

La amitriptilina como coanalgésico en pacientes con cáncer

Ma. del Carmen Lara*
Ricardo Plancarte**
Juan Ramón de la Fuente***

Summary

In a double-blind trial amitriptyline and a placebo were used and compared as adjuvant treatments for pain in 19 cancer patients.

After two weeks of treatment 16 patients remained in the study and only 8 patients completed the 28 days of the trial. An analysis of variance showed no differences between the two treatment groups, both at 14 and 28 days. However, patients on amitriptyline were clinically better than patients on placebo.

The lack of statistically significant differences between the groups is discussed as a consequence of the small sample size and the effects of placebo. While there is no conclusive evidence as to the efficacy of amitriptyline as an adjuvant drug to treat pain in cancer patients it has been used for such purposes for more than three decades and it is likely that physicians will continue to do so. Nevertheless, further prospective studies with larger samples are required to clarify this issue.

Resumen

Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, comparando el efecto coanalgésico de la amitriptilina con placebo en pacientes con cáncer en el tratamiento paliativo del dolor.

El medicamento se administró durante cuatro semanas a una dosis inicial de 25 mg., la cual se aumentó en 25 mg. cada semana hasta llegar a 100 mg. Se analizó el efecto del tratamiento después de 14 días (16 pacientes) y de 28 días (8 pacientes). Para su comparación se empleó un análisis de varianza.

No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos. A los 14 días hubo mejoría en ambos grupos en el índice de dolor, los síntomas generales y la depresión. Aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos, a los 28 días de tratamiento los pacientes que recibieron amitriptilina se encontraban clínicamente mejor que los que tomaron placebo.

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se discute como producto de dos posibles factores: el número reducido de pacientes que ingresaron y permanecieron en el estudio, y el efecto del placebo.

Introducción

Cuando se hace el diagnóstico de cáncer, el temor inmediato del paciente es a la muerte y al dolor. Las

reacciones psicológicas que se presentan ante este hecho son diversas (25, 40); sin embargo, la respuesta psicológica al diagnóstico tiende a complicarse con la presencia de dolor y, a su vez, el componente psicológico puede incrementar el dolor. Los índices de prevalencia de dolor en estos pacientes fluctúan de estudio a estudio. No obstante, existe cierto consenso en que alrededor de un tercio de ellos presentan dolor (1, 14, 35, 49). En etapas avanzadas de la enfermedad la prevalencia es mayor, puede llegar hasta el 80% (9, 14, 20, 31, 47).

Los objetivos del tratamiento analgésico del paciente con cáncer son: 1) que la supresión del dolor sea constante, 2) borrar de la memoria la experiencia dolorosa, 3) evitar el temor a un nuevo dolor y 4) que el paciente permanezca alerta, con un sensorio claro y un afecto normal, hasta donde se pueda (48). El logro de estos objetivos sólo es posible si, además del tratamiento de la neoplasia, se emplean medidas que aumenten el umbral al dolor y disminuyan otros síntomas concomitantes. Estas pueden ser farmacológicas o no farmacológicas (biorretroalimentación, hipnosis, etc.). Las primeras han sido clasificadas en: analgésicos (narcóticos y no narcóticos) y coanalgésicos o drogas adyuvantes. En este último grupo se incluyen todos los medicamentos que atenúan o eliminan síntomas que suelen acompañar al dolor y cuya presencia disminuye el umbral al mismo. Se consideran drogas adyuvantes a los antidepresivos, los antipsicóticos, los ansiolíticos, los corticosteroides, los antiespasmódicos, los antieméticos y los laxantes, entre otras (8, 13).

Los antidepresivos son recomendados en el tratamiento de diferentes tipos de dolor crónico, incluyendo el dolor producido por una enfermedad maligna (6, 11, 13, 28, 38, 44, 46). Se piensa que estos medicamentos alivian el dolor por diferentes mecanismos entre los que destacan: 1) la elevación del afecto o la reducción de la ansiedad, 2) la potenciación de la analgesia por narcóticos y 3) el efecto analgésico directo (12). Este último podría estar mediado por las vías que, en conjunto, han sido consideradas como un sistema de analgesia endógeno (26). Los efectos mencionados pueden además, suplementarse con otros (antieméticos, sedantes, etc.) que contribuyen a la sensación de bienestar del paciente, e indirectamente reducen el dolor.

