de síntomas. Esto incluiría citocinas no inflamatorias y otras proteínas tales como la eritropoyetina y sus componentes relacionados, <sup>34</sup> los inhibidores de la ciclo-oxigenasa, los opioides endógenos, <sup>35</sup> la osteoprogesterina y los reguladores relacionados del metabolismo óseo para el tratamiento del dolor óseo, <sup>36</sup> el factor de crecimiento nervioso como neuroprotector tanto en modelos animales como humanos de terapia oncológica. <sup>37-40</sup>

Otros agentes, como las estatinas, mostraron alguna posibilidad en aliviar los síntomas y la morbilidad postoperatoria y tienen la suficiente actividad anticancerosa como para ser tomadas en cuenta para el estudio. <sup>41</sup>

Los modelos animales de conducta de enfermedad sugieren una dirección para las futuras investigaciones de síntomas. Una descripción cuidadosa de síntomas relativos al cáncer y la correlación de estos síntomas con datos de análisis clínicos, junto a estudios de investigación clínicos y de laboratorio, deberían ser complementadas con estudios en animales y en estudios in-vitro que examinen las posibles bases de los mecanismos de los síntomas y de su control.

Si se establecen asociaciones entre factores biológicos y síntomas y si se identifican los mecanismos específicos, existe el potencial para controlar los síntomas de acuerdo a sus mecanismos primarios y no empíricamente, como con estimulantes psíquicos para el cansancio o con opioides para el dolor.

Investigaciones básicas recientes sobre el mecanismo del dolor óseo por cáncer <sup>2,36</sup> el dolor neuropático relacionado al tratamiento por cáncer <sup>42</sup>

anuncian nuevas formas de controlar o hasta de prevenir síntomas relacionados con la enfermedad o con su tratamiento

## Investigación de Síntomas: un desafío interdisciplinario

El ritmo del desarrollo de nuevos métodos curativos para el cáncer no ha coincidido con nuevos métodos dirigidos a aliviar la carga sintomática que el cáncer y su tratamiento imponen.

Debido a que los síntomas son complejos fenómenos biológicos y conductuales, su comprensión requiere estudios integrativos que comprendan a conductistas, inmunólogos, científicos en neurocognición y ciencias comparativas, metodólogos estadísticos, y oncólogos, especialmente clínicos con maestría en el desarrollo de ensayos clínicos-

Aunque se ha hecho algún avance en algunos aspectos de la investigación de síntomas, es sustancial el desafío de reunir equipos de investigación traslacional interdisciplinaria.

Muchas disciplinas que pueden contribuir a la comprensión de la patogenia de los síntomas (por ejemplo, la imagenología funcional) no se han comprometido aún.

El campo interdisciplinario de la investigación de los síntomas requiere un marco estructural a largo plazo en el cual se puedan aplicar y generalizar los resultados de investigaciones, lo que no se puede hacer en disciplinas individuales.

Este tipo de enfoque podría incluir disciplinas emergentes comportamentales y biológicas, para

- \* ) esclarecer los mecanismos de la evolución de los síntomas,
- \* ) desarrollar modelos animales que comparen los comportamientos de pacientes con síntomas causados por el cáncer o por su tratamiento,
- \* ) desarrollar nuevos métodos estadísticos de cómo integrar informes longitudinales de síntomas con múltiples datos biológicos obtenidos en los estudios clínicos,

\*) examinar potenciales nuevos agentes para el control de los síntomas tanto en estudios preclínicos y en ensayos clínicos

\*) y para contratar expertos en el manejo y en organizar estructuras para proveer modelos y entrenamiento a fin de maximizar el rendimiento de la investigación interdisciplinaria.

## Conclusión

La rica historia de la investigación de un solo síntoma, el dolor por cáncer, aporta un camino hacia un modelo para el estudio y el alivio de la carga causada por los múltiples síntomas.

La implementación de este camino, que incluye la epidemiología, la investigación básica y clínica, el apoyo y el cambio de prácticas, provee de un sólido fundamento para un campo interdisciplinario de investigación de conjuntos de síntomas relacionados con el cáncer.

Este creciente campo personifica el objetivo de US NIH para promover y aplicar descubrimientos creativos así como estrategias de investigaciones innovadoras, para hacer avanzar nuestra capacidad para proteger y mejorar la salud.

Sin embargo, la actual realidad es que la investigación del mecanismo de los síntomas es difícil de conceptualizar, de organizar y de financiar.

Una reciente búsqueda sobre becas federales financiadas ( básicas y clínicas) para síntomas individuales sugiere que hay poco apoyo para estas investigaciones, aún cuando incrementos relativamente pequeños en nuestro conocimiento básico y clínico parecen mejorar sustancialmente el cuidado de pacientes muy graves. .

Para promover mejores financiamientos seguros , será necesario que los profesionales médicos y los tomadores de decisiones tengan un conocimiento más claro y más amplio del por qué los síntomas del cáncer, incluyendo los provocados por el tratamiento, pueden ser tan angustiantes para los pacientes y sus familias y por qué estos síntomas debilitantes pueden persistir indefinidamente como resultado del mismo tratamiento que haya curado el cáncer primitivo.