Los medicamentos psicotrópicos empezaron a emplearse en el manejo del dolor poco tiempo después

* Ex-residente de Investigación Clínica en el Instituto Mexicano de Psiquiatría y ex-becaria del PUIS. Actualmente: Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Puebla.

** Clínica del Dolor, Instituto Nacional de Cancerología.

*** Investigador Nacional, Coordinador de la Investigación Científica de la UNAM.

de haber sido introducidos en la práctica clínica. En 1957 se reportó que las fenotiacinas eran útiles en el manejo del dolor postherpético (42) y, desde 1964, la amitriptilina se ha usado en el tratamiento de la cefalea tensional (24). De los 19 estudios revisados en los que se emplearon antidepresivos para el tratamiento directo del dolor o como coanalgésicos, sólo ocho fueron controlados (doble ciego); el resto fueron estudios abiertos o retrospectivos. En éstos predominaron las combinaciones de medicamentos (antidepresivos y neurolépticos), en tanto que en los primeros se usaron sobre todo antidepresivos. Hay, además, reportes de casos individuales de pacientes tratados con otros psicofármacos como los inhibidores de la monoaminooxidasa o la trazodona (36, 39).

El diseño más adecuado para evaluar la eficacia de un tratamiento es el de los ensayos clínicos controlados. De los ocho estudios con estas características, cinco se refirieron a pacientes con diagnóstico específico: enfermedad de disco (45), neuralgia postherpética (52), neuropatía diabética (15), dolor dental (27) y dolor orofacial neurogénico y/o musculoesquelético (41). En los tres restantes se incluyeron pacientes con dolor de "origen psicógeno u orgánico" (19), "dolor sin causa orgánica aparente" (37), y dolor crónico cervical y/o lumbar asociado a depresión (16).

Los resultados obtenidos en los tres últimos estudios citados, sugieren que en los pacientes con dolor de origen psicógeno u orgánico la zimelidina es superior al placebo en la reducción del dolor; en tanto que en los pacientes con dolor crónico sin causa orgánica aparente, los resultados obtenidos con amitriptilina no difieren de los observados con placebo (37). La administración de doxepina tampoco reduce la intensidad del dolor en pacientes con dolor asociado a depresión, aunque sí se observa una disminución significativa en la Escala de Hamilton, en el porcentaje de tiempo durante el cual se experimenta dolor, y en el efecto de éste sobre el sueño y el estado de ánimo (16).

Otros resultados muestran que los pacientes con enfermedad de disco mejoran con la administración de clorimipramina (45); que los pacientes con neuralgia postherpética también obtienen resultados favorables con amitriptilina (52); y que los enfermos con neuropatía diabética responden a la combinación de nortriptilina y flufenacina (15). En pacientes sometidos a cirugía dental se ha observado que la desipramina produce efectos favorables cuando se asocia a la morfina, efecto que no se observa con la amitriptilina ni con ninguno de los dos antidepresivos empleados individualmente (27). En los pacientes con dolor orofacial crónico, el dolor disminuye significativamente con amitriptilina. Este efecto es independiente de la acción antidepresiva del fármaco (41).

En los pacientes oncológicos con dolor también se han usado psicofármacos como coanalgésicos. Desde las primeras series reportadas (23, 32), se informó que los pacientes mejoraban, pero no se especificaban los resultados. Hughes, citado por Feinmann (12), reportó que en un ensayo clínico abierto de 118 pacientes oncológicos terminales "la mayoría obtuvo alivio" con 75 mg. de imipramina. Bourhis y cols. (4) en otro estudio abierto en pacientes tratados con una

combinación de psicofármacos, concluyeron que si bien éstos eran útiles en el tratamiento del dolor su efecto no era analgésico, sino que más bien reducía "las quejas por dolor". En un estudio retrospectivo, Breivik y cols. (6) evaluaron la eficacia del tratamiento combinado con metadona y psicotrópicos; sus hallazgos sugieren que los psicotrópicos suprimen los efectos secundarios de la metadona y ayudan a proporcionar un mayor alivio al dolor.

Recientemente se evaluó el efecto de los antidepresivos en el tratamiento del dolor por cáncer mediante una encuesta nacional en Italia (30). El 43% de los pacientes tratados por dolor en los centros encuestados recibieron antidepresivos: los más empleados fueron la amitriptilina, la clorimipramina, la imipramina y la trazodona, en ese orden. El 55.7% de estos pacientes tuvo una respuesta "favorable" y "buena"; si se incluye a los pacientes con un resultado "suficiente", este porcentaje aumenta hasta 98%. En catorce de los 22 centros, los antidepresivos se empleaban por su efecto analgésico; en siete por el efecto antidepresivo, y, en uno más, sólo en casos de dependencia a narcóticos.

Con base en estos antecedentes y en función de que el efecto de los antidepresivos en el manejo del dolor de pacientes con cáncer no está suficientemente estudiado, se realizó esta investigación cuyo objetivo fue determinar si la amitriptilina potencia el efecto de los analgésicos convencionales en pacientes con dolor secundario a procesos malignos.

Material y métodos

Se estudiaron 19 pacientes oncológicos (18 mujeres y 1 hombre) cuya edad ($\bar{x} \pm DE$) fue de (49 ± 14) años), en los que se comparó la eficacia de la amitriptilina con la de un placebo para reducir el dolor causado por el cuadro oncológico. Todas las evaluaciones se hicieron de modo doble ciego.

Se incluyeron pacientes referidos a la Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico anatomopatológico de neoplasia maligna, que ya habían concluido el tratamiento antineoplásico y sólo estaban en tratamiento paliativo; que no hubieran recibido psicofármacos en las dos semanas anteriores y que aceptaran participar en el estudio previa información sobre las características y objetivos del mismo. Los criterios de exclusión fueron: presencia de depresión mayor según el DSM-III (2) y/o contraindicaciones al uso de la amitriptilina (trastornos de la conducción cardíaca, glaucoma, convalecencia postinfarto, etc.).

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron evaluados con los siguientes instrumentos:

1. Una Escala Numérica. Al paciente se le pidió que calificara su dolor ("como en las calificaciones de la escuela", del 1 al 10); de esta manera se evaluó el dolor que tenía durante la entrevista (dolor actual), el dolor que presentaba habitualmente y el peor dolor experimentado durante la semana previa a la evaluación.

2. La *Escala de Ansiedad de Hamilton* (17), por medio de la cual el médico evaluó la ansiedad del paciente.
3. La *Escala de Depresión de Hamilton* (18), por medio de la cual el médico evaluó la depresión del paciente.
4. Un Inventario de Síntomas Generales.
5. Un Registro de Datos Demográficos y Consumo de Analgésicos.

Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión e ingresaron al estudio fueron asignados, aleatoriamente, a uno de dos grupos: unos recibieron amitriptilina y los otros placebo. No se modificó su esquema de tratamiento paliativo con analgésicos. La amitriptilina y el placebo estaban contenidos en cápsulas indistinguibles. Cada cápsula con medicamento contenía 25 mg. de amitriptilina. El estudio tuvo una duración de cuatro semanas. En la primera recibieron una cápsula por la noche, en la segunda dos, y se aumentó a cuatro cápsulas durante la cuarta semana. Los pacientes fueron evaluados semanalmente con los instrumentos mencionados.

Se analizaron los resultados obtenidos durante las dos primeras semanas de tratamiento ($n = 16$), es decir, tres entrevistas (basal, 7 y 14 días), y posteriormente se compararon con los de aquellos pacientes que permanecieron en el estudio hasta el final ($n = 8$) y que fueron evaluados en condiciones basales y a los 7, 14, 21 y 28 días. Para analizar el efecto del fármaco se tomaron en cuenta los resultados de la Escala Numérica (dolor actual, habitual y peor), las Escalas de Hamilton para Ansiedad y Depresión, y el Inventario de Síntomas Generales. Las diferencias entre los grupos se calcularon con la prueba *t* de Student o mediante la *chi* cuadrada, según correspondió (21).

El efecto de la amitriptilina se evaluó a través de un análisis de varianza (ANOVA Split-Plot) para diferencias entre dos grupos (amitriptilina/placebo) y para mediciones repetidas a los 7 y 14 días en un primer análisis; y a los 7, 14, 21 y 28 días en el segundo análisis. Con esta prueba es posible establecer la varianza debida al tratamiento (entre grupos) y la debida a las evaluaciones repetidas, lo que refleja además, el efecto del tiempo. El nivel de significancia estadística se estableció en 0.05.