Así como ha estado ocurriendo para el control del dolor por cáncer, la prevención y el manejo de los síntomas parece que va a mejorar una vez que sean sometidos al mismo rigor científico que ha sido aplicado a controlar al propio cáncer.

Este rigor científico, urgentemente necesario, puede lograrse mediante la creación de circuitos de carreras profesionales clínico-académicas con el objetivo primario de investigación del control de los síntomas, de educación clínica que abarque informes de pacientes y mediciones biomédicas y de métodos de diseño de ensayos clínicos para traducir los hallazgos preclínicos en investigación clínica.

## Referencias

1. Cleeland CS. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10:175-190.
2. Davar G, Honore P. *Pain: Clin Updates* 2002; X(2).
3. Eisenberg E, et al. *Pain: Clin Updates* 2005; XIII(5).
4. Lema MJ. *Pain: Clin Updates* 1998; VI(1).
5. Gordon DB, et al. • *ArchInternMed*2005;165:1574-1580.*Arch Intern Med* 2005; 1665:6
6. Carr DB, et al. *Management of Cancer Symptoms: Pain, Depression, and Fatigue. Evidence Report/Technology Assessment No. 661. AHRQ Publication No. 02-E032. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2002.*
7. Cleeland CS, Reyes-Gibby CC. *Oncology (Huntington)* 2002;166(9:Suppl 10):664-70
8. Cleeland CS. *Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. J Natl Cancer Inst; in press.*
9. Institute of Medicine. *Priority Areas for National Action: Transforming Health Care Policy. Washington, DC: National Academies Press, 2003.*
10. Foley KM, Gelband H. *Improving Palliative Care for Cancer. Washington, DC: National Academy Press, 2001.*
11. Wörz R. *Pain: Clin Updates* 2003; XI(5).
12. Cleeland CS, et al. *Cancer* 2000; 89:16634-166466.
13. Barsevick AM, et al. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31:85-95.
14. Dodd MJ, et al. *Oncol Nurs Forum* 2001; 28:4665-470.
15. Patrick DL, et al. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1110-1117.
166. Syrjala KL, et al. *JAMA* 2004; 291:2335-2343.
17. Edman L, et al. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001; 10:124-130.
18. Bower JE, et al. *PsychosomMed*2002;64:604-611.*Psychosom Med* 2002; 664:6604-6611.
19. Collado-Hidalgo A, et al. *ClinCancerRes*2006;12:2759-2766.*Clin Cancer Res* 2006; 276666.
20. Food and Drug Administration. *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medica Product Development to Support Labeling Claims. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 20066.*

21. Kirkova J, et al. J Clin Oncol 2006; 24:1459-1473.
22. Cleeland CS. In: Chapman CR, Loeser JD (Eds). Issues in Pain Measurement, Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 12. New York: Raven Press, 1989, pp 391-403.
23. Cleeland CS, Ryan KM. Ann Acad Med Singapore 1994; 23:129-138.
24. Wang XS, et al. J Clin Oncol 2006; 24:4485-4491.
25. Cleeland CS, Wang XS. Oncology 1999; 13(11A):91-97.
26. Capuron L, Dantzer R. Brain Behav Immun 2003;17(Suppl 1):S119-S124.
27. Capuron L, et al. Mol Psychiatry 2002; 7:4668-473.
28. Cleeland CS, et al. Cancer 2003;97:2919-2925. Cancer 2003;
29. Lee BN, et al. Neuroimmunomodulation 2004;11:279-292. Neuroimmunomodulation 2004;
30. Dantzer R, et al. Ann NY Acad Sci 1998;840:586-590. Ann NY Acad Sci 1998; 5866-
31. Miller AH. Brain Behav Immun 2003; 17(Suppl 1):S132-S134.
32. Hart BL. Neurosci Biobehav Rev 1988; 12:123-137.
33. Kent S, et al. Trends Pharmacol Sci 1992;13:24-28. Trends Pharmacol Sci 1992;
34. Cleeland CS, et al. Abstracts: American Society of Clinical Oncology 40th Annual Meeting, 2004.
35. Carr DB. Perspect Biol Med 1979;23:1-6. Carr DB. Perspect Biol Med 1979; 66:366. Mantyh PW. Novartis Found Symp 2004; 266:194-214.
37. Aloe L, et al. Auton Neurosci 2000;86:84-93. Auton Neurosci 2000; 866
- :38. Cavaletti G, et al. Neurosci Lett 2002;322:103-106. Neurosci Lett 2002; 1066.
39. Hayakawa K, et al. Brain Res 1998; 794:313-319.
40. Tredici G, et al. Exp Neurol 1999; 159:551-558.
41. Hindler K, et al. Oncologist 2006;11:306-315. Oncologist 2006; 3066-42. Cata JP, et al. Minerva Anestesiol 2006;72:151-169

## **AUTORES**

*Xin Shelley Wang, MD, MPH Charles S. Cleeland, PhD*

*Department of Symptom Research*

*The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center*

*1515 Holcombe Boulevard, Unit 221*

*Houston, TX 77030, USA*

*Tel: 1-713-745-3504*

*Fax: 1-713-745-3475*

*Email: [xswang@mdanderson.org](mailto:xswang@mdanderson.org)*