Resultados

El diagnóstico oncológico de los 19 pacientes que ingresaron fue el siguiente: cáncer cervicouterino en 14, cáncer de recto en 2, cáncer de mama en 1, cáncer de tiroides en 1 y cáncer de vejiga en el paciente de sexo masculino. Antes de completar las dos primeras semanas de tratamiento abandonaron el estudio tres mujeres con cáncer cervicouterino (dos del grupo de placebo y una del grupo de amitriptilina).

Como se observa en el cuadro 1, no hubo diferencias en cuanto a edad y escolaridad entre los grupos, sin embargo, el tiempo de evolución del padecimiento oncológico fue significativamente mayor en el grupo con placebo. En el grupo con amitriptilina la presencia de dolor al inicio de la enfermedad neoplásica fue más

CUADRO 1
Características demográficas y clínicas¹

	Amitriptilina (n = 9)	Placebo (n = 7)
Edad (años)	46 ± 14	53 ± 16
Escolaridad (años)	3 ± 2	4 ± 2
Tiempo de evolución (meses)	12 ± 10	63 ± 59*

¹ datos expresados en $\bar{x} \pm DE$

* diferente al del grupo de amitriptilina, $p < 0.05$

frecuente ($n=6$) que en el grupo con placebo ($n = 1$) ($\chi^2 = 5.15$, $p < 0.05$).

El efecto del tratamiento sobre el dolor, después de catorce días, se indica en el cuadro 2. El índice global se refiere a la suma del dolor durante la entrevista, el dolor habitual y el peor dolor de la semana. No hubo diferencias entre los tratamientos en ninguna de las variables mencionadas. Las diferencias observadas en el peor dolor experimentado durante la semana previa y en el índice global se deben a los efectos del tiempo. El dolor disminuyó significativamente en ambos grupos de la primera entrevista (basal) a la tercera, después de 14 días de tratamiento.

CUADRO 2
Evaluación del dolor mediante una Escala Numérica¹

	Amitriptilina (n = 9)		Placebo (n = 7)	
	basal	14 días	basal	14 días
Dolor actual	4 ± 3	2 ± 3	4 ± 2	4 ± 1
Dolor habitual	4 ± 2	4 ± 3	5 ± 1	4 ± 1
Peor dolor	9 ± 2	5 ± 3*	8 ± 2	6 ± 2*
índice global	17 ± 6	12 ± 6*	17 ± 2	13 ± 4*

¹ datos expresados en $\bar{x} \pm DE$

* diferentes de la puntuación basal, $p < 0.01$

El efecto sobre las otras variables estudiadas (síntomas generales, ansiedad y depresión) tampoco fue diferente entre los dos grupos (cuadro 3). Sin embargo, tanto en la sintomatología general como en

CUADRO 3
Evaluación mediante un Inventario de Síntomas Generales y las Escalas de Hamilton para Ansiedad y Depresión¹

	Amitriptilina (n = 9)		Placebo (n = 7)	
	basal	14 días	basal	14 días
Síntomas generales	29 ± 10	24 ± 12*	28 ± 12	22 ± 11*
Ansiedad	17 ± 8	14 ± 8	15 ± 9	12 ± 8
Depresión	20 ± 6	16 ± 7*	19 ± 7	14 ± 8*

¹ datos expresados en $\bar{x} \pm DE$

* diferentes de la puntuación basal, $p < 0.02$

la depresiva hubo diferencias significativas entre las evaluaciones al inicio del estudio (basal) y a los 14 días de tratamiento. Nuevamente se trata de un efecto del tiempo.

Las variables para medir el dolor no mostraron diferencias significativas después de 4 semanas de tratamiento. Sin embargo, en el grupo con amitriptilina se observaron reducciones mayores que en el grupo con placebo: 43% vs. 5% en el dolor habitual; 45% vs. 31% en el peor dolor durante la semana previa; y 50% vs. 23% en el índice global.

La sintomatología general disminuyó más en el grupo que recibió amitriptilina (41%) que en el grupo que recibió placebo (4%) (cuadro 4). En los síntomas de depresión hubo una disminución significativa entre la evaluación basal y la final (4 semanas después) en ambos grupos. Este es otra vez un efecto del tiempo. Como puede observarse en el cuadro 5, el patrón de consumo de analgésicos no varió entre los grupos a lo largo del estudio.

CUADRO 4

Evaluación mediante un Inventario de Síntomas Generales y las Escalas de Hamilton para Ansiedad y Depresión¹

	Amitriptilina (n = 4)		Placebo (n = 4)	
	basal	28 días	basal	28 días
Síntomas generales	26 ± 8	16 ± 5	22 ± 10	21 ± 10
Ansiedad	19 ± 8	13 ± 10	10 ± 4	12 ± 4
Depresión	20 ± 2	13 ± 4*	15 ± 7	9 ± 5*

¹ datos expresados en $\bar{x} \pm DE$

* diferentes de la puntuación basal, $p < 0.005$

CUADRO 5

Patrón de consumo de analgésicos

	Amitriptilina (n = 9)	Placebo (n = 7)
Sin cambio	3	3
Aumentó	3	2
Disminuyó	3	2

Discusión

Los resultados muestran que no hubo diferencias significativas entre el efecto de la amitriptilina y el del placebo en los enfermos estudiados. Esto puede estar en relación al reducido número de pacientes incluidos en el estudio y que permanecieron en él y/o al efecto del placebo.

El tamaño de la muestra fue insuficiente para obtener diferencias significativas entre ambos grupos. En realidad, se desconocían los parámetros para la evaluación de poblaciones con dolor y no fue posible hacer un cálculo adecuado de dicho tamaño a partir de las diferencias promedio esperadas. Sin embargo, se sabía que aproximadamente el 30% de los pacientes

que presentan dolor responden al tratamiento con placebo; así, se asumió que el tratamiento podría aumentar a 50% el porcentaje de respuesta, y estableciendo en .90 la probabilidad de encontrar una diferencia significativa en una prueba de una cola a un nivel de 5%, se hubieran necesitado 99 pacientes por grupo (43). La fórmula para calcularlo es la siguiente:

$$n = \frac{(Z\gamma + Z\beta)^2 (p_1q_1 p_2q_2)}{(p_2 - p_1)^2} = \frac{(8.6) [(0.5 \times 0.5) + (0.3 \times 0.7)]}{2^2}$$

En los catorce meses de trabajo que duró este estudio en su fase clínica, ingresaron 19 pacientes. Para estudiar a los 198 sujetos y tener una muestra óptima hubiera sido necesario un diseño multicéntrico (10). No obstante, en términos generales, los dos grupos de pacientes eran comparables. La diferencia en el tiempo de evolución (lo que indicaba que los pacientes con placebo habían tenido una mayor sobrevida) posiblemente explica el efecto observado en este grupo.

En efecto, después de catorce días de tratamiento los pacientes en amitriptilina estaban mejor en tres de los cuatro indicadores de dolor (dolor durante la entrevista, el peor dolor y el índice global). En las evaluaciones de síntomas (ansiedad y depresión), estaban mejor los pacientes con placebo, aunque la diferencia fue únicamente de dos a seis puntos porcentuales. Cuando la reducción en ambos grupos fue mayor al 20% (peor dolor, índice de dolor y depresión) o se acercaron a este porcentaje (síntomas generales), se observó un efecto de las evaluaciones repetidas que puede considerarse más bien como un efecto del tiempo, ya que, en ambos grupos, con y sin tratamiento farmacológicamente activo, hubo mejoría en estas variables.

A los 28 días de tratamiento aumentó la diferencia en favor de la amitriptilina. En los cuatro indicadores de dolor hubo una reducción del 43% al 66%, mientras que en el grupo que recibió placebo ésta fue del 5% al 31%. En la evaluación de síntomas generales también se observó un fenómeno similar. Sin embargo, las diferencias no alcanzaron significancia estadística ya que el número de pacientes que permaneció en el estudio fue muy reducido.

En todo caso, nuestros datos no permiten descartar la posibilidad de que la amitriptilina sea capaz de disminuir el dolor después de un periodo de tratamiento similar al requerido para la acción antidepresiva. Pero es interesante que tampoco en la ansiedad y en la depresión se observaron efectos tangibles del medicamento, y sí en cambio, hubo un efecto placebo importante (en ambos grupos hubo reducciones del 20% al 43% en estas variables).

En suma, se requieren otros ensayos clínicos controlados con muestras más grandes de pacientes y de una mayor duración para establecer si la amitriptilina es realmente eficaz en el tratamiento del dolor de origen canceroso. Mientras tanto, es seguro que se seguirá usando con estos fines; así ha ocurrido durante más de 30 años, y a pesar de que no haya evidencia científica de su eficacia, la posibilidad de que sea útil justifica plenamente su uso, siempre y cuando no haya contraindicación.

REFERENCIAS

- AHLES TA, RUCKDESCHER J, BLANCHARD E: Cancer related pain-I. Prevalence in an outpatient setting as a function of stage of disease and type of cancer. *J Psychosom Res*, 28:115-119, 1984.
- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Tercera edición, APA, Washington, D.C., 1980.
- BLUMER D, HEILBRONN M, ROSENBAUM AH: Antidepressant treatment of the pain-prone disorder. *Psychopharmacol Bull*, 20:531-535, 1984.
- BOURHIS A, BOUDOURESQUE G, PELLET W, FONDARAI J, PONZIO J, SPITALIER JM: Pain infirmity and psychotropic drugs in oncology. *Pain*, 5:263-274, 1978.
- BREIVIK H, RENNEMO F: Clinical evaluation of combined treatment with methadone and psychotropic drugs in cancer patients. *Acta Anaesth Scan*. 74(sup):135-140, 1982.
- BUTLER S: Present status of tricyclic antidepressants in chronic pain therapy. Benedetti C. y cols. (Eds.). En: *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 7. Raven Press. Nueva York, 1984.
- CLARKE IMC: Amitriptyline and perphenazine in chronic pain. *Anesthesia*, 36:210-212, 1981.
- COATES G: Management of cancer pain. A practical approach. *The Medical J Australia*, 142:30-35, 1985.
- DAUT R, CLEELAND C: The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer*, 50:1913-1918, 1982.
- DE LA FUENTE JR: Los estudios multicéntricos y multinacionales. En: Alarcón Segovia D, de la Fuente JR y Velázquez A (Eds.). *Fundamentos de la Investigación Médica*. Siglo XXI, 184-197, México, 1988.
- DIGREGORIO GJ, KOZIN SH: Adjuvant drug therapy for pain. *American Family Physician*, 33:227-232, 1986.
- FEINMANN C: Pain relief by antidepressants: possible modes of action. *Pain*, 23:1-8, 1985.
- FERRER BRECHNER T: The management of pain associated with malignancy. *Semin Anesthesia*, 4:313-322, 1985.
- FOLEY K: Pain syndromes in patients with cancer. Bonica JJ, Ventafridda V (Eds.). En: *Advances in Pain Research and Therapy*. Raven Press. Nueva York, 59-75, 1979.
- GOMEZ-PEREZ FJ, RULL JA, DIES H, RODRIGUEZ-RIVERA JG, CONZALEZ-BARRANCO J, LOZANO-CAS- TAÑEDA O: Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain*, 23:395-400, 1985.
- HAMEROFF SR, CORK RC, SCHERER K, CRAGO R, NEUMAN CH, WOMBLE J, DAVIS T: Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. *J Clin Psychiatry*, 43(8, sec.2):22-26, 1982.
- HAMILTON M: The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol*, 32:50-55, 1959.
- HAMILTON M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 23:56-62, 1960.
- JOHANSSON F, VON KNORRING L: A double-blind controlled study of a serotonin uptake inhibitor (zimelidine) versus placebo in chronic pain patients. *Pain*, 7:69-78, 1979.
- KANE R, BERNSTEIN L, WALES J, ROTHENBERG R: Hospice effectiveness in controlling pain. *JAMA*, 253: 2683-2686, 1985.
- KERLINGER FN: *Investigación del Comportamiento*. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., México, 1986.
- KHOURY GF: Therapeutic use of pain relieving drugs in chronic pain patients. *Semin Anesthesia*, 4:300-304, 1985.
- KOCHER R: The use of psychotropic drugs in the treatment of chronic, severe pain. *Eur Neurology*, 14:458-464, 1976.
- LANCE JW, CURRAN DA: Treatment of chronic tension headache. *Lancet*, 11:1236, 1964.
- LARA MUÑOZ MC: Reacción psicológica al cáncer. Tesina para obtener el diploma de especialización en psiquiatría. UNAM, 1983.
- LARA MUÑOZ MC, PLANCARTE SR: Sistema endógeno de analgesia. *Revista Mexicana de Anestesiología*, Epoca II, 9:185-193, 1986.
- LEVINE JD, GORDON NC, SMITH R, McBRYDE R: Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain*, 27:45-49, 1986.
- LEWIS BJ: Management of pain: pharmacologic approaches. Devita UT, Hellman S, Rosenberg S (Eds.). En: *Principles and Practice of Oncology*. J B Lippincott Company, Philadelphia, 1958-1965, 1982.
- MAGNI G, ANDREOLI F, ARDUINO C, ARSIE D, CECCHERELLI F, AMBROSIO F, DODI G, EANDI M: Modifications of H3 imipramine binding sites in platelets of chronic pain patients treated with mianserin. *Pain*, 30:311-320, 1987.
- MAGNI G, ARSIE D, DE LEO D: Antidepressants in the treatment of cancer pain, a survey in Italy. *Pain*, 29:347-353, 1987.
- McKEGNEY P, BAILEY L, YATES J: Prediction and management of pain in patients with advanced cancer. *Gen Hosp Psychiatry*, 3:95-101, 1981.
- MERSKEY H, HESTER RA: The treatment of chronic pain with psychotropic drugs. *Postgraduate Med J*, 48:594-598, 1972.
- MITAS JA, MOSLEY CA, DRAGER AM: Diabetic neuropathic pain: control by amitriptyline and fluphenazine in renal insufficiency. *South Med J*, 76:463-467, 1983.
- MONTASTRUC JL, TRAN MA, BLANC M, CHARLET JP, DAVID J, MANSAT M, COTONAT J, PATAQ-SAPIJANSKAS M, GUIRAUD-CHAUMEIL B, RASCOL A, MONTASTRUC P: Measurement of plasma levels of clomipramine in the treatment of chronic pain. *Clin Neuropharmacol*, 8:78-82, 1985.
- PETEET J, TAY V, COHEN G, MacINTYRE J: Pain characteristics and treatment in an outpatient cancer population. *Cancer*, 57:1259-1265, 1986.
- PIES R: Trazodone and intractable headaches. *J Clin Psychiatr*, 44:317, 1983.
- PILOWSKY L, HALLETT EC, BASSETT DL, THOMAS PD, PENHALL RK: A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain*, 14:169-179, 1982.
- RAPPAZ O, TRIPIANA J, RAPIN Ch-H, STJERNWÄRD J, JUNOD J-P: Soins palliatifs et traitement de la douleur cancéreuse en gériatrie. *Therapeutische Umschau/Revue thérapeutique*, 42:843-848, 1985.
- RASKIN DE: MAO inhibitors in chronic pain and depression. *J Clin Psychiatr*, 43:122, 1982.
- SCHAFER DW: Pain, emotion, and the cancer patient. *Surg Ann*, 16:57-67, 1984.
- SHARAV Y, SINGER E, SCHMIDT E, DIONNE RA, DUBNER R: The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain*, 31:199-209, 1987.
- SIGWALD J, HEBERT H, QUETIN A: The treatment of herpes and postherpetic pain (and other resistant forms of pain) with phenotiazine derivatives. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 33:1137, 1957.
- SNEDECOR GW, COCHRAN WG: *Métodos Estadísticos*. CECSA, México, 1984.
- STAUFFER JD: Antidepressants and chronic pain. *The J Family Practice*, 25:167-170, 1987.
- STERNBACH RA, JANOWSKY DS, HUEY LY, SEGAL DS: Effects of altering brain serotonin activity on human chronic pain. Bonica JJ, Albe-Fessard (Eds.). En: *Advances in Pain Research and Therapy*. Raven Press. Nueva York, 601-606, 1976.
- TUNKS E: Managing pain caused by neurological disease. *Can Fam Physician*, 31:1487-1490, 1985.
- TURNBULL F: *The nature of pain that may accompany cancer of the lung*. *Pain*, 7:371-375, 1979.
- TUTTLE B: Drug management of pain in cancer patients. *Can Med Assoc J*, 132:121-134, 1985.

- 49: TWYLCROSS R, FAIRFIELD S: Pain in far advances cancer. *Pain*, 14:303-310, 1982.
50. URBAN BJ, FRANCE RD, STEINBERGER EK, SCOTT DL, MALTBIIE AA: Long-term use of narcotic/antidepressant medication in the management of phantom limb pain. *Pain*, 24:191-196, 1986.
51. WARD NG, BLOOM VL, FRIEDEL RO: The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression. *Pain*, 7:331-341, 1979.
52. WATSON CP, EVANS RJ, REED K, MERSKEY H, GOLDSMITH L, WARSH J: Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology*, 32:671-673, 1982.